



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

Bibliodemens

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

Volume 3, Numéro 1 (janvier 2006)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 7 + 6

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

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 : **Bibliodemens.enl**.

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

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. Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. **Memantine for dementia - art. no. CD003154.pub3**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(2):NIL_7434-NIL_7517.

Adresse de l'auteur référent: Areosa Sastre A; Mauricio Legendre 17,5-A; Madrid 28046; Spain

Analyse critique: La mémantine dans les démences. Revue de la littérature

Synthèse

La Cochrane Collaboration, entreprise internationale indépendante de l'Industrie Pharmaceutique et des institutions vient de publier une épaisse revue sur la mémantine, antagoniste de faible affinité des récepteurs NMDA au glutamate, et indiquée, en France, dans les formes modérément sévère et sévère de la maladie d'Alzheimer (MA). L'objectif de cette analyse était, à partir de tous les essais contrôlés versus placebo disponibles de déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la mémantine dans la MA, la démence vasculaire et les démences mixtes. La stratégie de recherche des données, lancée en Mai 2005, est fondée sur le registre de la Cochrane Collaboration dévolue aux démences et au groupe de travail "amélioration cognitive". Un objectif secondaire était d'évaluer l'impact potentiel des études à six mois non publiées, sur l'efficacité du produit dans les formes légères et modérées de la MA. Les données étaient poolées chaque fois que possible ; les analyses sont présentées en intention de traiter et en cas observés. Les résultats sont exposés selon les étiologies et la sévérité de la démence ; une méta-analyse des essais non publiés et d'une durée d'au moins 24 semaines figure à part, incluant une imputation de la taille de l'effet. Les critères usuels d'analyse d'efficacité de ce type de médicaments sont retrouvés, l'effet sur la cognition, l'impact sur les activités quotidiennes et les troubles psychocomportementaux. Les conclusions de ce rapport sont les suivantes : La mémantine exerce à 6 mois un effet bénéfique discret dans les formes modérée à sévère de la MA ; dans la démence vasculaire, légère et modérée, le bénéfice apprécié sur une évaluation globale n'est pas détectable à 6 mois ; l'effet du produit dans la MA légère à modérée est inconnu. Le produit utilisé à raison de 20mg/j est en règle très bien toléré, les effets indésirables de faible incidence. La limitation des indications officielles à la MA dont le MMSE est inférieur à 15 est justifiée

Commentaires

Le lecteur courageux (l'article comporte 77 pages) ne peut que se féliciter d'accéder à ces rapports de la Cochrane Collaboration, dont les méthodes restent incontestables, exhaustives et synthétiques ; la présentation de données non publiées reste un atout de choix pour forger nos opinions et guider nos choix de traitement, indépendamment de toute pression publicitaire ou médiatique. Une critique de cet article est illusoire car reviendrait à mettre en cause les principes mêmes de la Cochrane Collaboration, seules les conclusions méritant discussion. Selon ce groupe d'experts, les Agences ont vu juste en ne préconisant la mémantine que dans les formes avancées de la MA. La situation de monopole du produit dans cette indication appellerait néanmoins des évaluations comparatives de coût et d'efficacité avec les alternatives au médicament dans ces formes sévères, données manquantes et pourtant capitales pour le financeur. Précisément en regard de la taille de l'effet, la justification du remboursement du produit par les autorités est remise en question. Un tel rapport n'est bien sûr valable qu'en l'état actuel de la connaissance et donc des études réalisées sur le produit ; la méthode utilisée reposant sur les essais cliniques n'éclaire en rien sur la pharmacologie du produit analysé ni même sur la physiopathologie des démences.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Hervé Allain, CMRR Bretagne

Mots-clés : Démence, Memantine, Prescrire, Revue de la littérature

2. Cowppli Bony P, Fabrigoule C, Letenneur L, Ritchie K, Alperovitch A, Dartigues JF, Dubois B. **Validity of the five-word screening test for Alzheimer's disease in a population based study.** Revue Neurologique 2005;161((12) Part 1):1205-1212.

Adresse de l'auteur référent: Cowppli-Bony, P; Univ Bordeaux 2; INSERM; 146, Rue Leo Saignat; F33076 Bordeaux; France. pascale.cowpplibony@isped.u-bordeaux2.fr

Analyse critique: Le test des 5 mots : validité dans la détection de la maladie d'Alzheimer dans la population générale.

