

## BiblioDem

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

Volume 11, Numéro 1 (janvier 2014)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 9

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

Les **bulletins sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : [http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR\\_HTML\\_BIBLIONET.aspx](http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx)

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

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

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

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

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

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

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

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

**Mots-clés**

1. Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, Seshadri S. **Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life.** *Alzheimers Dement* 2014.

**Analyse critique:** Incidence de la démence selon le sexe à mid-life dans la Framingham Heart Study

### **Synthèse**

Objectif : Etudier les différences Hommes/Femmes (H/F) d'incidence de la démence, en étudiant notamment l'effet de la survie sélective, dans la Framingham Heart Study.

Méthodes : Les analyses ont porté sur 7901 sujets vus à 45 ans sans démence dont 777 vont développer une démence. Pour étudier l'effet de la survie sélective, les comparaisons H/F ont été réalisées à la fois selon la méthode de Kaplan-Meier (incidences cumulées) et la méthode du Lifetime Risk (LTR) prenant en compte le risque compétitif de décès. Afin d'estimer dans quelle mesure la mortalité cardiovasculaire prématurée impacte le risque de démence à 65 ans, une analyse complémentaire a été réalisée en appliquant aux hommes, la mortalité cardiovasculaire des femmes et en faisant varier le nombre de démences (50 et 100%) qui seraient survenues chez les hommes ayant ainsi « survécu ».

Résultats : Les courbes d'incidences cumulées simples ne montrent pas de différences H/F, alors qu'en prenant en compte la mort, les femmes deviennent et restent plus à un risque à partir de 85 ans. Globalement, le LTR corrigé sur le risque de décès était de 1/5 pour les femmes et de 1/10 pour les hommes (à 45 ans comme à 65ans). En appliquant aux hommes la mortalité cardiovasculaire avant 65 ans des femmes, 73 décès sur les 88 seraient épargnés. L'incidence cumulée passerait de 61% à 64% si la moitié des sujets développaient la maladie et à 67% si tous la développaient.

Conclusion. Deux phénomènes combinés expliqueraient majoritairement le sur-risque de démence des femmes : leur plus longue espérance de vie et la survie sélective d'hommes moins à risque de démence

### **Commentaires.**

De nombreux travaux suggèrent que les femmes sont plus à risque de démence que les hommes et plusieurs hypothèses sont proposées comme : des différences anatomiques jouant sur la réserve cérébrale, de mécanismes moléculaires, de réserve cognitive, de précocité du diagnostic chez les femmes ou encore de l'effet de la survie sélective ; hypothèse plus particulièrement explorée ici. Il s'agit d'un travail méthodologiquement solide, basé sur une cohorte de sujets suivis au long cours, riche de données cardiovasculaires d'excellente qualité. Le démarrage des analyses à mid-life (45 ans, période souvent clé sur le plan cardiovasculaire) est ici une force importante de cette étude par rapport à la plupart des travaux sur la démence qui démarrent après 65 ans...

Ces résultats suggèrent notamment que la mortalité prématurée des hommes conduirait à une sélection des sujets qui seraient alors moins à risque de développer une démence. Les auteurs estiment que le différentiel de mortalité cardiovasculaire avant 65 ans expliquerait 20 à 50% des différences de risque de démence entre hommes et femmes. Intéressante étude qui souligne l'importance de l'approche davantage « vie entière » pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, notamment du rôle des facteurs cardiovasculaires dans les démences.

**Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés: Démence, Sexe**

2. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M et al. **Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial.** *Jama* 2014 311(1):33-44.
3. Evans DA, Morris MC, Rajan KB. **Vitamin E, memantine, and Alzheimer disease.** *Jama* 2014 311(1):29-30.

