

## BiblioDem

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

Volume 10, Numéro 5 (mai 2013)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 13

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. Bakkour A, Morris JC, Wolk DA, Dickerson BC. **The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: Specificity and differential relationships with cognition**. Neuroimage 2013 Epub.

**Analyse critique:** Les effets de l'âge et de la maladie d'Alzheimer sur l'anatomie du cortex cérébral.

### **Synthèse**

Les auteurs ont réalisé une étude transversale comparant 147 jeunes volontaires, 87 sujets âgés non déments et 28 maladies d'Alzheimer (MA) au stade léger. Ils ont réalisé une IRM 1,5 T à tous ces sujets avec une analyse en *freesurfer*, semble-t-il plus performante que la *Voxel-Based Morphometry*. 35 sujets âgés non déments avaient de plus eu un PET Scan amyloïde négatif, et sont donc considérés sans lésions de la MA.

Les auteurs ont ainsi pu analyser les effets sur l'épaisseur du cortex spécifiquement liés à l'âge en comparant les sujets jeunes avec les 35 non déments âgés PIB négatifs et les effets liés à la MA en comparant les 28 MA avec les témoins de même âge. Certaines régions sont affectées par l'âge et peu dans la MA comme la région calcarine ; certaines régions sont affectées par la MA et peu par l'âge comme le cortex médio-temporal ; certaines régions sont affectées par les deux processus comme le cortex préfrontal dorso-latéral ou le lobule pariétal inférieur.

Chez les sujets âgés non déments, les zones spécifiquement atrophiées par l'âge sont plus fortement associées aux troubles cognitifs alors que chez les MA ce sont les zones spécifiquement associées à la MA qui sont plus fortement associées aux troubles cognitifs. Les auteurs concluent que les processus pathologiques qui sous-tendent les effets de l'âge et de la MA sont largement distincts.

### **Commentaires**

Une belle étude mais transversale sur un échantillon relativement limité. On aimerait bien savoir ce que donnerait une étude longitudinale avec les mêmes paramètres.

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

**Mots-clés:** Cortex cérébral, Vieillesse, Alzheimer

2. Didic M, Felician O, Barbeau EJ, Mancini J, Latger-Florence C, Tramon E, Ceccaldi M. **Impaired Visual Recognition Memory Predicts Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment**. Dement Geriatr Cogn Disord 2013 35(5-6):291-299.

**Analyse critique:** Prédiction de la maladie d'Alzheimer par un déficit en mémoire visuelle de reconnaissance chez des sujets avec un trouble cognitif léger de type amnésique.

### **Synthèse**

Dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (MA), les dégénérescences neurofibrillaires, se développent initialement dans le cortex rhinal, structure antérieure sous hippocampique, avant d'affecter l'hippocampe lui-même et sont associées au déclin cognitif. Les auteurs ont développé un test mettant en jeu les capacités de mémoire visuelle (DMS48), fonctions sous tendues par cette région cérébrale, avec l'hypothèse qu'un déficit de mémoire visuelle de reconnaissance (MVR) pourrait être un marqueur cognitif précoce de la MA. Cette étude prospective s'intéresse aux propriétés psychométriques du DMS48, pour la prédiction de la conversion à la démence MA chez des sujets âgés avec troubles cognitifs légers de type amnésiques (aMCI) suivis sur une période de 6 ans. 40 sujets aMCI, pour lesquels un déficit cognitif avait été objectivé, ont été sélectionnés (critère Petersen) dans une consultation Mémoire. Parmi eux, 26 patients ont pu être suivis pendant au moins 6 ans et ont été évalués à l'inclusion sur une batterie neuropsychologique plus complète dont le DMS48. Au cours du suivi, une évaluation régulière tous les 18 mois était réalisée jusqu'à la conversion MA ou au moins 6 ans. Les courbes ROC pour la prédiction de la conversion MA par les tests ont été réalisées. Au suivi à 6 ans, 15 patients ont été classés déments MA (58%) et 11 patients aMCI « non converters » (42%). La durée moyenne de conversion était de 42 mois ( $\pm 22,2$ mois). Les résultats, à partir du rappel immédiat du DMS48, montrent une sensibilité à 80%, et spécificité à 90,9%. Ces valeurs sont respectivement, pour le rappel différé de l'histoire de Weschler, de 73,3% et 100% ; pour le rappel libre du FCSRT de 80% et 81,8% et pour le nombre d'intrusions du FCSRT de 80% et 90,9%. Lorsque le test DMS48 est combiné à un test de mémoire verbale, ces indices de prédiction sont encore augmentés (sens. 100%, spécif. 100), améliorant ainsi la précision diagnostique. Les auteurs concluent à une valeur prédictive élevée du DMS48 pour la conversion MA, aussi bonne que les tests verbaux et suggèrent que ces mesures de MVR pourraient être considérées comme biomarqueurs cognitifs pour le diagnostic précoce de la MA. Les avantages du DMS48 sont mis en avant par les auteurs : passation rapide si on se limite au rappel immédiat (pas meilleure prédiction en différé), moins de stress pour le patient qu'avec les tests verbaux, applicable à des patients de cultures différentes.

