

BiblioDémences

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

Volume 7, Numéro 10 (octobre 2010)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 21

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents Connect**, éditées par Thomson Scientific : 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

La base de données BiblioDem enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.citeulike.org/group/13471>

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

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus (sans accent) permettent d'interroger la base de données cumulative BiblioDem.

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)

Mots-clés



1. Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, Sulkava R. **Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation?** Brain 2010 133:2210-2216.

Adresse de l'auteur référent: Univ Cambridge, Inst Publ Hlth, Dept Publ Hlth & Primary Care, Cambridge CB2 0SR, England. hk323@medschl.cam.ac.uk

Analyse critique: Éducation, cerveau et démence : neuroprotection ou compensation ?

Synthèse

L'impact du niveau d'éducation sur la survenue de la démence est un sujet d'actualité. A l'examen neuropathologique post mortem, chez quasiment tous les sujets âgés on observe des lésions mais tous n'ont pas un syndrome démentiel. En se basant sur ECLIPSE (Epidemiological Clinicopathological Studies in Europe), réunissant trois cohortes en population générale, les auteurs ont étudié les relations entre sévérité de l'atteinte neuropathologique, expression clinique et niveau d'éducation. L'hypothèse était qu'un haut niveau d'éducation diminuait le risque de survenue d'une démence. Les trois cohortes constituant ECLIPSE ont débuté entre 1985 et 1991 et recueillent des données cliniques longitudinales et neuropathologiques.

Le niveau d'étude était établi à l'inclusion, les démences incidentes étaient recueillies au cours du suivi (interrogatoire, interrogatoire rétrospectif d'une information, données du certificat de décès et données socio-médicales). Les conclusions neuropathologiques étaient faites selon les critères du CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease protocol).

Sur les 872 sujets inclus, dont 56 % présentaient un syndrome démentiel au moment du décès. Le niveau d'éducation était associé avec un risque diminué de survenue de démence et avec un poids cérébral plus élevé mais il n'y avait pas de lien entre niveau d'éducation et sévérité des lésions neurodégénératives ou vasculaires. L'association entre la sévérité de l'atteinte neuropathologique et le syndrome démentiel variait en fonction du niveau d'étude : le niveau d'étude diminuait le risque de démence pour les stades neuropathologiques peu sévère (Braak <4).

Un haut niveau d'étude ne protège pas de la survenue de lésions neuropathologiques constatées en post mortem cependant l'éducation modulerait probablement l'expression clinique de ces lésions. Ces résultats suggèrent que la compréhension du mécanisme de compensation « fonctionnelle » des lésions neuropathologiques pourrait être d'importance pour l'avenir de la société.

Commentaires

Dans cette étude, et pour la première fois, les auteurs confirment sur trois populations différentes que le niveau d'éducation ne protège pas de la survenue de lésions cérébrales mais offre la capacité de moduler l'expression clinique de ces lésions à un stade précoce (Braak <4).

Les résultats présentés ci-dessus rendent compte d'une inégalité entre les individus à exprimer ou à compenser une atteinte neuropathologique. Ces résultats illustrent le concept de réserve cognitive qui stipule que certains sujets pourraient mieux compenser les processus neuropathologiques.

Les limites méthodologiques de cette étude sont essentiellement dues à la nature multicentrique : les critères de syndrome démentiel, la répartition des niveaux d'éducation étaient différents dans les trois cohortes. Néanmoins, ceci ne semble pas avoir limité la significativité des résultats qui sont identiques dans les trois populations bien qu'une des cohortes soit épidémiologiquement différente (plus âgée et moins éduquée).

Malheureusement, il semble difficile d'interpréter les résultats plus finement car la sévérité du syndrome démentiel au moment du décès est inconnu sachant que le délai entre l'examen clinique et le prélèvement cérébral était variable mais inférieur à deux ans dans la majorité des cas.

En conclusion, un haut niveau d'éducation ne protège pas de la survenue de lésions neurodégénératives mais permet la modulation de son expression clinique surtout pour des stades neuropathologiques débutants. Les mécanismes de compensation suggérés par le concept de réserve cognitive ne sont actuellement pas connus.

