

Bibliodémences

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

Volume 9, Numéro 6 (juin 2012)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 11

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

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



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

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

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

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

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

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

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)



Intérêt pour Memento

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Arnold SE, Louneva N, Cao K, Wang LS, Han LY, Wolk DA, Negash S, Leurgans SE, Schneider JA, Buchman AS, Wilson RS, Bennett DA. **Cellular, synaptic, and biochemical features of resilient cognition in Alzheimer's disease.** Neurobiol Aging 2012.

Analyse critique : Caractéristiques cellulaires, synaptiques et biochimiques de la cognition résiliente dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

A partir du constat de l'absence de corrélation systématique entre la présence de lésions de Maladie d'Alzheimer (MA) et l'expression clinique de la maladie, les auteurs s'intéressent ici aux substrats cellulaires, synaptiques et biochimiques pouvant être associés à ces cerveaux « résilients ». Issus de la Nun Study, ils ont étudié 10 cerveaux de sujets sans lésions pathologiques et sans troubles cognitifs (normal comparison (NC)), 10 cerveaux de sujets avec les lésions de MA mais non déments à leur décès (AD-résilient) et 10 cerveaux de sujets déments avec des lésions de MA (AD-dementia). Les sujets AD-dementia et AD-résilient avaient un pourcentage de plaques amyloïdes et une densité de DNF équivalentes. L'évaluation structurale et biochimique a été réalisée au niveau du gyrus frontal moyen. Il n'y a pas de différence en densité de neurones (Marquage par NeuN) entre les trois groupes. Les sujets AD-résilient présentent un nombre plus important d'astrocytes (marquage par le GFAP) que les sujets AD-dementia ou NC. Les astrocytes aident au maintien d'un environnement sain sur le plan structural et biochimique pour les neurones et les cellules endothéliales. Par ailleurs, comparés aux sujets AD-déments, les sujets AD-résilients présentent une meilleure préservation de leur connectivité avec une expression normale des marqueurs présynaptiques (synaptophysine) et postsynaptiques (synaptopodine). Enfin une analyse protéomique retrouve un groupe de 16 protéines dont l'expression diffère entre les sujets AD-résilients et les sujets AD-déments, certaines impliquées dans la dégradation de l'APP et d'autres dans le processus de phosphorylation de la protéine Tau.

Commentaires

Ce travail est très intéressant, l'étude à l'échelle cellulaire et biochimique des différences entre cerveau résilient et non résilient montre qu'il existe bien un mécanisme de compensation ou de préservation face aux lésions amyloïdes et aux DNF et ouvre des pistes intéressantes pour des thérapeutiques potentiels. Néanmoins, ces résultats méritent d'être répliqués, d'abord sur un plus grand nombre de cerveaux et enfin avec une sélection moindre des sujets. Comme le souligne les auteurs, ils ont « contrasté » au maximum leur échantillon afin d'optimiser leur chance de mettre en évidence des différences. C'est-à-dire les sujets avec le plus de lésions mais avec la cognition la meilleure pour les AD-résilients et les sujets avec le plus de lésions mais aussi les performances cognitives les moins bonnes pour les AD-déments.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Cognition résiliente, MA, Anatomopathologie

2. Borroni B, Grassi M, Archetti S, Papetti A, Del Bo R, Bonvicini C, Comi GP, Gennarelli M, Bellelli G, Di Luca M, Padovani A. **Genetic background predicts poor prognosis in frontotemporal lobar degeneration.** Neurodegener Dis 2011;8(5):289-295.

Analyse critique : Des prédispositions génétiques sont prédictives d'un pronostic défavorable dans la dégénérescence lobaire frontotemporale.

Synthèse

Introduction : La dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) est la démence dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Son pronostic est mal connu. Bien que l'influence de facteurs génétiques soit reconnue (gène de la progranuline PGRN, de la protéine tau associée aux microtubules MAPT, du facteur de croissance vasculaire endothéliale VEGF), leur influence sur le pronostic est mal connue.

Méthodes : Les sujets sont issus d'un programme d'étude de la DLFT mené à l'Université de Brescia (Italie) entre 2001 et 2010. Sur les 180 déments recrutés, 97 font partie de l'analyse. Une analyse de survie en temps discret a été menée sur les 9 ans de suivi. L'événement étudié était une combinaison entre le décès et le passage en institution.