Synthèse

Compte tenu de la fréquence des troubles de mémoire d'allure hippocampique dans la MA, l'intérêt de leur mise en évidence dès la consultation du médecin de famille est évident. Le test des 5 mots développé par Dubois et collaborateurs (2002) explore ainsi la mémoire verbale épisodique et distingue les capacités d'encodage et de stockage. Il s'inspire de la procédure dite de Grober et Buschke qui dans l'épreuve de référence utilise 16 mots appartenant à 16 catégories distinctes. Les points clés sont le contrôle de l'encodage des 5 mots en fournissant au sujet l'indice catégoriel sémantique (une boisson : la limonade), le rappel libre et indicé et un temps de rappel immédiat et un autre de rappel différé après une interférence. Dans l'étude initiale dans une consultation de mémoire, les auteurs ont montré qu'un score inférieur à 10 a une sensibilité de 91% et une spécificité de 87% pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Dans le cadre de l'étude des " trois cités ", un échantillon de 4116 sujets recrutés en population générale, âgés en moyenne de 73,8+/-5,4 ans, a pu être évalué avec l'épreuve des 5 mots. Un sous-groupe de 73 sujets présentant une probable maladie d'Alzheimer a pu être isolé. Les auteurs ont analysé les résultats au test des 5 mots en utilisant les paramètres habituels : rappel libre immédiat et différé, score de rappel immédiat (rappel libre et rappel indicé), score de rappel différé (rappel libre et rappel indicé), score total de rappel libre (rappel libre immédiat et différé), score total (score de rappel immédiat et score de rappel différé) et un score total pondéré (STP). Dans ce score total, le rappel libre a un poids plus important que le rappel indicé (coefficient 2 contre coefficient 1), privilégiant les rappels libres mais tenant compte des rappels indicés. Soit, $STP = (2RLI + 1RII) + (2RLD + 1RID)$. Les conditions de recueil des données (étude épidémiologique ou consultation de mémoire) et le type de population étudié (population générale, consultants d'un centre de mémoire) sont différents du travail initial. Les patients MA ont un score total moyen de 7,2+/-2,8 et un STP de 12,8+/-1,6 et les sujets sains, un score total moyen de 9,8+/-0,6 et un STP de 18,5+/-4,7. Dans ce contexte, la sensibilité du test n'est plus que de 63% et la spécificité est de 91%. Le STP offre un meilleur compromis entre sensibilité et valeur prédictive positive (nombre de patients MA parmi ceux qui ont un test anormal) que le score total. Un seuil de réponse à 17 ($STP < 17$) permet une sensibilité à 75,3%, une spécificité à 92,8%, une valeur prédictive positive à 15,9% et une valeur prédictive négative à 99,5% et paraît être un bon compromis pour l'exercice clinique.

Commentaires

Que celui qui n'a jamais utilisé le test des 5 mots ou jamais recommandé son utilisation lève la main ! Ce travail confirme son intérêt en termes de repérage des sujets à risque de présenter une MA mais souligne le fait qu'il ne s'agit pas non plus d'un test diagnostic. La pondération du score total comme l'avait d'ailleurs suggéré Buschke et al., (1999) améliore la sensibilité et la spécificité du test tout en diminuant les faux négatifs et les faux positifs. Cette amélioration doit bien entendu maintenant être diffusée pour améliorer cet outil qui doit être utilisé en priorité chez des sujets se plaignant de leur mémoire (ce qui revient à dire qu'il convient encore d'entendre les sujets !) et il convient autant que possible de compléter l'évaluation par d'autres outils de réalisation rapide. Il peut suffire au diagnostic dans certains cas mais il devra chaque fois que cela est nécessaire permettre d'orienter les patients vers une consultation spécialisée de la mémoire.

[Accès au résumé français](#)

Analysé par: Catherine Thomas-Antérion, CMRR Rhône-Alpes

Mots-clés: Diagnostiquer, Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie, Test

3. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. **Cognitive decline and dementia in diabetes - systematic overview of prospective observational studies**. *Diabetologia* 2005;48(12):2460-2469.

