

BiblioDem

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

Volume 12, Numéro 3 (mars 2015)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 10

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 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

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. Aubert L, Pichierri S, Hommet C, Camus V, Berrut G, de Decker L. **Association Between Comorbidity Burden and Rapid Cognitive Decline in Individuals with Mild to Moderate Alzheimer's Disease.** J Am Geriatr Soc 2015 Epub.

Analyse critique: Association entre comorbidités et déclin cognitif accéléré chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Synthèse

L'objectif de cette étude est de déterminer l'association entre un déclin cognitif accéléré et la présence de comorbidités mesurée par l'index de comorbidités de Charlson chez des sujets ayant une maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée et suivis pendant un an (8 – 16 mois) dans un centre mémoire. Un déclin cognitif accéléré est défini par une perte de 3 points ou plus sur une période de un an.

Ont été inclus 170 patients (83 ayant une MA modérée) dont 65 (38,2 %) présentaient un déclin cognitif accéléré à un an. Le score moyen à l'index de Charlson est de $2,6 \pm 1,5$ chez les patients ayant un déclin cognitif accéléré et de $2,2 \pm 1,2$ chez ceux n'en ayant pas (différence significative).

Après ajustement, l'index de Charlson est associé significativement avec un déclin cognitif accéléré.

Commentaires

Les auteurs montrent que la présence de comorbidités est associée à un déclin cognitif accéléré ce qui souligne la nécessité malgré la démence d'une prise en charge particulièrement stricte des autres comorbidités.

Toutefois d'un point de vue méthodologique, il manque dans cette étude des éléments. On aurait par exemple aimé avoir plus de détail sur l'index de Charlson et son calcul (cet index prend en compte 19 maladies pour lesquelles un nombre de points pouvant être égal à 1, 2, 3 ou 6 est attribué, le score de Charlson correspond à la somme).

Lors de la réalisation des analyses statistiques comment ont été pris en compte les sujets qui ont été suivis moins d'un an ?

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Comorbidité, Déclin cognitif

2. Baker-Nigh A, Vahedi S, Davis EG, Weintraub S, Bigio EH, Klein WL, Geula C. **Neuronal amyloid-beta accumulation within cholinergic basal forebrain in ageing and Alzheimer's disease**. Brain 2015 Epub.

Analyse critique: Accumulation de la protéine Béta-amyloïde dans les neurones cholinergiques du *basal forebrain* lors du vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les pathologies neurodégénératives sont caractérisées par une perte cellulaire et l'on peut identifier des populations neuronales plus vulnérables que d'autres à la dégénérescence neurofibrillaire, à l'accumulation de TAU phosphorylée, aux anomalies axonales au cours du vieillissement et notamment dans la MA : les neurones cholinergiques du *basal forebrain* (BFCNs), qui sont également affectés dans la MP ou la DCL. Un certain nombre de mécanismes de dégénérescence sont peu à peu identifiés comme des altérations précoces des canaux calciques intracellulaires. Le dépôt de protéine amyloïde béta 42 oligomère intracellulaire notamment dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe (couche 2 du cortex entorhinal) et dans les BFCNs (couche magnocellulaire du globus pallidus) augmente avec l'âge puis décroît de façon corrélée à la sévérité de la démence (dépôt dans les plaques amyloïdes). Un certain nombre d'argument *in vivo* et *in vitro* suggère une relation synergique entre la dysrégulation des canaux calciques et la protéine béta amyloïde. Le travail des auteurs a porté, en combinant des méthodes d'immunohistochimie et d'immunoblot sur 13 cerveaux de sujets normaux jeunes (20-66 ans), 14 cerveaux de sujets normaux âgés (70-99 ans) et 21 cerveaux de sujets MA (60-95 ans) et deux cerveaux de sujets « *super aged* » (c'est à dire avec des performances au niveau de celles des 50-65 ans, dans les épreuves de mémoire et des performances au moins à la norme dans les autres domaines).

La protéine béta-amyloïde dans les BFCNs est observée dans tous les cerveaux jeunes et âgés, ces neurones étant une cible normale pour cette protéine. Son accumulation « universelle » serait le reflet d'une physiologie normale intervenant sur la plasticité synaptique, ayant une action antioxydante et neurotrophique, ce bien sûr à de basses concentrations (de l'ordre du picomole). L'augmentation de

- 1) la concentration entraînerait une perte de fonction du peptide et sa toxicité, notamment la forme oligomère, et
- 2) l'augmentation de la taille des peptides interviendrait.

Dans les cerveaux des sujets âgés et des sujets MA, on observe cette augmentation des formes oligomériques de moyenne et grande taille dans les BFCNs ce qui revient à dire qu'il s'agit d'un phénomène physiologique. Reste à comprendre ce qui « emballe » le processus dans la MA et conduit aux dépôts des plaques, et ce, en l'occurrence davantage dans le cortex (donc à distance) que dans le BF. Dans cette étude, un des deux cerveaux des sujets *super aged* avaient un taux plus bas qu'attendu d'oligomères.