Résultats : Sur les 97 sujets, la plupart (n=80) ont une forme comportementale de démence frontotemporale, 8 ont une démence sémantique et 9 ont une aphasie progressive non fluente. Une mutation PGRN était observée chez 7 % des sujets, l'haplotype H2 de MAPT chez 40 % d'entre eux et 29 % étaient porteurs de l'allèle 4 de l'ApoE. Sur les 97 sujets, 32 sujets ont été institutionnalisés ou sont morts durant le suivi. La survie suite à l'apparition des symptômes était de 6,2 ans et le taux de mortalité/institutionnalisation était de 5 pour 100 personnes-année. Il n'y avait pas d'association entre la survie et le sexe, les antécédents familiaux de démence et les comorbidités (hypertension, hypercholestérolémie, diabète, cardiomyopathie). Par contre, l'âge était associé à un risque plus élevé de décès (OR=1,09, p=0,005) ainsi que les mutations PGRN (OR=3,62, p=0,032) et MAPT*H2 (OR=3,23, p=0,036).

Discussion et Conclusion des auteurs : Ni les caractéristiques démographiques, ni les comorbidités, ni une histoire familiale positive de démence ne sont utiles à un clinicien pour prédire l'évolution des DLFT. Les mutations pathogéniques PGRN et MAPT*H2 ont été trouvées associées à un pronostic plus défavorable, mais les mécanismes explicatifs possibles sont encore obscures.

Commentaires

Ce travail met en lumière le fait que le fonds génétique joue un rôle dans la pathogénie mais qu'il est également capable de moduler l'évolution de la maladie. La connaissance du fonds génétique s'avère par conséquent extrêmement importante, d'une part pour la prise en charge, mais également dans la sélection des sujets devant entrer dans les essais cliniques.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Dégénérescence lobaire frontotemporale, Pronostic

3. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Yu L, Schneider JA, Bennett DA. **Effect of purpose in life on the relation between Alzheimer disease pathologic changes on cognitive function in advanced age.** Arch Gen Psychiatry 2012;69(5):499-504.

Analyse critique : Effet de la qualité du projet de vie sur la relation entre l'intensité des lésions histologiques de la maladie d'Alzheimer (MA) et le fonctionnement cognitif chez les sujets âgés.

Synthèse

La traduction française de « purpose in life » n'est pas simple. Je propose qualité du projet de vie. Les chercheurs de la cohorte Rush Memory and Aging Project ont étudié l'effet d'une mesure de qualité de projet de vie sur la relation entre déclin cognitif avec l'âge et lésions histologiques de MA au décès. Cette mesure est basée sur un score constitué à partir d'un questionnaire de 10 affirmations résumant le projet de vie du sujet (par exemple « I feel good when I think of what I have done in the past and what I hope to do in the future ») avec cinq réponses possibles de totalement d'accord à totalement en désaccord. Dans cette cohorte de sujets vivant en institution ou en « logement pour séniors » dans la région de Chicago, 246 sujets âgés ont eu une autopsie et un suivi cognitif annuel pendant 3,5 ans en moyenne avant leur décès survenu en moyenne à 88,2 ans. La relation entre déclin cognitif et lésions cérébrales est différente selon l'importance du score de projet de vie. Chez les sujets avec le score le plus élevé, la relation est moins importante que chez les sujets avec le score de projet de vie le plus bas. L'importance du projet de vie renforce donc les capacités de réserve du sujet pour lutter contre les effets de la MA. C'est particulièrement vrai pour l'accumulation de dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

Commentaires

Une très bonne nouvelle pour la prévention de la MA avec une nouvelle piste montrant l'importance des facteurs psychosociaux dans le renforcement des capacités de réserve. L'impact du facteur « projet de vie » semble jouer sur les mécanismes de compensation puisqu'aucune relation directe n'est retrouvée entre projet de vie et intensité des lésions alors que la même équipe avait déjà montré un effet protecteur du projet de vie sur le risque de déclin cognitif et de démence. Ces résultats sont d'autant plus importants qu'il semble que le projet de vie soit modifiable et améliorable. Cette étude montre aussi que les capacités de réserve compensent surtout les effets des DNF.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Projet de vie, Capacité de réserve, MA, Anatomopathologie

4. Cote S, Carmichael PH, Verreault R, Lindsay J, Lefebvre J, Laurin D. **Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 2012;8(3):219-226.