### Analyse critique:

Effet de la vitamine E et de la mémantine sur le déclin fonctionnel dans la maladie d'Alzheimer : l'essai randomisé coopératif TEAM-AD  
Vitamine E, mémantine et Alzheimer

### Synthèse des deux articles

L'objectif de l'essai TEAM-AD (Trial of Vitamin E and Memantine in Alzheimer's Disease) était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une supplémentation en vitamine E (2000 UI/jour), de la mémantine et de leur association sur le déclin fonctionnel de patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée (MMSE entre 12 et 26) traités par ailleurs par inhibiteurs de la cholinestérase. Les 613 patients inclus ont été randomisés en 4 bras : vitamine E seule, mémantine seule, combinaison des deux ou placebo. Après un suivi moyen de 2,3 ans, 42% des participants n'ont pas complété l'essai, dont 50% de décès. Les participants recevant la vitamine E seule avaient décliné significativement moins de 3 points en moyenne que ceux ayant reçu le placebo à l'échelle ADCS-ADL Inventory qui était le critère de jugement principal. Le taux annuel moyen de déclin était de 19% plus faible dans le groupe vitamine E comparé au placebo. La différence en faveur de la vitamine E comparativement au placebo pour l'ADAS-Cog et le temps d'activité des aidants mesuré par le Caregiver Activity Survey n'était plus significative après ajustement pour les comparaisons multiples. La vitamine E n'avait aucun effet sur la NPI. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe sous mémantine (avec ou sans vitamine E) et le groupe placebo pour le déclin fonctionnel ni aucun des autres critères de jugement.

### Commentaires

Cet effet protecteur contre le déclin fonctionnel de la vitamine E à très forte dose est a priori surprenant. Un seul essai préalable, celui de Sano en 1997, avait montré un impact positif de la vitamine E à cette dose sur un événement complexe associant mortalité, dépendance lourde, entrée en institution ou passage à la démence sévère. Les essais ultérieurs concernant des patients MCI n'ont montré aucun effet sur l'évolution cognitive (Petersen 2005) voire des effets délétères avec de plus faibles doses de vitamine E chez des patients atteints de MA légère à modérée (Galasko 2012). D'autre part, les meta-analyses montrent que la supplémentation avec la vitamine E est associée à une mortalité accrue, ce qui n'est pas retrouvé dans cet essai. La prudence reste donc de mise face à ces résultats paradoxaux qui demandent à être reproduits. Par ailleurs, aucun impact de la vitamine E sur le déclin cognitif n'est observé dans cette étude. Il semble donc que l'effet de la vitamine E, modeste, soit essentiellement symptomatique et n'ait guère d'impact sur le processus de la maladie. On peut regretter l'absence de données d'imagerie ou de biomarqueurs permettant d'apprécier l'impact des traitements sur le processus neurodégénératif. Cette étude confirme l'absence d'intérêt de la combinaison mémantine + inhibiteurs de la cholinestérase à ce stade de la maladie. Il est même étonnant que la combinaison mémantine+vitamine E ait moins d'effet que la vitamine E seule. Cependant, l'étude manquait de puissance car le nombre de 840 sujets nécessaires estimé pour avoir un impact sur l'ADCS-ADL n'a pas pu être atteint.

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

**Mots-clés: Vitamine E, Mémantine , Alzheimer**

4. Jo WK, Law AC, Chung SK. **The neglected co-star in the dementia drama: the putative roles of astrocytes in the pathogenesis of major neurocognitive disorders.** Mol Psychiatry 2014

**Analyse critique:** La star négligée dans le drame de la démence : le rôle possible des astrocytes dans la pathogénèse des symptômes neurocognitifs majeurs