### **Commentaires**

Ce travail porte sur un test de mémoire qui commence à être répandu dans les consultations Mémoire et présente donc un intérêt clinique manifeste. La force de l'étude est le suivi longitudinal assez long des patients aMCI. Deux points faibles sont relevés. D'une part le manque de puissance de l'étude. Les auteurs discutent de cette limite. Par contre, le taux d'attrition (n=14 patients soit 35%) non négligeable ne fait l'objet d'aucun commentaire. Une description de ces patients, tout au moins en terme d'âge, sexe, niveau d'étude, aurait permis de se faire une idée de leur profil et du biais éventuel pour l'étude. Les auteurs concluent en la nécessité d'autres études pour confirmer ces résultats (échantillon de patients plus large, données des biomarqueurs du LCR et d'imagerie).

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Alzheimer, Prédiction, DMS48

3. Frei P, Poulsen AH, Mezei G, Pedersen C, Cronberg Salem L, Johansen C, Roosli M, Schuz J. **Residential Distance to High-voltage Power Lines and Risk of Neurodegenerative Diseases: a Danish Population-based Case-Control Study**. Am J Epidemiol 2013 Epub.

**Analyse critique:** Risque de maladies neurodégénératives et lignes à haute tension à distance du lieu d'habitation : étude cas-témoins sur la population danoise

### **Synthèse**

Introduction: Les lignes à haute tension (LHT) ont été classées comme « possiblement cancérogène (groupe 2B)» par l'*International Agency for Research on Cancer*. Dans un contexte d'exposition professionnelle, une augmentation du risque de MA a été initialement rapportée, en partie confirmée par la suite pour différents sous-groupes ( $\geq 0,1\mu\text{T}$  à  $\geq 0,5\mu\text{T}$ , démences survenant avant 75 ans, risque augmenté chez les hommes). Le but de cette étude était d'étudier le risque de survenue de maladies neurodégénératives en fonction de l'exposition du lieu d'habitation aux LHT.

Méthodes : Les cas ont été identifiés à partir des registres hospitaliers danois, pour lequel les diagnostics sont disponibles (CIM-10), sur la période 1994-2010. Le premier diagnostic devait survenir à l'âge de 65 ans ou plus. Pour chaque cas, 6 témoins ont été tirés au sort à partir du registre national danois (*Central Population Register, CPR*), avec un appariement sur le sexe et l'âge. Les témoins devaient être vivants et sans diagnostic de la maladie à la date du diagnostic du cas. Le lieu d'habitation des sujets était renseigné dans le CPR, incluant les déménagements, sur la période des 20 dernières années. Le revenu du foyer était estimé par le revenu moyen de l'ensemble des foyers sur une grille de 100x100m, et le niveau d'éducation considéré était celui de la personne ayant le plus haut niveau dans le foyer (données de recensement). Les dates de mises en service, d'arrêt, la géolocalisation et les caractéristiques techniques des LHT ont été considérées. Des modèles de régression conditionnels ont été utilisés pour tester les associations.