Analysé par Claire Paquet, CMRR

Mots-clés: Niveau d'éducation; Démence; Réserve cognitive; Compensation;

2. DeBette S, Beiser A, Hoffmann U, DeCarli C, O'Donnell CJ, Massaro JM, Au R, Himali JJ, Wolf PA, Fox CS, Seshadri S. **Visceral Fat Is Associated with Lower Brain Volume in Healthy Middle-Aged Adults**. *Annals of Neurology* 2010;68(2):136-144.

Adresse de l'auteur référent: Boston Univ, Sch Med, Dept Neurol, Framingham Heart Study, Boston, MA 02118 USA. suseshad@bu.edu

Analyse critique: La graisse viscérale est associée avec un volume cérébral plus faible chez des sujets d'âge moyen en bonne santé

Synthèse

L'obésité à l'âge moyen est associée à un risque accru de développer une démence des décennies plus tard. L'objectif de cette étude était d'analyser l'association transversale entre divers marqueurs de corpulence (Indice de Masse Corporelle (IMC), tour de taille, ratio tour de taille/tour de hanches, marqueurs radiologiques de graisse abdominale sous-cutanée et viscérale) et des marqueurs en IRM (volume cérébral total, volume de la corne temporale, volume des hypersignaux de la substance blanche et infarctus cérébraux).

Les participants sont 733 membres de la cohorte des descendants de Framingham. Les paramètres anthropométriques ainsi que les variables d'ajustement ont été mesurés en 1998-2001, chez des sujets alors âgés de 60 ans en moyenne. Les examens radiologiques (scanner) abdominaux ont été réalisés entre 2002 et 2005, donc quatre ans plus tard. Enfin les IRM cérébrales utilisées dans cette étude ont été acquises entre 2005 et 2007.

Des niveaux plus élevés d'IMC, de tour de taille, de ratio tour de taille/hanches, de graisse sous-cutanée et viscérale étaient associés à un plus petit volume cérébral total. L'association la plus forte était observée avec la graisse viscérale. Cette association persistait après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires (dont l'indice HOMA, marqueur d'insulinorésistance) mais devenait non significative après ajustement supplémentaire pour le niveau de CRP, marqueur de l'inflammation. Inversement le ratio tour de taille/hanches, mais pas les autres paramètres anthropométriques, était associé avec un volume plus important de la corne temporale.

Aucune association significative n'était notée avec les marqueurs de pathologie vasculaire en IRM (volume des hypersignaux de la substance blanche, infarctus cérébraux) sauf pour l'un des modèles avec le tissu adipeux viscéral, paradoxalement associé à moins d'infarctus cérébraux, ce qui peut s'expliquer par la multiplicité des tests effectués.

Commentaires

La force de cette étude est d'avoir associé marqueurs anthropométriques et radiologiques d'obésité en relation avec l'IRM cérébrale dans un grand échantillon. Cependant ces différents marqueurs n'étaient pas recueillis au même temps, ni l'IRM, et leur interprétation reste délicate.

Par ailleurs le statut cognitif des sujets n'est absolument pas décrit. On ne sait pas notamment si certains participants étaient en phase pré-déméntielle, ce qui pourrait expliquer certains résultats paradoxaux liés à l'amaigrissement souvent constaté dans les dernières années précédant le diagnostic de démence.

Ce travail attire cependant l'attention sur le rôle délétère de l'adiposité notamment viscérale, qui pourrait s'expliquer par l'inflammation chronique qu'elle entretient. Les prévalences élevées d'obésité dans certaines régions du monde laissent ainsi craindre une augmentation de l'incidence de la démence dans les décennies à venir, si ces individus survivent assez longtemps.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Obésité; Graisse viscérale; Volume cérébral;

3. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. **A Biobehavioral Home-Based Intervention and the Well-being of Patients With Dementia and Their Caregivers The COPE Randomized Trial.** Journal of the American Medical Association 2010 304(9):983-991.

Adresse de l'auteur référant: Jefferson Center for Applied Research on Aging and Health, Thomas Jefferson University, 130 S Ninth St, Ste 513, Philadelphia, PA 19130, USA. laura.gitlin@jefferson.edu

Analyse critique: Intervention écologique comportementale à domicile et bien-être des patients déments et de leurs aidants. Essai randomisé COPE.

Synthèse

Cet essai vise à évaluer l'efficacité d'une intervention écologique non médicamenteuse chez des patients déments et leur aidant sur la dépendance, la qualité de vie et l'engagement dans des activités. Dans cette étude, 237 couples dément/aidant ont été randomisés (117 groupe intervention et 120 groupe contrôle).