### **Synthèse**

Les symptômes neurocognitifs majeurs sont majoritairement dus à la maladie d'Alzheimer et aux causes vasculaires et ces deux étiologies sont souvent considérées intriquées (démence mixte). Les dépôts de Béta-amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires (protéine Tau phosphorylée) et les modifications vasculaires : leucoencéphalopathie, troubles hémodynamiques, AVC corticaux et sous-corticaux, de petite et grande taille, angiopathie amyloïde et hémorragies seraient davantage qu'intriqués. Le nombre d'études qui flèche le rôle des lésions vasculaires dans la MA et la nécessité de mieux définir ce que sont la démence vasculaire et la démence mixte qui ne serait alors pas une simple association de pathologies fréquentes mais bien une maladie en tant que telle par sommation de phénomènes délétères, ne cesse de croître. L'astrocyte est une cible entre le neurone et la circulation cérébrale. Il est l'un des constituants de l'Unité NeuroVasculaire qui sous-tend un certain nombre de fonctions : contrôle du débit circulatoire, échanges à travers la barrière hématoencéphalique, migration des leucocytes en cas d'infection, et interactions trophiques entre cellules endothéliales, glie et neurones. L'unité neurovasculaire est une unité fonctionnelle qui permet de maintenir le débit vasculaire et l'homéostasie. On comprend alors qu'une interruption de cet équilibre pourrait être un élément majeur de la dégénérescence. L'astrocyte a un rôle clé dans la clearance mais aussi dans la production d'Abéta. La capacité de dégradation est liée à l'expression de protéases (néprilysine, enzyme de dégradation de l'insuline, angiotensine etc.) et à la capacité de l'astrocyte de sécréter de l'apolipoprotéine E (APOE). Lors d'une ischémie, l'astrocyte peut à la fois participer à réparer un environnement en proie aux phénomènes oxydatifs mais également contribuer à entraîner une réaction inflammatoire dommageable. Ainsi les interactions entre RAGE et ET-1 (Endothéline 1) ont un rôle critique sur la production, les dépôts et la diminution de clearance de la protéine bêta-amyloïde. Ainsi pendant une ischémie, on observe une surexpression de ET-1 dans les cellules endothéliales et les astrocytes. Cette protéine a une fonction protectrice contre les conséquences hypoxiques de l'ischémie : inflammation et stress oxydatif. Mais la surexpression de ET-1 induit aussi une cascade d'événements à partir d'une astrogliose qui se termine par l'expression de BACE1 qui clive l'APP et conduit à la production d'un excès de protéine bêta amyloïde. Ces données récentes soulignent si on admet que la composante vasculaire est primordiale dans la démence vasculaire, mais également dans la démence mixte voire la MA, que l'astrocyte pourrait être une piste de recherche primordiale pour les années à venir.

### **Commentaires**

Article incontournable compte-tenu des implications majeures que pourrait avoir l'étude de l'Unité Neuro-Vasculaire et notamment le rôle des astrocytes sur la clearance et la production de protéine amyloïde. Une génération d'entre nous a appris sur les bancs de l'université que les astrocytes étaient de jolies cellules en forme d'étoiles et qu'elles avaient comme rôle principal celui d'être un tissu de soutien... Les temps ont bien changé ! Nos collègues de Hong Kong ne sont pas avares en démonstration ! Ultime recommandation : cet article est à lire in extenso uniquement par les astrocyto-maniaques car la richesse des données scientifiques reste ardue et nécessite plusieurs lectures pour être digérée.

**Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon**

**Mots-clés: Astrocytes, Amyloïde**

5. Kovari E, Herrmann FR, Bouras C, Gold G. **Amyloid deposition is decreasing in aging brains: An autopsy study of 1,599 older people.** Neurology 2013

**Analyse critique:** Les dépôts d'amyloïde diminuent avec l'âge. Etude autopsique chez 1599 personnes âgées.

### **Synthèse**

Ce papier analyse l'évolution au cours du temps des dépôts amyloïdes dans 1599 cerveaux de personnes âgées (dont 334 à un stade de démence clinique avant le décès) au cours d'une période de 34 ans, de 1972 à 2006. Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF, stades de Braak) et les dépôts amyloïdes (stades de Thal) ont été reportés.

La moyenne d'âge était de 85 ans pour les 334 déments et 81 ans pour les non-déments. De façon non surprenante, pour chaque année étudiée, les dépôts amyloïdes étaient associés à l'âge (au décès) et à la présence d'une démence clinique. Mais ces dépôts étaient aussi associés à l'année de naissance (effet cohorte) : chez les non déments, le stade de dépôts amyloïdes diminuait de 24% sur les 34 années d'étude, particulièrement chez les plus vieux. Cette diminution des dépôts amyloïdes au cours du temps était plus visible chez les sujets avec peu de DNF. Cet effet cohorte était significatif ( $p < 0.001$ ).

A l'inverse il existait une augmentation de la prévalence des démences et une augmentation modérée des DNF sur la période d'étude. Le ratio amyloïde/DNF diminuait au cours du temps, à la fois chez les non-déments et chez les déments.

### **Commentaires**

Papier très intéressant sur une grande série autopsique. Au total, à âge égal les personnes âgées ont moins d'amyloïde au niveau cérébral en 2006 qu'en 1972. Sur le plan de l'amyloïde, les cerveaux de personnes décédées en 2006 sont environ 10 ans plus "jeunes" que ceux des personnes décédées 30 ans plus tôt. Cette évolution pourrait être due à une meilleure prise en charge de certains facteurs de risque, vasculaires notamment (HTA) mais aussi à un meilleur vieillissement en général (meilleure hygiène de vie, alimentation, diminution des processus inflammatoires, ...). Les dépôts amyloïdes au niveau cérébral, relativement fréquents chez les sujets âgés même sans atteinte cognitive, pourraient refléter un vieillissement cérébral global.