Résultats : Aucune association significative n'a été montrée pour les démences (MA, démences vasculaires, autres démences), la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque et la sclérose amyotrophique latérale. Aucune relation dose-effet n'a été montrée. Discussion et conclusion des auteurs : Il n'y a pas d'argument pour conclure à une relation entre les maladies neurodégénératives étudiées et la distance du lieu d'habitation aux LHT.

### **Commentaires**

On pourrait discuter longuement de tous les biais, limites et approximations de cette étude, inhérentes à toutes les études de ce type. Mais dans les faits, cette étude montre avec beaucoup de rigueur, de clarté et de manière très convaincante, à quel point, une articulation efficace des bases de données entre elles, pourtant de secteurs différents (bases nationales, bases hospitalières, données de recensement, géolocalisation) constitue un outil particulièrement utile pour les chercheurs.

**Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux**

**Mots-clés:** Démence, Ligne à haute tension, Champs magnétiques, Exposition environnementale

4. Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A, Shipley MJ, Sabia S, Kivimaki M, Singh-Manoux A. **Predicting cognitive decline: A dementia risk score vs the Framingham vascular risk scores.** *Neurology* 2013 80(14):1300-6.

**Analyse critique:** Prédire le déclin cognitif : score de risque de démence versus scores de risque vasculaire de la Framingham.

### **Synthèse**

Les auteurs ont comparé dans ce travail trois scores de risque : deux issus de la Framingham : score de risque AVC et score de risque cardiovasculaire et le score de risque CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia*) pour la démence pour prédire le déclin cognitif sur dix ans. Ont été inclus les 7830 sujets participants à la *Whitehall II Study* à partir de la phase 5 (1997/1999) phase où les tests cognitifs ont été introduits (âge moyen 55 ans).

Les sujets ont été suivis sur dix ans. Dans les deux scores de risque issus de la Framingham, les variables incluses sont des facteurs de risques cardiovasculaires. Dans le score de risque CAIDE les variables incluses sont : âge, éducation, sexe, pression artérielle systolique, BMI, cholestérol total, activité physique et génotype APOE.

Les trois scores de risque sont associés à un déclin cognitif sur dix ans toutefois l'association est plus importante pour les scores de risque issus de la Framingham

### **Commentaires**

D'un point de vue clinique cet article est intéressant puisqu'il montre que des scores déjà utilisés en pratique clinique peuvent permettre de prédire un déclin cognitif sur dix ans et donc de mettre en place des méthodes de prévention dès la période *midlife*. Période d'ailleurs à laquelle il est sûrement plus facile d'un point de vue pragmatique de prédire un déclin cognitif que la survenue d'une démence.

D'un point de vue explicatif, il semble que durant la période *midlife*, l'impact des facteurs de risque cardiovasculaire soit plus important sur le déclin cognitif que la neurodégénérescence.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Score de risque, Pronostic, Déclin cognitif

5. Landau SM, Lu M, Joshi AD, Pontecorvo M, Mintun MA, Trojanowski JQ, Shaw LM, Jagust WJ. **Comparing PET imaging and CSF measurements of  $A\beta$** . Ann Neurol 2013 Epub.

**Analyse critique:** Comparaison entre l'imagerie TEP et la mesure de l' $A\beta$  dans le LCR

### Synthèse

Introduction: L'association entre taux bas d' $A\beta$ 1-42 dans le LCR et présence de plaques amyloïdes visibles par TEP-PIB chez les sujets avec une maladie d'Alzheimer (MA) a été démontrée. Les discordances potentielles entre ces deux marqueurs pourraient éclairer les mécanismes physiopathologiques de la MA, notamment la diminution de l' $A\beta$ 1-42 précédant l'apparition de lésions en TEP. L'objectif de cette étude est d'étudier la concordance entre la TEP effectuée avec le radioligand florbetapir (AV45) et les autres biomarqueurs, notamment l' $A\beta$ 1-42, à différents stades cognitifs allant de la normalité à la démence / MA.