Adresse de l'auteur référent: Cukierman, T; HC Gerstein; Dept Med; Room 3V38,1200 Main St W; Hamilton; ON L8N 3Z5; Canada. cukierm@mcmaster.ca

Analyse critique: Déclin cognitif et démence dans le diabète. Revue systématique des études prospectives observationnelles.

Synthèse

Introduction et buts : Plusieurs études épidémiologiques récentes suggèrent que le diabète est un facteur de risque de dysfonction cognitive. Mais les différences dans les approches analytiques et la grande variété de mesure du devenir cognitif ont conduit à des estimations variées de l'importance de la relation entre diabète et déclin cognitif. Le but de cette revue systématique était donc de résumer les études prospectives disponibles et d'estimer l'ampleur du risque de dysfonction cognitive incidente chez les diabétiques. **Méthodes :** Il s'agit d'une revue systématique des études longitudinales publiées en anglais décrivant les relations entre le statut diabétique et les mesures des fonctions cognitives (initialement puis après une période de suivi d'au moins un an, avec moins de 30% de perdus de vue). Les changements dans les fonctions cognitives ont été mesurés soit comme la moyenne du changement de score (variables continues) soit comme la proportion d'individus développant des degrés variables de changement dans les fonctions cognitives (déclin cognitif ou démence, variables catégorielles). Pour ces dernières un risque combiné a été calculé (*pooled-estimate risk*). **Résultats :** Sur les 1165 résumés et titres initialement identifiés, 25 articles rassemblant des données sur 8656 patients diabétiques suivis sur une période de 2 à 18 ans ont été étudiés. Les diabétiques avaient 1,2 à 1,5 plus de changements dans les mesures des fonctions cognitives que les non-diabétiques. Le diabète augmentait de 1,2 fois le risque de déclin cognitif (1,05-1,40) lors de l'utilisation du *Mini Mental Status Examination* (MMSE) et de 1,7 fois (1,40-1,80) avec le *Digit Symbol Substitution* (DSS). Le risque de démence future toute cause augmentait de 1,6 fois. **Conclusion et interprétation :** Les diabétiques ont un plus grand taux de déclin des fonctions cognitives et un plus grand risque de déclin cognitif. Selon les auteurs, la dysfonction cognitive devrait être ajoutée à la liste des complications chroniques du diabète.

Commentaires

Cette revue systématique permet de faire le point sur un problème très actuel du fait de la prévalence élevée des deux pathologies et de mesurer l'ampleur du risque de déclin cognitif présenté par les diabétiques. La méthodologie paraît être de qualité. On peut cependant noter qu'il n'est pas fait mention d'analyse de l'hétérogénéité et des sous-groupes ni d'analyse de robustesse. Les résultats sont décrits de manière simple malgré les disparités d'approches analytiques des études. La discussion est bien construite. Elle met en avant tout d'abord les différents liens possibles entre diabète et déclin cognitif : lien avec l'HTA, la dyslipidémie et les accidents cérébrovasculaires, la dépression, les rôles des hypoglycémies et de l'hyperglycémie. Selon les auteurs ce lien serait par ailleurs sous-estimé (exclusion à S0 des patients présentant une dégradation des fonctions cognitives, peu d'informations sur le décès et les perdus de vue). Les auteurs discutent ensuite les limites de cette étude : biais de publication (non estimé cependant) ; utilisation prépondérante du MMSE qui ne teste pas des fonctions spécifiques, telle que la vitesse d'exécution, semblant préférentiellement atteintes dans le diabète (d'où les résultats différents établis avec le DSS) ; différences dans les durées de suivi et sur les éventuels facteurs de confusion pris en compte (âge, sexe, éducation, ATCD d'AVC, dépression, HTA...). Ils insistent ensuite sur l'homogénéité des résultats (malgré la disparité des tests cognitifs employés), ce qui est un argument pour la robustesse de la relation. Cependant les phrases concluant que la dysfonction cognitive devrait être ajoutée à la liste des complications chroniques du diabète sont peut-être un peu trop "fortes". Cela devrait en tout cas inciter les cliniciens à évaluer et surveiller au mieux les fonctions cognitives de leurs patients diabétiques.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par: Christelle Raffaitin, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Cognition, Diabète, Démence, Revue de la littérature

4. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang YQ, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczuzfca M. **Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.** Lancet 2005;366(9503):2112-2117.