Analyse critique : Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et risque de troubles cognitifs et de maladie d'Alzheimer

Synthèse

De nombreuses études se sont récemment intéressées au potentiel rôle protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le déclin cognitif, les troubles cognitifs non démentiels (Cognitive Impairment Non Dementia, CIND), les formes Mild Cognitive Impairment (MCI) mais aussi face à la Maladie d'Alzheimer (MA). Les résultats sont très hétérogènes et même contradictoires pour certaines études cliniques. Les auteurs proposent d'étudier par analyse de survie le lien entre la prise d'AINS et le CIND, la démence type Alzheimer et la démence toutes causes dans l'étude canadienne sur la santé et le vieillissement (Canadian Study of Health and Aging, CSHA). Les analyses ont été menées dans trois échantillons : un groupe 5726 sujets incluant les cas incidents de démence toutes causes ou CIND, un groupe de 4916 sujets excluant les cas incidents CIND et un groupe de 4638 sujets incluant seulement les cas incidents CIND. Pour chaque échantillon, les auteurs ont testé les associations avec les consommations déclarées d'AINS toutes classes confondues, AINS salicylés avec barbituriques, AINS salicylés sans barbituriques, AINS non salicylés. Dans les deux premiers échantillons, les auteurs ont rapporté les associations avec la démence toutes causes mais aussi le risque de développer spécifiquement la MA. La prise d'AINS toutes classes confondues est associée à une diminution de 21 à 27 % du risque de MA de façon significative dans les deux premiers échantillons et plus particulièrement à la prise de salicylés sans barbituriques avec diminution d'environ 40 % du risque. Les associations sont robustes aux ajustements sur de nombreux facteurs de confusions potentiels tels que le niveau d'éducation, le statut tabagique, l'activité physique, les facteurs vasculaires, etc... Pour le troisième échantillon des cas CIND, une tendance vers une diminution du risque d'environ 12 % est observée, proche de la significativité après ajustements.

Commentaires

Les auteurs ont mené une étude épidémiologique rigoureuse sur un échantillon d'envergure avec prise en compte de nombreux facteurs de confusion. Ces résultats viennent enrichir une littérature discordante sur la relation entre AINS et MA ou autres formes d'atteintes cognitives. De plus l'étude apporte un nouvel élément avec une tendance vers une diminution du risque de CIND pour la prise d'AINS toutes classes confondues. Cependant cette association n'est pas significative. Les auteurs supposent que cela est dû au fait que le CIND est une entité complexe à diagnostiquer qui aurait mené à une mauvaise classification des cas en sujets cognitivement « normaux ». Les résultats de diminution de risque accrue sans prise de barbituriques dans les deux premiers échantillons ne sont pas retrouvés dans le troisième échantillon ce qui laisse un doute sur la reproductibilité de tels résultats. Une grande limite de l'étude est le fait que les consommations étaient auto-déclarées sans validation supplémentaire. Aucune information sur la durée de prise de tels médicaments et la dose ne sont disponibles ce qui limite leur application clinique. Ces résultats sont quand même à considérer pour de futures études qui pourraient, par exemple, se concentrer sur la prise d'AINS sans barbituriques avec des notions de doses et de durées pour vérifier la validité de ces résultats.

Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Anti-inflammatoires non stéroïdiens, MA

5. Gefen T, Gasho K, Rademaker A, Lalehzari M, Weintraub S, Rogalski E, Wieneke C, Bigio E, Geula C, Mesulam MM. **Clinically concordant variations of Alzheimer pathology in aphasic versus amnesic dementia.** Brain 2012;135(Pt 5):1554-1565.