L'intervention est réalisée sur quatre mois et consiste en 10 sessions de conseils et/ou rééducation, à domicile, visant à adapter l'environnement et les activités en fonction des capacités du patient ; les problèmes dans la vie de tous les jours sont identifiés par l'aidant et des solutions sont proposées. Deux sessions (une en vis-à-vis et une par téléphone) avec une infirmière sont également réalisées afin de détecter d'éventuels problèmes médicaux (douleur, déshydratation, examen sang et urines) et le traitement médicamenteux est ajusté.

Le groupe contrôle bénéficie d'une intervention minimum avec trois appels téléphoniques de 20 minutes et envoi de brochures d'information sur la maladie. À quatre mois, un bénéfice faible est mis en évidence pour le groupe intervention sur la dépendance, en particulier pour les IADL et l'engagement dans les activités. Pas d'amélioration significative de l'agitation ou de la qualité de vie.

Les aidants du groupe contrôle ont eux une amélioration du bien-être et de leur confiance dans les activités que peut réaliser le patient.

À neuf mois, aucune différence ne persiste entre les deux groupes même si les aidants du groupe intervention déclarent percevoir un bénéfice plus important. À noter dans le groupe intervention, la détection d'une pathologie non traitée chez 40 patients (34 %).

Commentaires

Cette intervention multi-composite est une des premières à démontrer une efficacité sur la dépendance. Il s'agit d'une intervention d'intensité modérée (12 sessions individuelles à domicile sur une période de quatre mois), relativement simple à mettre en œuvre ; cette intervention nécessite de bien connaître la maladie mais ne met pas en œuvre de technicité particulière puisqu'elle consiste en des conseils adaptés pour favoriser la réalisation des activités de la vie quotidienne.

Un point sans doute primordial est qu'elle est individualisée, répondant aux besoins spécifiques de chaque patient/aidant. Le coût de cette prise en charge est estimé à 540 dollars pour la période des 4 mois, à comparer à environ 350 euros pour le traitement médicamenteux sur la même durée. Le problème est le non maintien de l'efficacité à neuf mois, qui implique probablement la nécessité de maintenir l'intervention au long cours pour maintenir l'efficacité.

L'intervention a été très bien acceptée et appréciée par les aidants, mais la sélection de la population s'est faite sur appel à volontaires, sélectionnant par définition des aidants souhaitant participer.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Essai randomisé; COPE; Démence; Aidant; Prise en charge;

4. He G, Luo WJ, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajolet M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P. **Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease**. Nature 2010 467(7311):95-98.

Adresse de l'auteur référent: Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience, The Rockefeller University, 1230 York Avenue, New York, New York 10065, USA.

Analyse critique:

Une protéine activatrice de la gamma-sécrétase est une cible thérapeutique de la maladie d'Alzheimer

Régulation sélective de la gamma-sécrétase.(St George-Hyslop, Schmitt-Ulms G. Selectively tuning gamma-secretase. Nature, 2010;462:36-37)

Synthèse des deux articles

Ces deux références correspondent à un article original (He) et un commentaire de St Georges-Hyslop. Ce dernier précise que le complexe des enzymes présénilines qui clive le précurseur de la protéine amyloïde en fragment A_{beta} est composé de quatre protéines principales : PS1/PS2, APH-1, nicastrine et PEN-2. Outre l'APP, ce complexe a pour substrat Notch et N-cadhérine qui sont également des protéines membranaires.

Plusieurs réactions de clivage sont catalysées par ce complexe. Une coupure aux résidus 48 et 49 (clivage epsilon) génère un fragment intracellulaire (AICD) impliqué dans la signalisation moléculaire. Les clivages aux positions 38 et 43 (clivage gamma) produisent les fragments beta amyloïde AB40 et AB42. L'inhibition du complexe préséniline s'est jusqu'à présent soldé par un échec, les inhibiteurs ayant également une action sur Notch.

Dernièrement, l'équipe de He avait noté qu'un anticancéreux (l'imatinib ou STI571 ou Gleevec) permettait la diminution de la production d'A-beta sans affecter le clivage de Notch. Afin d'identifier la cible de l'imatinib, un marquage de cette molécule montrait qu'elle n'était pas associée au complexe préséniline mais à une gamma-secretase activating protein (GSAP). L'inhibition de GSAP entraîne une réduction de la production d'A-beta sans modifier le clivage de Notch.