Commentaires

Article passionnant qui nous embarque au cœur de la cellule ! Mais qui nécessite du temps et de la concentration. Sa lecture est essentielle si on veut comprendre les hypothèses concernant les « liens », le mode éventuel de passage, les différences fondamentales entre vieillissement et maladies neurodégénératives et bien sûr les futures voies thérapeutiques. Reste le concept du *super aged* défini par des données psychométriques (haut potentiel mnésique) dont il reste à comprendre si la biologie moléculaire de la béta-amyloïde est la même et sinon, ce qui la module : terrain ou environnement ou épigénétique, et comment ces sujets (et donc leurs cerveaux !) sont identifiables en pratique.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

Mots-clés: Alzheimer, Amyloïde

3. Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, Seshadri S, O'Donnell CJ, Manning WJ, Wolf PA, Au R, Benjamin EJ. **Low Cardiac Index is Associated with Incident Dementia and Alzheimer's Disease: The Framingham Heart Study**. *Circulation* 2015. Epub

Analyse critique: L'index cardiaque bas est associé à une plus forte incidence de démence et de maladie d'Alzheimer : The Framingham Heart Study.

Synthèse

La baisse du flux sanguin systémique pourrait être à l'origine d'une atteinte de l'homéostasie du flux sanguin cérébral. Les dernières données épidémiologiques et de recherche clinique suggèrent qu'un index cardiaque bas serait associé à un vieillissement cérébral anormal, dont un volume cérébral plus faible, des hypersignaux de la substance blanche augmentés et des performances cognitives diminuées. Dans la cohorte Framingham Offspring, 1039 patients ont été recrutés. Etaient exclus ceux présentant un AVC clinique, un accident ischémique ou une démence diagnostiquée. L'index cardiaque était mesuré par IRM ($[\text{volume télédiastolique} - \text{volume télésystolique}] * \text{fréquence cardiaque} / \text{surface corporelle}$). D'autres covariables ont été relevées (âge, sexe, tension artérielle, médicaments antihypertenseurs, diabète, tabac, antécédents de maladies cardiovasculaires, fibrillation auriculaire, éducation, statut Apo E4). Pour tous les participants pour lesquels une plainte cognitive était rapportée et tous ceux ayant une diminution du MMSE (de 3 points par rapport au suivi précédent ou de 5 points par rapport au point de départ) un panel incluant au moins un neurologue et un neuropsychologue revoyait systématiquement l'ensemble du dossier pour porter le diagnostic de démence au cours du suivi. L'échantillon, formé de 1039 participants (69 ± 6 ans, 53% de femmes), a eu un suivi médian de 7,7 ans ; 32 sujets ont développé une démence (dont 26 une maladie d'Alzheimer). Chaque diminution d'une unité d'index cardiaque est associée à une augmentation du risque relatif à la fois de démence (HR=1,66 avec IC 95% [1,11-2,47] $p=0,013$) et d'Alzheimer (HR=1,65 [1,07-2,54] $p=0,022$). Par rapport à ceux présentant un index cardiaque normal, les sujets avec un index cardiaque cliniquement bas ($< 2,5 \text{L/min/m}^2$) ont un risque de démence augmenté (HR=2,07 [1,02-4,19] $p=0,044$) ; le risque d'Alzheimer est augmenté mais de façon non significative ($p=0,06$). Après exclusion des sujets avec antécédent de maladie cardiovasculaire ou de fibrillation auriculaire ce risque est encore plus important (HR=2,9) pour la démence comme pour l'Alzheimer.

Commentaires

L'hypothèse de base, à savoir qu'une atteinte du flux sanguin systémique se répercute sur l'hémodynamique cérébrale et modifie la barrière hémato-encéphalique, entraînant une mauvaise clairance de β -amyloïde et une manifestation de démence plus rapide, semble ici possible. Cependant, le faible nombre de cas incidents de démence limite ici la portée des résultats, peut-être dû à l'utilisation de critères plutôt traditionnels que récents (pas d'utilisation des recommandations de la *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*), sans aucune notion de MCI. De plus, aucune imagerie ou mesure de la pression artérielle cérébrale, de la rigidité artérielle, ou de la réactivité cérébrovasculaire n'a été réalisée pour amener des arguments en faveur de l'hypothèse de base. D'autres études sont nécessaires afin de comprendre les mécanismes sous-jacents et d'identifier les cibles pour une prévention primaire efficace ou une stratégie thérapeutique dans un deuxième temps.

Analysé par Cyril Astrugue, Interne en Santé Publique

Mots-clés: Index cardiaque, Débit cardiaque, Démence, Hémodynamique

4. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. **Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia**. *Bmj* 2015 350:h369.