Méthodes : La population d'analyse, extraite de ADNI, comportait 374 sujets (103 normaux, 187 plaintes cognitives isolées ou « early-MCI », 62 MCI ou « late-MCI », 22 démences MA) ayant une mesure concomitante (+/-2 semaines) des marqueurs du LCR et un TEP-florbétapir, et 60 sujets (29 normaux, 31 MCI) avec un suivi longitudinal annuel des marqueurs du LCR (3,5 ponctions lombaires (PL) en moyenne) et un seul TEP-florbétapir (1,4 ans +/-0,6 après la dernière PL). Etaient considérés comme anormaux : un ratio de rétention corticale de florbetapir > 1,11,  $A\beta$ 1-42 < 192 pg/ml, t-tau > 93 pg/ml, p-tau181p>23 pg/ml, TEP-FDG <1,21, seuils définis sur d'autres patients ADNI. L'association entre les mesures continues d' $A\beta$ 1-42 et le ratio de rétention corticale de florbetapir était mesurée par le coefficient de corrélation de Spearman, et la concordance entre les mesures dichotomisées par le kappa de Cohen.

Résultats : Chez les 374 sujets de l'étude transversale (âge moyen 72,7 ans, 45% de femmes, 16,2 années d'éducation), la proportion de biomarqueurs anormaux et d'ApoE4+ allaient croissant avec les troubles cognitifs, 34 et 31 % des sujets normaux ayant un TEP florbetapir et un  $A\beta$ 1-42 anormaux, respectivement, tandis que 77 et 86% des sujets déments avaient un TEP florbetapir et un  $A\beta$ 1-42 anormaux. La corrélation négative et la concordance entre TEP-florbétapir et  $A\beta$ 1-42 étaient fortes (Spearman : -0,74 et  $\kappa$  : 0,72). 52 sujets avaient des résultats discordants avec plus de sujets florbetapir+/ $A\beta$ - que de sujets florbetapir-/ $A\beta$ + (31 vs. 21) et un pourcentage de discordance stable dans les 4 groupes (9 à 17%). Il n'y avait aucun sujet florbetapir+/ $A\beta$ - chez les déments. Les caractéristiques de 20 sujets restant discordants en considérant l'IC95% des seuils sont détaillées : 7 sujets florbetapir-/ $A\beta$ + (4 late MCI et 1 dément, tous ApoE4-), et 13 sujets florbetapir+/ $A\beta$ - (normaux ou early MCI, 6 ApoE4+). Chez les 60 sujets suivis longitudinalement, la concordance intra-groupe était relativement bonne ( $\kappa$  0,65 à 0,82).

Discussion:  $A\beta$ 1-42 et TEP-florbétapir sont négativement corrélés et concordants. Il n'y a pas d'évidence en faveur d'une apparition précoce de taux anormaux d' $A\beta$ 1-42 avant la survenue de lésions en TEP.

### Commentaires

La méthodologie de l'étude est peu adaptée à décrire de façon fine la survenue d'anomalies du LCR avant les lésions TEP. Il serait intéressant d'inclure un sous-groupe de sujets beaucoup plus jeunes. L'étude sur l'échantillon suivi longitudinalement apporte peu étant donné le décalage temporel entre la PL et la TEP (jusqu'à 2 ans). Par ailleurs, les mesures des biomarqueurs du LCR n'étaient pas standardisées. Par contre, en termes de stratégie diagnostique, l'analyse des patients discordants est intéressante. Le TEP-florbetapir tend à être un peu moins sensible et spécifique que le dosage de l' $A\beta$ .

**Analysé par Olivier Marcy, CIC-EC7 de Bordeaux**

**Mots-clés:** TEP-florbetapir, Biomarqueurs, LCR, Diagnostic

6. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MD, Diaz-Arrastia R, Park DC. **Risk Factors for beta-Amyloid Deposition in Healthy Aging: Vascular and Genetic Effects**. JAMA Neurol 2013, Epub.

**Analyse critique:** Facteurs de risque de dépôts  $\beta$ -amyloïde dans le vieillissement sain. Effets vasculaires et génétiques.