On note également une augmentation de la concentration d'AICD. Ceci suggère que GSAP intervient spécifiquement au site de clivage gamma. In vivo, le blocage de GSAP entraîne une réduction de 38% du nombre de plaques séniles chez les souris.

Les auteurs suggèrent que le retrait de GSAP du complexe préséniline pourrait déstabiliser le complexe en facilitant le clivage epsilon au détriment du clivage gamma, réduisant ainsi la concentration en peptide A-beta.

Commentaires

L'article de He présente l'ensemble des résultats et le commentaire de St Georges-Hyslop apporte un éclairage intéressant pour le lecteur moins affûté sur les manipulations de biologie moléculaire.

Ce résultat donne l'espoir de réduire la concentration de peptide A-beta plus sélectivement que les inhibiteurs actuels. L'Imatinib ne peut malheureusement pas être utilisé car il est excrété du cerveau par une puissante pompe P-glycoprotéine.

La recherche de substances spécifiques permettant l'inhibition de la GSAP est probablement en cours. Leur découverte pourrait représenter une forme d'action thérapeutique importante à l'avenir, relançant les espoirs d'une lutte contre la maladie d'Alzheimer avec des inhibiteurs de la gamma-sécrétase.

Les derniers échecs des différentes molécules testées laissent douter certains de la pertinence de cette approche thérapeutique, échecs dus principalement à des molécules ayant une action trop peu spécifique.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde; Gamma-sécrétase; MA; Biologie moléculaire;

5. Johansson L, Guo XX, Waern M, Ostling S, Gustafson D, Bengtsson C, Skoog I. **Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study.** Brain 2010 133:2217-2224.

Adresse de l'auteur référent: Gothenburg Univ, Sahlgrenska Acad, Dept Psychiat & Neurochem, S-43141 Molndal, Sweden. lena.johansson@neuro.gu.se

Analyse critique: Stress psychologique de l'âge mur et risque de démence : une étude prospective de 35 ans,

Synthèse

Introduction : La littérature rapporte peu d'études prospectives comme celle-ci, sur la relation entre le stress psychologique rapporté par le patient féminin et le risque de développer une démence. Or le stress, par le biais d'une activation de l'axe hypothalamo-pituitaire, provoque une augmentation du taux d'hormones glucocorticoïdes, qui pourrait être responsable d'une atrophie de l'hippocampe, et d'une augmentation du dépôt de protéine beta amyloïde cérébrale.

Par ailleurs, le stress est aussi associé de façon indépendante à l'HTA et aux autres facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) impliqués dans la survenue de maladie d'Alzheimer (MA) et de démence vasculaire (DVa).

Patients et méthodes : 1400 femmes furent randomisées et évaluées tous les 10 à 15 ans, dans deux domaines : le premier était la présence d'un stress psychologique, au travers d'une unique question : a-t-elle vécu un, plusieurs épisodes ou de façon permanente (échelle de 1 à 5) du stress (objectivé par une nervosité, une irritabilité, une anxiété, des troubles du sommeil, une peur ou une tension nerveuse) dans sa vie quotidienne, dû au travail, la famille ou la santé ; le second domaine portait sur les fonctions cognitives, avec un examen neuropsychologique, et le diagnostic de démence était – ou non- porté avec les informations médicales, de l'aidant, et selon les critères du DSMIV. Des informations annexes ont été également recueillies : niveau d'éducation, FRCV, statut économique et marital, etc.

Résultats : 20 % rapportaient un stress fréquent ou constant lors de la première évaluation, 23 % à la deuxième, 15 % à la troisième. 161 démences ont été diagnostiquées, 105 MA, 40 DVa, l'âge moyen étant de 76 ans. Un stress fréquent ou constant a été retrouvé, après ajustement des possibles facteurs confondants, lié de façon significative à la survenue d'une démence de type MA, mais pas de DVa.

Discussion : C'est la première étude à mettre en évidence ce lien, dont l'explication biologique reste complexe. Les auteurs font également l'hypothèse que la présence présymptomatique de lésions Alzheimer soit en soi un facteur de prédisposition au stress, ce qui sous entendrait qu'une tolérance diminuée au stress soit un reflet indirect des premiers symptômes de démence.

Commentaires

Cette étude a comme principaux avantages son recrutement large et important, sa longue durée de suivi, et des conditions rigoureuses de recueil des informations, avec des échelles neuropsychologiques validées.