Adresse de l'auteur référent: Ferri, CP; Univ London Kings Coll; Inst Psychiat; POB 060, de Crespigny Pk; London SE5 8AF; England. c.ferri@iop.kcl.ac.uk

Analyse critique: Prévalence de la démence : consensus réalisé par la méthode Delphi

Synthèse

Cet article tente d'établir, par un consensus obtenu par la méthode Delphi, des données de prévalence de la démence pour l'ensemble des régions du monde. Le principe est une revue de littérature de toutes les études de prévalence en population, de 1980 à 2004. Les résultats de ces différentes études, avec détail du design, du poids des études et des différences méthodologiques sont envoyés à 10 experts. Les experts, travaillant de façon séparée, doivent fournir chacun une estimation de la prévalence de la démence, par tranche d'âge (mais pas par sexe) pour 14 régions du monde définies (Amérique, Europe, Afrique nord, Afrique, Asie du sud, Régions du Pacifique, chaque région étant découpée suivant le taux de mortalité infantile et global). A partir des estimations des experts, une prévalence moyenne est fournie pour chaque région, ainsi que des projections pour 2020 et 2040. Les prévalences ainsi estimées sont très similaires entre les régions, sauf pour l'Afrique et l'Asie du sud avec des prévalences plus faibles. Globalement, les prévalences sont plus élevées dans les pays développés. Le nombre total de démences est estimé à 24.3 M et devrait atteindre 42.3 M en 2020 et 81.1 M en 2040. Les projections permettent d'identifier 3 types de croissance d'ici 2040 : 1) pays développés : prévalence élevée actuellement - augmentation modérée d'ici 2040 (environ 100%) ; 2) Amérique latine / Afrique : prévalence faible actuellement - augmentation rapide d'ici 2040 (de 235 à 393%) ; 3) Chine/ Asie du sud/ Régions du Pacifique : prévalence élevée actuellement - augmentation rapide d'ici 2040 (environ 320%).

Commentaires

Les auteurs discutent bien les limites de leurs estimations, avec dans certaines régions des estimations largement influencées par une étude isolée. D'où la nécessité de disposer d'études supplémentaires couvrant l'ensemble des régions. Les auteurs insistent également sur l'hypothèse d'une prévalence constante choisie pour réaliser les projections, cette hypothèse pouvant être remise en cause en fonction de l'évolution des risques et des progrès médicaux. Dans tous les cas, il semble indispensable de mettre en place des études permettant de suivre l'évolution de la démence dans le futur. Cet article fournit effectivement des estimations au niveau mondial de la prévalence des démences. Mais il est bien évidemment basé sur ce qui existe, avec des études quasi inexistantes notamment en Amérique du sud et en Afrique. Pour l'Europe de l'Ouest, les publications fournies aux experts étaient celles d'Eurodem et les estimations finales sont donc très proches de ces données, datant déjà de plusieurs années et peut-être sous-estimées. Même s'il n'apporte pas de données nouvelles, cet article est une bonne base de travail et permet de prendre conscience de l'ampleur du problème actuel et surtout futur de la démence notamment pour certaines régions. A l'échelle de l'Europe et de la France, l'intégration de certaines données plus récentes pourraient permettre de fournir des estimations probablement plus proches de la réalité.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par: Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Evaluer l'impact de la maladie en santé publique

5. Pariente J, Cole S, Henson R, Clare L, Kennedy A, Rossor M, Cipoloti L, Puel M, Demonet JF, Chollet F, Frackowiak RSJ. **Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task.** *Annals of Neurology* 2005;58(6):870-879.

Adresse de l'auteur référent: Pariente, J; CHU Purpan; INSERM; F-31059 Toulouse; France. jeremie.pariante@toulouse.inserm.fr

Analyse critique: Les patients atteints de Maladie d'Alzheimer recrutent un réseau neuronal alternatif au cours d'une tâche de mémoire.