### **Synthèse**

Ce papier explore les liens entre tension artérielle, ApoE4 et dépôts amyloïdes en PET (florbetapir) chez 118 sujets de 47 ans et plus (moyenne d'âge environ 70 ans) sans troubles cognitifs, issus de la Dallas Lifespan Brain Study (étude en population chez des volontaires).

Les auteurs montrent que les sujets ayant une hypertension (mesurée ou traitement) et les sujets apoE4+ tendent à avoir une charge amyloïde plus élevée (mais de façon non significative). Mais surtout, il existe une interaction entre apoE4 et hypertension avec une charge amyloïde plus élevée pour les E4+ ayant une hypertension par rapport à ceux n'ayant aucun de ces facteurs ou seulement un des deux. Cette charge est particulièrement élevée pour le groupe des E4+ hypertendus non traités.

Les auteurs retrouvent également un effet de l'âge avec des dépôts plus élevés chez les plus âgés.

### **Commentaires**

Cette étude a le mérite de s'intéresser au "middle-age" même si au final dans ce papier les auteurs ont dû restreindre leur population d'analyse aux plus de 47 ans pour pouvoir comparer les hypertendus et les normaux-tendus (car aucun sujet de moins de 47 ans ne présentait d'hypertension).

Malgré ça, la différence moyenne d'âge entre hypertendus et normaux-tendus est de 10 ans et il n'est pas sûr que l'ajustement systématique sur l'âge dans les analyses redresse entièrement cette différence. Mais cette étude a aussi le mérite d'avoir un message positif : une charge élevée d'amyloïde étant mise en évidence en cas de combinaison E4+ ET hypertension, le contrôle de l'hypertension en milieu de vie pourrait prévenir ces dépôts amyloïdes.

Enfin, il s'agit ici d'une analyse transversale, mais la *Dallas Lifespan Brain Study* est une étude longitudinale et le suivi de cette population sera certainement très intéressant, notamment pour préciser le devenir des sujets avec des dépôts amyloïdes.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Facteurs de risque, Amyloïde, Vieillissement

7. Ryan NS, Keihaninejad S, Shakespeare TJ, Lehmann M, Crutch SJ, Malone IB, Thornton JS, Mancini L, Hyare H, Yousry T, Ridgway GR, Zhang H, Modat M, Alexander DC, Rossor MN, Ourselin S, Fox NC. **Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease.** Brain 2013 Epub.

**Analyse critique:** Modifications dans le thalamus et le noyau caudé en imagerie par tenseur de diffusion dans la maladie d'Alzheimer familiale.