Cependant, le stress n'est évalué que de façon qualitative, sans notion de gravité, la personnalité n'est pas analysée, et il existe un certain nombre de pertes de vue. Malgré tout, l'intérêt réside dans la mise en évidence d'un lien que l'on suspectait déjà entre le stress et la survenue de démence.

Reste maintenant à en comprendre le mécanisme, et les pistes physiopathologiques.

Analysé par Claire Gervais-Theodore, CMRR Nice

Mots-clés: Stress psychologique; Démence;

6. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, Morris JC, Head D. **Exercise and Alzheimer's Disease Biomarkers in Cognitively Normal Older Adults**. *Annals of Neurology* 2010 68(3):311-318.

Adresse de l'auteur référent: From the Program in Neuroscience, Division of Biology and Biomedical Sciences, Washington University, St. Louis, MO 63130, USA.

Analyse critique: Exercice physique et biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer (MA) chez des sujets âgés cognitivement normaux.

Synthèse

Objectif : étude des relations entre activité physique et biomarqueurs chez des sujets âgés non Alzheimer. Méthodes : 69 sujets âgés (55ans et plus) cognitivement normaux (CDR=0) recrutés dans le Centre de Recherche sur la MA de l'Université de Washington.

Sont étudiés les biomarqueurs en PIB (n=54) ainsi que les biomarqueurs du LCR (n=56) (A β 42, tau, tau phosphorylée (p-Tau). Un score d'activités physiques (sur les 10 dernières années) a été calculé à partir d'un questionnaire téléphonique standardisé le WRJ (Walking, Running, Jogging), validé dans de telles conditions d'utilisation. Le score obtenu a été ensuite rapporté à l'équivalent métabolique (MET) donnant la moyenne en h/semaine sur les 10 dernières années et comparé au seuil de 7.5 MET h/sem recommandé par l'American Heart Association (AHA) (correspondant à 30 minutes d'exercice modéré 5j/ semaine).

Résultats : Les sujets ayant un phénotype à risque (taux élevés en PIB, tau et p-Tau et bas en A β 42) avaient un score d'activités physiques significativement moindre. L'association avec tau et p-Tau devenait non significative après ajustement sur les covariables.

Graphiquement, chez ceux respectant les recommandations de l'AHA, aucun sujet (excepté 1) ne se retrouvait dans les phénotypes à risque. L'association entre PIB et exercice physique était retrouvée uniquement chez les non porteurs de l'ApoE4.

Commentaires

Des modèles sur souris transgéniques suggèrent des effets bénéfiques de l'activité physique sur la pathologie Alzheimer. Chez l'humain, les études observationnelles montrent des résultats contradictoires et ne bénéficient pas pour la plupart des biomarqueurs chez des sujets normaux.

Il apparaît ici important de se positionner en amont du processus démentiel pour éviter la phase durant laquelle, les premiers signes de la maladie pourraient conduire à une réduction des activités (qui ne serait alors qu'une conséquence de la maladie). On peut d'ailleurs regretter le manque d'information concernant les critères d'inclusion (avec ou sans plainte ?) et le niveau cognitif des sujets inclus.

Cette étude sérieuse, bien que limitée par la petite soixantaine de sujets sains (ayant tout même accepté la PL !), suggère une relation significative entre activité physique et processus amyloïde, et plus particulièrement chez les non-porteurs de l'ApoE. Les sujets les plus actifs présenteraient des profils amyloïdes (en BIP et A β 42) « favorables », alors que l'association n'est pas observée avec tau et P-tau. Les auteurs suggèrent que ces résultats confirmeraient la temporalité entre amyloïde et tau, tau survenant consécutivement au processus amyloïde.

Les analyses en sous-groupes notamment sur l'ApoE sont limitées par la faible taille d'échantillon et le faible nombre d'ApoE+ actifs, suggérant que l'ApoE pourrait jouer un rôle dans l'arrêt précoce d'activités. De plus, les résultats apparaissent assez influencés par les valeurs extrêmes. Enfin, le niveau d'activités ne représente qu'un niveau moyen sur 10 ans, ne permettant pas de distinguer les personnes ayant récemment réduit leurs activités de celles ayant toujours eu une activité faible...Un résultat intéressant pour de la prévention primaire, mais qui nécessite d'être confirmé notamment dans le cadre d'études d'intervention.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Activité physique; Biomarqueurs; MA;

7. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. **Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study - art. no. c3584**. British Medical Journal 2010 341:C3584-C3584.