Synthèse

Justification : La difficulté de se souvenir des noms des personnes de leur entourage constitue un des symptômes de la MA. Sur le plan neuro-anatomique une tâche consistant à mémoriser un nom associé à un visage implique un réseau de structures temporales médianes et préfrontales. L'hippocampe étant une des cibles privilégiées de la pathologie Alzheimer, une telle tâche a été administrée à des patients MA et analysée au moyen d'un paradigme d'IRM fonctionnel événementiel. **Méthode :** 12 patients atteints de MA débutante et 17 sujets contrôles ont été examinés en IRMf alors qu'ils réalisaient une tâche d'apprentissage d'associations nom-visage. Lors de la phase d'encodage une série de 12 visages associés à un nom étaient présentés aux sujets. Cette phase était suivie d'une brève épreuve distractive puis d'une épreuve de reconnaissance au cours de laquelle le sujet devait choisir parmi une liste de 4 noms possibles (à l'aide d'un boîtier à 4 boutons) celui qu'il pensait être associé au visage présenté de manière concomitante. Cette procédure était répétée 4 fois (48 paires au total). **Résultats :** 1) Comparaison normale versus patients sur les paires nom-visage correctement reconnues : Lors de la phase d'encodage les patients activaient de manière spécifique un large réseau bilatéral pariéto-frontal (incluant le cortex pariétal inférieur bilatéral, le frontal médial bilatéral et le cortex inférieur frontal gauche). Lors du rappel les patients présentaient une hyperactivation des cortex inférieur pariétal gauche et inférieur frontal gauche ; 2) Comparaison entre les deux groupes de l'activation spécifique aux reconnaissances correctes (calculée en soustrayant l'activation enregistrée lors des réponses incorrectes à l'activation lors des réponses correctes) : les sujets contrôles présentaient une hyperactivation de l'hippocampe (bilatérale) lorsqu'ils réalisaient des reconnaissances correctes qui n'était pas retrouvée chez les patients. **Conclusion :** Le pattern d'activation associé spécifiquement aux reconnaissances correctes de paires visage-nom n'est pas le même ; chez les sujets contrôles les structures hippocampiques sous-tendraient les reconnaissances correctes alors que cette activation n'est pas retrouvée chez les patients. Les patients activeraient un réseau alternatif fronto-pariétal bilatéral considéré comme étant le reflet d'une certaine plasticité cérébrale persistant chez les patients Alzheimer leur permettant de compenser au moins en partie leurs difficultés cognitives.

Commentaires

L'étude est bien menée. La discussion autour de la problématique des capacités de compensation dans la MA est intéressante. Il faut souligner que pour la première fois ce résultat montrant que les patients Alzheimer recrutent un réseau alternatif incluant les régions frontales lors de la réalisation d'une tâche de mémoire est démontré au moyen d'un paradigme d'IRMf événementiel. Cette procédure a l'avantage considérable de pouvoir dissocier les activations liées aux phases d'encodage et de rappel mais aussi les activations enregistrées lors des bonnes et des mauvaises réponses permettant une mise en relation plus fine des processus cognitifs et de leur sous-jacent neuro-anatomique. Ce résultat n'est toutefois pas complètement nouveau : Grady en 1993 ou Becker en 1996 utilisant des paradigmes d'analyse moins sophistiqués avaient déjà rapporté un résultat dans ce sens. Il est surprenant que ces auteurs pionniers dans la mise en évidence de capacités de compensation cérébrale chez des patients Alzheimer ne soient pas cités dans cet article.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par: Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Cognition, Diagnostiquer, Maladie d'Alzheimer, Mémoire, Neuropsychologie

6. Rovelet Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillet S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Champion D. **APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy**. Nature Genetics 2006;38(1):24-26.

Adresse de l'auteur référent: Champion, D; INSERM; U614; Rouen; France. dominique.campion@univ-rouen.fr

Analyse critique: Une duplication du locus APP cause la forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer avec angiopathie amyloïde cérébrale.