### **Synthèse**

Les formes génétiques de la maladie d'Alzheimer sont rares (APP ou duplication d'APP, PSEN 1, PSEN 2). Toutefois la pénétrance complète des gènes, le fait que l'on sache maintenant que la maladie débute par une longue période préclinique, la négativité de quantité d'essais thérapeutiques dans la maladie avérée suggèrent de s'intéresser à ces malades (études de cohorte et essais thérapeutiques à venir). Il convient de mieux comprendre le déroulé de la maladie et de disposer de biomarqueurs pour le suivi des essais à venir. Le groupe international DIAN (*Dominantly Inherited Alzheimer Network*) a déjà publié en 2012 la présence dans le LCR, d'amyloïde bêta-42 et de tau 25 et 15 ans avant l'âge présumé de début. De plus, les dépôts d'amyloïdes sur le PIB et l'atrophie hippocampique sont visibles 15 ans avant et l'hypométabolisme 10 ans avant dans la cohorte colombienne. Des études ont également mis le focus sur les dépôts très précoces de protéine amyloïde dans le striatum et le thalamus et des anomalies en diffusion ont été rapportées dans ces régions. Ces données nouvelles méritent d'être explorées et suggèrent possibles des dégénérescences sélectives de réseaux neuronaux sous-corticaux-corticaux. Les auteurs ont étudié en imagerie par tenseur de diffusion la connectivité de 20 sujets porteurs d'une mutation PSEN1 : 10 sont symptomatiques (âge moyen de 49 ans), 10 sont pré-symptomatiques (âge moyen de 37,8 ans, avec un âge inférieur en moyenne de 5,6 ans à l'âge de début présumé de la maladie) et 20 témoins (âge moyen de 44,3 ans). L'examen neurologique des sujets asymptomatiques objectivait déjà un myoclonus (40%) tandis que les sujets symptomatiques avait un syndrome extrapyramidal (20%) ou un syndrome pyramidal (60%). Tous les sujets ont eu un examen neuropsychologique. L'étude d'imagerie a porté sur la modification éventuelle de volume et de diffusion dans les régions de l'hippocampe, du thalamus, du noyau caudé et du putamen et la diffusion dans la substance blanche des fornix, cingulum, et corps calleux. Au stade asymptomatique, il existe des volumes significativement réduits du thalamus gauche et des noyaux caudés ainsi qu'une augmentation de l'anisotropie bi thalamique et caudé gauche. Bien qu'il n'y ait pas de modification du volume de l'hippocampe, il existe déjà une réduction de la diffusion dans l'hippocampe droit et le cingulum droit. Au stade symptomatique, on observe une augmentation de la diffusion et une réduction de la fraction d'anisotropie dans tous les tractus blancs. De plus il existe une augmentation de la diffusion dans toutes les structures grises avec une augmentation de la fraction d'anisotropie dans les deux putamen. Ces données suggèrent une atteinte axonale très précoce dès la phase asymptomatique de la maladie entraînant une chute initiale de la diffusion qui ensuite augmente avec la perte de la densité axonale. L'augmentation de l'anisotropie dans le thalamus et le striatum pourrait être en lien avec une relative préservation des interneurons courts. L'atteinte de ces deux structures serait primordiale dans le déclenchement du processus pathologique. Ces résultats confirment une étude de Fortea de 2010. Ces auteurs concluaient à une hypertrophie neuronale ou à un processus inflammatoire tôt dans la maladie (9, 9 ans avant) avec tout d'abord une augmentation de leur volume avant de voir apparaître une atrophie progressive.

### **Commentaires**

Nul doute que les études dans les familles de MA vont bouleverser nos connaissances de la maladie. Dans cet excellent papier, il apparaît donc que la dégénérescence axonale serait un événement précoce dans la MA familiale et que l'accumulation d'amyloïde, l'atrophie et les changements de la diffusion seraient donc visibles précocement dans le thalamus et le striatum du fait du grand nombre de fibres blanches relayant dans ces structures où pourrait débiter la dégénérescence qui gagnerait alors l'hippocampe structure elle-même très connectée. Reste à comprendre si ce mécanisme est propre aux formes génétiques (et pourquoi) et de s'intéresser aux stades très précoces des formes de novo... Quant à la clinique, le nombre de patients de cette étude interdit de conclure mais les éléments psychiatriques (notamment anxiodépressifs) très fréquents dès le stade préclinique et pour certains sujets dès leur jeune âge incitent là aussi à des études d'importance pour les années à venir.

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

**Mots-clés:** Alzheimer familiale, Imagerie



8. Silverman JM, Schmeidler J, Beeri MS, Rosendorff C, Sano M, Grossman HT, Carrion-Baralt JR, Beshpalova IN, West R, Haroutunian V. **C-reactive protein and familial risk for dementia: a phenotype for successful cognitive aging.** *Neurology* 2012;79(11):1116-23.

**Analyse critique:** La protéine C-reactive et le risque familial de démence. Un phénotype pour un vieillissement cognitif réussi.

### **Synthèse**

**Objectif :** l'étude évalue de hauts niveaux de CRP en tant que phénotype de vieillissement cognitif réussi en testant l'hypothèse que de plus hauts niveaux de CRP chez les probants de plus de 75 ans cognitivement intacts sont associés à une moindre démence chez leurs parents proches.

**Méthodes :** l'étude a porté sur un premier échantillon composé de 1 329 proches (parents et frères et sœurs) de 277 vétérans volontaires d'au moins 75 ans cognitivement intacts. Un échantillon répété de 202 proches de 51 probants d'au moins 85 ans a également été constitué. Le diagnostic de démence des proches a été réalisé au moyen d'un questionnaire standardisé administré au probant. Les données sociodémographiques et d'activité physique ont été récoltées en entretien direct avec le probant et avec l'informant. Un prélèvement sanguin a permis de quantifier la CRP et de génotyper l'allèle APOE ε4 chez les probants. Le risque relatif pour la démence a été estimé par un modèle de Cox.