Adresse de l'auteur référent: Med Res Council Gen Practice Res Framework, London NW1 2ND, England. gr@gprf.mrc.ac.uk

Analyse critique: Survie des personnes ayant un diagnostic de démence en soin primaire : étude de cohorte.

Synthèse

L'objectif de ce papier est de déterminer l'incidence de la démence et la survie après le diagnostic de démence dans la "vraie vie", c'est-à-dire basé non pas sur une recherche systématique et un diagnostic actif de démence, mais au contraire sur les diagnostics de démence tels qu'ils sont posés par les médecins en soin primaire.

Cette étude de cohorte repose sur une base de données anglaise (Health Improvement Network, base de données sur plus de 5 millions de patients), bases de données de soins en santé primaire portant sur 365 cabinets de médecine générale recueillant symptômes et diagnostics. L'analyse a porté sur 22529 sujets de plus de 60 ans ayant eu un diagnostic de démence entre 1990 et 2007 (les diagnostics de "problème de mémoire" ou "déficit cognitif" n'ont pas été considérés) qui ont été appariés à des témoins (5 pour 1 cas) suivis dans les mêmes cabinets sur la même période (n=112645).

L'incidence de la démence était stable sur la période étudiée, de 3 à 4 pour 1000 PA, plus élevée chez les femmes que chez les hommes, augmentant avec l'âge jusqu'à 90 ans, mais stable au-delà. La médiane de survie après diagnostic de démence était de 6,7 ans entre 60-69 ans, et diminuait avec l'âge pour arriver à 1,9 an chez les plus de 90 ans. Le risque relatif de décès pour les personnes avec diagnostic de démence (par rapport aux personnes sans diagnostic) était très élevé dans la 1ère année suivant le diagnostic (RR=3,76), et de 2,5 les années suivantes. Dans cette population de soins primaires, l'incidence des démences est restée stable sur la période avec un taux entre 3 et 4/1000 /an, plus élevée chez les femmes et dans le groupe d'âge 60-79 ans vivant dans des zones défavorisées.

Commentaires

Les données de mortalité dans les populations démentes ne sont pas très abondantes dans la littérature et elles proviennent essentiellement d'études en population avec recherche active des cas. Les données présentées ici sont utiles pour les médecins généralistes qui suivent les patients déments car elles sont pour eux plus proche de la "vraie vie".

Ces chiffres mettent en évidence une incidence des cas de démence diagnostiqués beaucoup plus faible que l'incidence mise en évidence dans les études avec diagnostic actif de démence, ce qui est tout à fait cohérent avec le sous-diagnostic majeur de cette maladie. L'incidence n'augmente plus après 90 ans, là aussi sans doute en rapport avec un sous-diagnostic plus important chez les plus âgés. La médiane de survie courte retrouvée dans cette étude, ainsi que le risque de décès très élevé dans la 1ère année suivant le diagnostic, sont tout à fait cohérents avec un diagnostic tardif de la maladie, souvent au stade des complications.

L'absence d'évolution temporelle pour les données d'incidence de démence est un peu décevante et peut être interprétée comme un échec des campagnes de diagnostic en médecine générale en Grande-Bretagne, la part des cas non diagnostiqués n'a probablement pas diminuée. Ces taux sont aussi plus bas que ceux des études en population mené par le MRC ou des chiffres des méta-analyses européennes.

Il est cependant difficile de savoir dans quelle mesure ce non-diagnostic est dû à une absence réelle de reconnaissance de la démence par le médecin ou à une réticence à mettre le nom de démence du fait d'une efficacité modérée des traitements et de l'image négative de la maladie.

Le mode de sélection des cas limite bien sur la portée des résultats qui sont néanmoins très intéressants en donnant un éclairage pragmatique de ces questions, important pour la pratique médicale et la planification de la prise en charge des patients.

Analysé par Catherine Helmer et Claudine Berr, CMRR Aquitaine et Montpellier

Mots-clés: Soins primaires; Démence;

8. St George-Hyslop P, Schmitt-Ulms G. **ALZHEIMER'S DISEASE** Selectively tuning gamma-secretase. Nature 2010;467(7311):36-37.