Analyse critique : La pathologie Alzheimer est corrélée à la clinique dans les cerveaux des patients avec une forme aphasique ou amnésique de démence

Synthèse

L'aphasie progressive primaire (APP) est dans la majorité des cas secondaire à une dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT). Néanmoins, certains patients, notamment s'ils présentent cliniquement une forme logopénique d'APP, ont des lésions de maladie d'Alzheimer. Une des hypothèses de l'équipe de M.M. Mesulam est que ces lésions pourraient en fait n'être que le reflet de la fréquence de la maladie d'Alzheimer (MA), sans expliquer les symptômes aphasiques (qui seraient la conséquence d'affections dont la neuropathologie reste à montrer). Cet article, émanant de cette même équipe, tend à prouver le contraire, en comparant les cerveaux de patients présentant tous des lésions de MA, mais dont la sémiologie clinique était différente : APP (sept patients, dont cinq logopéniques, un agrammatique et un mixte) vs forme typique de MA avec prédominance des symptômes amnésiques (DTA, cinq patients). Les résultats montrent clairement une corrélation des symptômes avec la topographie des dégénérescences neurofibrillaires : prédominance dans les cortex périssylviens gauches pour les APP, dans le cortex entorhinal pour les DTA. Ces variations ne sont pas retrouvées pour les plaques. Curieusement un patient avec APP présente une asymétrie des lésions inversée (plus de DNF à droite) alors qu'IRM et SPECT montraient une prédominance gauche de l'atrophie et de l'hypométabolisme. Les auteurs font l'hypothèse que les symptômes de ce patient pourraient être liés à une autre affection.

Commentaires

Comme dans le syndrome de Benson et les formes frontales de MA, la topographie des DNF (et pas des plaques) est bien corrélée à la présentation clinique de l'APP secondaire à la MA. Reste à expliquer pourquoi de telles différences topographiques existent, et pourquoi il y a des exceptions. Un résultat intéressant mais non discuté par les auteurs est que la quantité de DNF au niveau néocortical est très supérieure chez les APP par rapport aux DTA, y compris dans l'hémisphère droit, alors que les valeurs sont comparables au niveau du cortex entorhinal sans que cela semble pouvoir être expliqué par des différences d'âge de début ou de vitesse d'évolution de la maladie. Il y a peut-être quelque chose à explorer de ce côté.

Analysé par Olivier Moreaud, CMRR Grenoble

Mots-clés : Aphasie progressive primaire, MA, Anatomopathologie

6. Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, Luchsinger JA, Scarmeas N. **Nutrient intake and plasma beta-amyloid.** Neurology 2012.

Analyse critique : Consommation de nutriments et β -amyloïde plasmatique

Synthèse

Contexte : Des données de la littérature suggèrent que l'alimentation, et notamment les acides gras oméga3, pourraient jouer un rôle dans la prévention de la maladie d'Alzheimer (MA). Une des caractéristiques de la MA est l'accumulation de protéine β -amyloïde ($A\beta$) dans le cerveau et des changements dans les niveaux circulants de protéines $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$ pourraient être considérés comme des marqueurs à court terme du risque de démence.

L'objectif de cette étude transversale était d'examiner l'association entre les consommations de plusieurs nutriments et les niveaux plasmatiques d'A β dans une cohorte de sujets âgés. Méthodes : L'échantillon d'étude (N=1219, 65 ans et plus, non dément à l'inclusion) est issu de la cohorte WHICAP. Les consommations de 10 nutriments (acides gras oméga3, oméga6, monoinsaturés, saturés, de β -carotène, vitamines C, E, B12, Folates et D) ont été recueillies par fréquentiel semi-quantitatif, en moyenne 1,2 ans avant la mesure plasmatique d'A β . Les facteurs de confusion potentiels retenus sont : âge, sexe, niveau d'études, ethnie, énergie ingérée, Apolipoprotéine E4 (ApoE), consommations d'alcool, de médicaments et de suppléments nutritionnels. Résultats : Les niveaux circulants d'A β 42 et A β 40 ne sont pas associés aux performances cognitives des sujets. Selon les tertiles d'A β 42 et A β 40, seules les consommations d'acides gras oméga3, oméga6 et saturés diffèrent significativement (plus basses dans le 3ème tertile). Les autres consommations de nutriments ne sont pas différentes selon les tertiles plasmatiques d'A β 42 et A β 40. Selon les tertiles de consommation d'acides gras oméga3, les sujets avec les plus fortes consommations sont ceux qui présentent les plus faibles niveaux plasmatiques d'A β 42 et A β 40. Selon les tertiles de consommation d'acides gras oméga6 ou d'acides gras monoinsaturés, les sujets avec les plus fortes consommations sont ceux qui présentent les plus faibles niveaux plasmatiques d'A β 42. Dans les modèles multivariés, seules les consommations d'acides gras oméga3 restent négativement associées aux niveaux circulants d'A β 42 alors que les résultats deviennent non significatifs pour l'A β 40. Dans les analyses de sensibilité, il n'a pas été mis en évidence d'effet différent selon le type d'acides gras oméga3 (DHA, EPA ou leur précurseur) et il semble qu'il n'y ait pas d'interaction entre les acides gras oméga3 et l'ApoE sur les niveaux d'A β circulants. Conclusion. Des consommations alimentaires plus fortes d'acides gras oméga3 (sources= sauce salade, poisson, volaille, margarine et noix dans cette étude) sont associées à des niveaux circulants plus faibles d'A β 42.