Synthèse

Les mutations des gènes codant pour l'APP et les présénilines (PS1, PS2) conduisent à des formes familiales d'apparition précoce de la maladie d'Alzheimer (FEOAD). Les auteurs ont analysé si une duplication du locus du gène de l'APP était observée dans un sous-groupe de sujets FEOAD. L'échantillon était composé de 12 sujets FEOAD non apparentés pour lesquels aucune mutation de l'APP ou des PS1/PS2 n'a été trouvée. Cinq des 12 sujets appartenaient à des familles dans lesquelles une co-occurrence d'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA) était diagnostiquée. Chez les familles de ces 5 patients, une duplication du locus APP a été retrouvée chez les patients atteints mais pas chez les sujets non malades de plus de 60 ans. La partie de chromosome dupliquée était variable selon les familles et de taille variant de 0.58 à 6.37 millions de bases. Ces fragments contiennent de 5 à 12 gènes répertoriés. Les phénotypes des 19 sujets atteints des 5 familles étaient similaires. Aucun élément de retard mental n'était observé avant l'apparition de la démence, et aucun cas de trisomie 21 n'a été identifié. L'analyse neuropathologique des 5 cas confirmait la présence d'une maladie d'Alzheimer selon les critères du CERAD, avec de nombreux dépôts de peptide amyloïde et des dégénérescences neurofibrillaires dans l'hippocampe, le système limbique et l'isocortex. Toutefois, une angiopathie amyloïde cérébrale sévère était observée. L'amyloïde vasculaire était essentiellement composée de peptide A40 alors que les plaques parenchymateuses étaient composées de A42, entourées de dépôts A40. Ces résultats montrent qu'une petite région du chromosome 21, incluant l'APP et 4 autres gènes, suffit pour induire un dépôt de peptide A beta. Parmi les 65 familles ayant une transmission autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer précoce, 8% (5/65) sont dues à une duplication du locus APP.

Commentaires .

Cet article confortera les baptistes, chantres de la cascade amyloïde, dans leur position. Cet article confirme qu'une expression augmentée du gène non muté de l'APP (soit par simple surproduction ou par altération de la régulation du gène) conduit à une maladie d'Alzheimer. Toutefois, les Tauistes peuvent argumenter que la pathologie fibrillaire précède les dépôts d'A beta en population générale. Il est probable qu'une interaction Tau-Abeta soit en cause. La vraie question est de savoir si cette variation de l'expression de l'APP conduit à une maladie d'Alzheimer tardive. Delabar et Sinet en 1987 avaient rapporté une telle duplication chez 3 sujets, mais ce résultat n'avait jamais été confirmé par d'autres équipes. Il reste maintenant à déterminer la place qu'occupe cette duplication dans l'ensemble des cas, familiaux ou non.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Angiopathie amyloïde cérébrale, APP, Gène, Maladie d'Alzheimer

7. Shobab LA, Hsiung GYR, Feldman HH. **Cholesterol in Alzheimer's disease** Lancet Neurology 2005;4(12):841-852.

Adresse de l'auteur référant: Feldman, HH; Univ British Columbia; Div Neurol; Vancouver; BC V6T 2B5; Canada. Feldman, HH: hfeldman@interchange.ubc.ca