Adresse de l'auteur référent: Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 3H2, Canada, and at the Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Cambridge CB2 0XY, UK. phs22@cam.ac.uk

Analyse critique: Voir analyse article He G, et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. Nature, 2010;462:95-99

9. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, Barnes D, Covinsky KE, Neylan T, Kluse M, Marmar C. **Posttraumatic Stress Disorder and Risk of Dementia Among US Veterans.** Archives of General Psychiatry 2010 67(6):608-613.

Adresse de l'auteur référent: San Francisco VA Med Ctr, San Francisco, CA 94121 USA. kristine.yaffe@ucsf.edu

Analyse critique: Stress post-traumatique et risque de démence chez des vétérans américains

Synthèse

Le stress post traumatique (PTSD) est une pathologie psychiatrique fréquente chez les militaires, 20-30 % en prévalence vie entière et plus de 15 % après un retour de guerre comme celle du Vietnam. Cet état est associé à de nombreuses comorbidités incluant le déclin des fonctions cognitives mais sa place comme facteur de risque de démence a été peu étudiée.

Ce papier présente des résultats sur plus de 180 000 vétérans inclus dans la base nationale regroupant toutes les données de santé liées aux hospitalisations et consultations des vétérans américains. Le diagnostic de PTSD selon les critères ICD-9 devait être renseigné à au moins deux visites entre 1997 et 2000. L'étude des données de suivis des sujets de plus de 65 ans (53 155 avec PTSD ; 127 938 sans PTSD) pendant sept ans a permis de repérer les cas de démence (plus de 10 500 avec 3 882 maladie d'Alzheimer).

L'incidence cumulée de démence est de 6,6 % chez les vétérans indemnes de PTSD et 10,6 % présentant ce trouble, le RR est estimé à 2,3 en brut et est toujours très significatif après ajustement sur sexe, race, éducation, revenus, facteurs vasculaires et comorbidités neuropsychiatriques (HR=1.77 IC95 % [1.70-1.85]).

Les résultats ne sont pas modifiés par l'exclusion des sujets ayant des antécédents de traumatisme crânien, de dépression ou d'abus de substances.

Commentaires

La taille de la cohorte étudiée, sa spécificité « permettant » un taux très élevé de PTSD font de cette étude un travail assez unique. On a l'impression de rêver (surtout si on est épidémiologiste) quand on lit que les 180 000 sujets sont issus d'une base incluant plus de trois millions de personnes sur laquelle une sélection d'échantillon ad hoc était possible grâce à une base de données unique.

La méthodologie est claire et bien présentée rendant la lecture de ce papier très intéressante. La discussion nous éclaire sur les mécanismes liés au stress qui pourraient expliquer cette association indépendante d'autres pathologies neuropsychiatriques : moindre réserve cognitive, atteinte de l'hippocampe, altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou des cytokines.

C'est un résultat important en termes de santé publique mais aussi pour ces possibles implications biologiques

Analysé par Claudine Berr, CMRR Montpellier

Mots-clés: Stress post-traumatique; Démence; Vétérans américains;

10. Zahs KR, Ashe KH. 'Too much good news' - are Alzheimer mouse models trying to tell us how to prevent, not cure, Alzheimer's disease? Trends in Neurosciences 2010 33(8):381-389.

Adresse de l'auteur référent: Univ Minnesota, Sch Med, N Bud Grossman Ctr Memory Res & Care, Minneapolis, MN 55455 USA. hsiao005@umn.edu

Analyse critique: Beaucoup trop de bonnes nouvelles – Est-ce que les modèles murins d'Alzheimer essaient de nous montrer comment prévenir et non traiter la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les auteurs font une revue de la littérature des résultats obtenus avec les modèles murins dans la prévention des lésions de la maladie d'Alzheimer (MA). Plus de 200 études positives ont été rapportées à partir de ces modèles alors qu'aucun essai de prévention chez l'homme n'est vraiment convaincant. Les auteurs analysent les raisons de cette discordance.

La MA est précédée d'une très longue phase prodromale asymptomatique ou paucisymptomatique. Les modèles murins sont des modèles incomplets où la mort neuronale et la pathologie tau sont absentes. Ils sont surtout des modèles de la phase prodromale asymptomatique qui a fait l'objet de très peu d'essais chez l'homme.

Les auteurs soulignent surtout les différences méthodologiques considérables entre les études chez l'homme et chez l'animal. Pas de publication des essais négatifs, pas d'analyses en intention de traitement, peu de prise en compte des facteurs de confusion ou de biais de sélection dans les études animales, peu de prise en compte des études perprotocole chez l'homme.