Il est cependant surprenant de constater que la tendance est inverse pour les DNF, avec plus de DNF observées en 2006 qu'avant. Ces DNF ne seraient pas influencées par les facteurs de risque et facteurs "environnementaux". Ces tendances évolutives inverses entre DNF et amyloïde ne sont pas en faveur d'une relation causale directe entre ces 2 processus mais plutôt en faveur de 2 processus distincts. Le fait que les auteurs observent une prévalence augmentée de la démence pourrait être dû à un biais diagnostique, avec un diagnostic plus précoce en 2006 que 30 ans avant (aucun détail n'est fourni concernant le diagnostic clinique) ; mais cela n'explique pas l'augmentation des DNF qui, si elle est compréhensible chez les sujets déments (moins d'amyloïde et donc plus de DNF nécessaires pour arriver au stade de démence), reste inexpliquée chez les non-déments. Les auteurs ne discutent pas un éventuel biais de mesure ou de conservation des cerveaux : seul un neuropathologiste pourrait dire si un tel biais existe et a influencé les résultats.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés: Amyloïde , Etude autopsique**

6. Yaffe K, Falvey C, Harris TB, Newman A, Satterfield S, Koster A, Ayonayon H, Simonsick E. **Effect of socioeconomic disparities on incidence of dementia among biracial older adults: prospective study.** Bmj 2013 347:f7051.

**Analyse critique:** Effet des différences socio-économiques sur l'incidence de la démence chez des sujets de deux races différentes ; une étude prospective

### **Synthèse**

Les auteurs ont étudié l'incidence de la démence dans deux cohortes de sujets âgés de 70 à 79 ans à Memphis (Tennessee) et Pittsburg (Pennsylvanie). Au total, 2457 sujets ont été suivis pendant 12 ans et 440 ont développé une démence. Le diagnostic de démence était basé soit sur les données d'hospitalisation pour démence, soit sur la prise d'antidémantiel, soit sur un score au MMSE modifié inférieur à 90 au cours du suivi. Les sujets de race noire ont un risque plus élevé de démence (HR=1,44, IC 95%=1,20-1,74). Le risque ne change pas après ajustement sur l'APOE 4, l'âge, le sexe, le style de vie ou les comorbidités. Par contre, le risque s'effondre et la signification statistique disparaît après ajustement sur les facteurs socio-économiques (revenus, niveau d'études, adéquation des revenus et niveau culturel). Les auteurs concluent que les différences socio-économiques expliquent les différences de risque de démences associées à la race.

### **Commentaires**

Aux Etats-Unis on parle de différences, en France on parlerait d'inégalités sociales. Mais le résultat est le même. Voilà une piste de prévention sérieuse, même si beaucoup de facteurs n'ont pas été pris en compte (nutrition, activité physique, etc.) et si le diagnostic de démence incidente est peu documenté.

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

**Mots-clés: Démence, Différences socio-économiques, États-Unis**



Les analyses critiques de ces trois articles supplémentaires sont présentées dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé. <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Chang YP, Chiu GF, Kuo FC, Lai CL, Yang YH, Hu HM, Chang PY, Chen CY, Wu DC, Yu FJ. **Eradication of Helicobacter pylori Is Associated with the Progression of Dementia: A Population-Based Study**. Gastroenterol Res Pract 2013;2013:175729.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés Helicobacter pylori ,Démence**

2. Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, Forbes SC, Forbes S. **Exercise programs for people with dementia**. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:Cd006489.

**Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés Activité physique, Démence, Revue de la littérature**

3. Phung KT, Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, Keiding N, Rishoj S, Siersma V, Sorensen J, Sogaard R, Sorensen LV, Vogel A, Waldemar G. **A three-year follow-up on the efficacy of psychosocial interventions for patients with mild dementia and their caregivers: the multicentre, rater-blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY)**. BMJ Open 2013;3(11):e003584.

**Analysé par Jean Louis Belin**

**Mots-clés Intervention psychosociale**