Analyse critique: Cholestérol et maladie d'Alzheimer

Synthèse

Cet article présente les mécanismes d'action du cholestérol au niveau cérébral et les arguments physiopathologiques, cliniques et épidémiologiques pour son rôle dans la maladie d'Alzheimer (MA). Le cerveau est l'organe le plus riche en cholestérol, qui est synthétisé au sein du système nerveux central par les neurones en développement puis par les astrocytes. L'inhibition de l'HMGCoA réductase par les statines diminue la biosynthèse du cholestérol. Cependant elle peut aussi freiner la synthèse d'ubiquinone (Co-enzyme Q10), un important anti-oxydant, à partir des métabolites intermédiaires de la biosynthèse du cholestérol. Le cholestérol synthétisé in situ est transporté par l'apolipoprotéine E (apoE), qui assure aussi son élimination extra-cellulaire. Le cholestérol intra-cellulaire sert à la formation des synapses et des dendrites. Dans la MA il existe une augmentation du relargage du cholestérol des neurones et synapses dégradés et une déficience du transport chez les apoE 4 +. Quand la MA progresse, le transport et le métabolisme du cholestérol diminuent. Lorsque la barrière hémato-méningée est intacte, le cholestérol ne peut pas la franchir sauf sous forme de 24S-hydroxycholestérol. Mais en cas de lésions vasculaires de cette barrière, il peut se produire une accumulation de cholestérol dans les membranes qui va interagir avec les secrétases pour favoriser la synthèse d'A β à partir de l'APP. Par ailleurs le cholestérol favorise l'athérosclérose des vaisseaux et la constitution de micro-infarctus cérébraux. Plusieurs études épidémiologiques ont trouvé une association entre un cholestérol plasmatique élevé, notamment vers le milieu de la vie, et un risque accru de développer une MA. Plusieurs gènes soupçonnés d'être associés avec le risque de MA sont aussi impliqués dans le métabolisme et le transport du cholestérol, outre l'apoE : CYP46A1, ABCA1, LRP1. Des études in vitro ont montré un effet des statines sur la diminution de la synthèse d'A β . Cependant les études cliniques ont donné des résultats très discordants. De même plusieurs études épidémiologiques d'observation prospectives récentes n'ont pas retrouvé de diminution de l'incidence de la MA chez les utilisateurs de statines, démentant les résultats d'études cas-témoin plus anciennes. Deux essais contrôlés randomisés n'ont trouvé aucun effet des statines sur les événements cognitifs, qui n'étaient toutefois qu'un objectif secondaire pour lequel ces études manquaient de puissance. Plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité de la simvastatine et l'atorvastatine dans la MA établie sont en cours. L'étude pilote de l'atorvastatine montre une tendance à l'efficacité sur trois échelles cliniques et une amélioration significative à la *Geriatric Depression Scale*. Les effets indésirables des statines sont encore mal connus, notamment sur les fonctions cognitives comme le laisse craindre une étude de cas. L'ensemble de ces données suggère que le cholestérol joue un rôle important dans la MA et la démence vasculaire, et pose donc la question de l'intérêt d'interventions précoces sur l'alimentation et le cholestérol plasmatiques pour la prévention des démences. En l'absence d'essais randomisés de grande taille, le traitement d'un cholestérol plasmatique élevé par statines relève uniquement de la prévention des maladies cardiovasculaires. En effet, diminuer la biosynthèse du cholestérol alors que le cerveau en a besoin pour la synaptogénèse pourrait être plus néfaste que bénéfique.

Commentaires

Article très complet, présentant une synthèse très bien argumentée et critique, et qui montre les recherches encore nécessaires avant d'arriver à des recommandations pour la pratique clinique.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par: Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Cholestérol, Maladie d'Alzheimer

Les analyses critiques de ces 6 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.ISA>, choisir dans la liste déroulante *All Databases* la base **Bibliodémences.enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Aschbacher, K., et al., *Coping processes and hemostatic reactivity to acute stress in dementia caregivers*. Psychosomatic Medicine, 2005 **67**(6): p. 964-971.

Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aidant, Démence, Psychologie, Réactivité hémostatique, Stress

2. Gaugler, J.E., et al., *Unmet care needs and key outcomes in dementia*. Journal of the American Geriatrics Society, 2005 **53**(12): p. 2098-2105.

Analysé par Juan Manuel Villalpando, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aidant, Comprendre la maladie, Démence

3. Harvey, P.D., et al., *The validation of a caregiver assessment of dementia - The Dementia Severity Scale*. Alzheimer Disease and Associated Disorders, 2005 **19**(4): p. 186-194.

Analysé par Marie de Pommerol, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aidant, Démence, Evaluation ; Test

4. Holtzer, R., et al., *Depressive symptoms in Alzheimer's disease: Natural course and temporal relation to function and cognitive status*. Journal of the American Geriatrics Society, 2005 **53**(12): p. 2083-2089.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Dépression, Histoire naturelle, Maladie d'Alzheimer

5. Woods, B., et al., *Reminiscence therapy for dementia - art. no. CD001120.pub2*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005 (2): p. NIL_5702-NIL_5734.

Analysé par Yann Gaestel, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Prescrire, Thérapie par réminiscence

6. Florent, S., et al., *Docosahexaenoic acid prevents neuronal apoptosis induced by soluble amyloid-beta oligomers*. Journal of Neurochemistry, 2006 **96**(2): p. 385-395.

Analysé par Catherine Feart, CMRR Aquitaine

Mots-clés : DHA, Maladie d'Alzheimer