Les auteurs fournissent des pistes pour améliorer la valeur prédictive des études chez l'animal, notamment l'utilisation de biomarqueurs analogues aux marqueurs humains et une réflexion approfondie sur des cibles thérapeutiques comparables.

Commentaires

Remarquable article qui ouvre une nouvelle ère de la recherche translationnelle. À lire absolument.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Modèle expérimental; Prévention; MA;

Les analyses critiques de ces 11 articles supplémentaires sont présentées dans la base BiblioDem et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.

La nouvelle adresse de la base vous sera communiquée sous peu.

1. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, Smith EE, Greenberg MS, Rosand J, Viswanathan A. **Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy.** Neurology 2010 Base;75(8):693-698.

Analysé par Christian Bandré, CMRR Aquitaine

Mots-clés Angiopathie amyloïde cérébrale; Aspirine; Hémorragie;

2. Dolan D, Troncoso J, Resnick SM, Crain BJ, Zonderman AB, O'Brien RJ. **Age, Alzheimer's disease and dementia in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing.** Brain 2010 Base;133:2225-2231.

Analysé par Sandrine Cerda, CMRR Aquitaine

Mots-clés Démence; MA; Autopsie; Etats-Unis;

3. Grober E, Sanders AE, Hall C, Lipton RB. **Free and Cued Selective Reminding Identifies Very Mild Dementia in Primary Care.** Alzheimer Disease & Associated Disorders 2010 Base;24(3):284-290.

Analysé par Elke Beck, CM des Sables d'Olonne

Mots-clés Démence; Test; Soins primaires;

4. Gunawardena D, Ash S, McMillan C, Avants B, Gee J, Grossman M. **Why are patients with progressive nonfluent aphasia nonfluent?** Neurology 2010 Base;75(7):588-594.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CMRR St Etienne

Mots-clés Aphasie progressive;

5. Livingston G, Leavey G, Manela M, Livingston D, Rait G, Sampson E, Bavishi S, Shahriyarmolki K, Cooper C. **Making decisions for people with dementia who lack capacity: qualitative study of family carers in UK - art. no. c4184.** British Medical Journal 2010 Base;341:C4184-C4184.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés Aidant; Démence; Grande Bretagne;

6. Maggio D, Ercolani S, Andreani S, Ruggiero C, Mariani E, Mangialasche F, Palmari N, Mecocci P. **Emotional and Psychological Distress of Persons Involved in the Care of Patients with Alzheimer Disease Predicts Falls and Fractures in Their Care Recipients.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2010 Base;30(1):33-38.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine

Mots-clés Aidant; MA; Chute;

7. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Hazaki K, Harano A, Iwamoto J, Tomioka K, Saeki K, Kurumatani N. **Tooth loss is associated with mild memory impairment in the elderly: The Fujiwara-kyo study.** Brain Research 2010 Base;1349:68-75.

Analysé par Élise Arrivé, CMRR Aquitaine

Mots-clés Dents; Mémoire; Fujiwara-kyo;

8. Reed BR, Mungas D, Farias ST, Harvey D, Beckett L, Widaman K, Hinton L, DeCarli C. **Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance.** Brain 2010 Base;133:2196-2209.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés Réserve cognitive; Mémoire épisodique;

9. Schott JM, Reiniger L, Thom M, Holton JL, Grieve J, Brandner S, Warren JD, Revesz T. **Brain biopsy in dementia: clinical indications and diagnostic approach.** Acta Neuropathologica 2010 Base;120(3):327-341.

Analysé par Laurence Duco, CMRR Aquitaine

Mots-clés Biopsie cérébrale; Démence;

10. Villain N, Fouquet M, Baron JC, Mezenge F, Landeau B, de La Sayette V, Viader F, Eustache F, Desgranges B, Chetelat G. **Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease.** Brain 2010 Base.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés Atrophie; Substance grise; Substance blanche; Anomalie métabolique;

11. Williams PG, Suchy Y, Kraybill ML. **Five-Factor Model personality traits and executive functioning among older adults.** Journal of Research in Personality 2010 Base;44(4):485-491.

Analysé par Hind Mokri, CMRR Aquitaine

Mots-clés Cognition; Fonctions excécutives; Big Five;