**Résultats :** ajusté sur des variables démographiques clés, un niveau élevé de CRP chez les probants était fortement associé à un faible risque de démence chez les proches (HR=0.55 [0.41-0.74]). L'échantillon répété allait dans le même sens (HR=0.15 [0.06-0.37]).

**Conclusion :** les proches des individus présentant un vieillissement cognitif réussi et ayant des niveaux de CRP élevés semblaient ne pas développer de démence. De hauts niveaux de CRP chez les individus présentant un vieillissement cognitif réussi pourrait constituer un phénotype de vieillissement cognitif réussi familial voire génétique. Identifier ces phénotypes pourrait aider à identifier les gènes et les systèmes neurobiologiques pouvant mener à des interventions permettant de maintenir les fonctions cognitives au grand âge.

### **Commentaires**

Sur le plan clinique, l'intérêt de cette étude paraît assez limité à ce stade. Sur le plan scientifique, cette étude est une belle illustration de l'effet survivant qui avec une population de super survivants qui se maintient du milieu de vie vers le très grand âge, tandis que parallèlement une attrition drastique de la population non « protégée » est constatée.

**Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Vieillissement, Démence, Protéine C-reactive



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. Cruchaga C, Kauwe JS, Harari O, Jin SC, Cai Y, Karch CM, Benitez BA, Jeng AT, Skorupa T, Carrell D, Bertelsen S, Bailey M, McKean D, Shulman JM, De Jager PL, Chibnik L, Bennett DA, Arnold SE, Harold D, Sims R, Gerrish A, Williams J, Van Deerlin VM, Lee VM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Haines JL, Mayeux R, Pericak-Vance MA, Farrer LA, Schellenberg GD, Peskind ER, Galasko D, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. **GWAS of Cerebrospinal Fluid Tau Levels Identifies Risk Variants for Alzheimer's Disease**. Neuron 2013 Epub.

**Analysé par Cécilia Maubaret CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Alzheimer, GWAS, Protéine Tau

2. Hobbelen JS, Tan FE, Verhey FR, Koopmans RT, de Bie RA. **Prevalence, incidence and risk factors of paratonia in patients with dementia: a one-year follow-up study**. Int Psychogeriatr 2011;23(7):1051-60.

**Analysé par Nadine Collet, CM Château Gontier**

**Mots-clés** Démence, Paratonie

3. Reitz C, Jun G, Naj A, Rajbhandary R, Vardarajan BN, Wang LS, Valladares O, Lin CF, Larson EB, Graff-Radford NR, Evans D, De Jager PL, Crane PK, Buxbaum JD, Murrell JR, Raj T, Ertekin-Taner N, Logue M, Baldwin CT, Green RC, Barnes LL, Cantwell LB, Fallin MD, Go RC, Griffith P, Obisesan TO, Manly JJ, Lunetta KL, Kamboh MI, Lopez OL, Bennett DA, Hendrie H, Hall KS, Goate AM, Byrd GS, Kukull WA, Foroud TM, Haines JL, Farrer LA, Pericak-Vance MA, Schellenberg GD, Mayeux R. **Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E 4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans**. JAMA 2013 base;309(14):1483-92.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Génétique, ApoE

4. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Hassenstab J, Moulder KL, Maue Dreyfus D, Sutphen CL, Benzinger TL, Mintun MA, Holtzman DM, Morris JC. **Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later**. Neurology 2013 Epub.

**Analysé par Rémi SITTA, CIC-EC7**

**Mots-clés** Biomarqueurs, Amyloïde, LCR

5. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, Corcoran C, Tschanz J, Norton M, Munger R, Welsh-Bohmer K, Zandi PP, Cache County I. **Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study**. Neurology 2012;79(18):1846-52.

**Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Thérapie hormonale, Alzheimer