Commentaires

Cette étude est à ma connaissance la première à faire un lien entre alimentation (nutriments) et marqueur amyloïde plasmatique en population générale âgée. Cette étude, qui propose un lien mécanistique entre alimentation et démence est intéressante, bien conduite, bien que transversale. La pertinence des niveaux circulants d'A β 42 et A β 40 est une question qui fait encore débat aujourd'hui dans la littérature scientifique et la mesure est sujette à une forte variation tout au long du processus pathologique. Pourtant, on comprend aisément que des marqueurs du liquide céphalo-rachidien ne puissent pas être aussi facilement recueillis. Ensuite, il n'est pas fait mention du ratio A β 42/A β 40, ce qui laisse penser que les résultats sont non significatifs, et donc limite la portée de l'étude. Enfin, les auteurs supposent qu'une forte consommation d'acides gras oméga3 limiterait la production d'amyloïde cérébrale et donc serait associée à de plus bas niveaux circulants de cette protéine, alors qu'une autre hypothèse en désaccord avec cette interprétation pourrait être évoquée : en effet, la "sink hypothesis" suggère que des niveaux circulants bas dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma sont le reflet de la séquestration de la protéine A β au niveau cérébral. Il semble peu probable pourtant qu'une forte consommation d'acides gras oméga3 soit associée à une plus forte séquestration cérébrale d'amyloïde... Seules des études longitudinales avec des mesures répétées des marqueurs circulants et des consommations alimentaires pourront permettre de préciser le lien oméga3-amyloïde tout le long du processus neuropathologique.

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Alimentation, Marqueur amyloïde



Les analyses critiques de ces cinq 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. Di Giacomo D, De Federicis LS, Pistelli M, Fiorenzi D, Sodani E, Carbone G, Passafiume D. **The loss of conceptual associations in mild Alzheimer's dementia.** J Clin Exp Neuropsychol 2012;34(6):643-53.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Déficit sémantique, MA

2. Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH, Coulton S, Treloar A, Ballard C, Boustani M, Katona C, Livingston G. **Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial.** PLoS One 2012;7(5):e35185.

Analysé par Aurélie Martin, CMRR Aquitaine

Mots-clés : mémantine, agitation

3. Hellmuth J, Mirsky J, Heuer HW, Matlin A, Jafari A, Garbutt S, Widmeyer M, Berhel A, Sinha L, Miller BL, Kramer JH, Boxer AL. **Multicenter validation of a bedside antisaccade task as a measure of executive function.** Neurology 2012.

Analysé par François Tison, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Antisaccade, inhibition frontale, test diagnostique

4. Knopman DS, Jack CR, Jr., Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Boeve BF, Petersen RC. **Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease.** Neurology 2012.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés : critère préclinique MA

5. Mattsson N, Rosen E, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek MM, Olde Rikkert M, Tsolaki M, Mulugeta E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Wallin A, Eriksdotter-Jonhagen M, Minthon L, Winblad B, Blennow K, Zetterberg H. **Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers.** Neurology 2012

Analysé par Samir Henni, CMRR Angers

Mots-clés : performance diagnostique, biomarqueurs, LCR