Analyse critique: Diagnostic et prise en charge des symptômes psychologiques et comportementaux dans la démence

Synthèse

Il s'agit d'une revue de la littérature qui présente essentiellement une mise à jour sur les causes à rechercher des symptômes psychologiques et comportementaux des démences (SPCD) (causes socio-environnementales, neurobiologiques, comorbidités, ...) et sur les modalités de prise en charge, en considérant les approches non pharmacologiques et les traitements médicamenteux.

Les meilleurs niveaux de preuve pour les approches non pharmacologiques concernent les interventions sur les aidants familiaux (éducation, entraînement à la réduction du stress et aux techniques cognitives, soutien) obtenant de meilleurs résultats que les traitements antipsychotiques.

Concernant les traitements pharmacologiques, les antipsychotiques atypiques restent les molécules avec le meilleur niveau de preuve en terme d'efficacité, même si celle-ci reste modeste et associée à de nombreux effets indésirables graves voire mortels.

Les auteurs insistent sur la nécessité de proposer une prise en charge spécifiquement adaptée à chaque individu après avoir analysé les raisons à l'origine du SPCD, et non pas d'appliquer un schéma général de prise en charge.

Commentaires

Les auteurs insistent sur la nécessité de proposer en première intention une prise en charge non pharmacologique devant tout SPCD, puis de proposer en seconde intention un traitement pharmacologique, sauf dans certaines situations aiguës d'urgence.

Cette approche est souvent discutée par les professionnels sur le terrain et en EHPAD, car elle nécessite d'avoir du personnel formé et en quantité suffisante. Ce dernier aspect est financièrement difficile à mettre en place et le recours à un traitement médicamenteux y est souvent substitué.

De manière intéressante, les auteurs ne proposent pas une vision manichéenne des choses en insistant sur les difficultés de mise en pratique des approches non pharmacologiques, qui manquent encore d'un niveau de preuve suffisant pour beaucoup d'entre elles, et de l'intérêt « dosé » des traitements médicamenteux, voire de la combinaison des deux.

Analysé par Renaud DAVID, CMRR Nice

Mots-clés: Troubles neuropsychiatriques, Symptômes psychologiques et comportementaux, Démence

5. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. **MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement* 2015 Epub.

Analyse critique: Une alimentation de type MIND est associée à un moindre risque de Maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Une plus forte adhérence aux profils alimentaires comme le régime Méditerranéen (MeDi) et le régime DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), basés sur des hypothèses a priori d'effets bénéfiques de différents groupes alimentaires ou nutriments sur la santé cardiovasculaire, a aussi été associée à différentes reprises à un moindre déclin cognitif et un risque réduit de démence ou Maladie d'Alzheimer (MA). Dans l'étude MAP décrite dans cet article, les auteurs ont proposé un nouveau profil alimentaire appelé MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), qui est un subtil mélange des recommandations de l'un ou l'autre des régimes MeDi et DASH, avec 3 particularités : pas de recommandations sur les quantités de fruits à consommer, une consommation de légumes à feuilles vertes de 6 portions par semaine ou plus, et des consommations de baies (fraises et myrtilles) 2 fois par semaine au moins. Ces adaptations sont dérivées des données de la littérature qui ont parfois associé ces baies à un moindre risque de MA et qui ont plus souvent rapporté un effet des légumes supérieur à celui des fruits sur le risque de MA. Les 923 sujets de la cohorte MAP (Chicago) (81 ans en moyenne à l'inclusion) ont été suivis annuellement pour la cognition, et le diagnostic de MA était posé par un clinicien, aidé par un algorithme évaluant le trouble cognitif. Au cours des 4.5 ans de suivi, 144 cas incidents de MA ont été diagnostiqués. Les scores MeDi, DASH et MIND, considérés en terciles, ont été associés au risque de MA, en considérant les facteurs de confusion socio-démographiques (âge, étude, genre), de mode de vie (activité physique, activités cognitives stimulantes), alimentaire (énergie totale ingérée) et génétique (apolipoprotéine E-e4). Des analyses de sensibilité ajustées sur les facteurs de risque cardiovasculaires (IMC, hypertension, AVC, infarctus et diabète) ont aussi été menées. Enfin, pour éliminer un biais de causalité inverse, les sujets devenus déments dans les 1 à 3 années après l'inclusion ont été exclus des analyses. Les terciles 2 et 3 du score MIND étaient associés respectivement à une réduction de 35% (IC 2-56%) et 53% (IC 14-71%) du risque de MA par rapport au tercile 1. Au contraire, seuls les terciles 3 des scores MeDi (HR=0.46, IC 0.27-0.79) et DASH (HR=0.61, IC 0.38-0.97) étaient associés significativement à un moindre risque de MA. Dans les analyses ajustées sur les facteurs de risque vasculaires, les mesures d'associations des 3 scores étaient très comparables aux résultats initiaux. De même, l'exclusion des sujets devenus déments dans un délai court après l'enquête alimentaire n'avait pas de conséquence majeure sur les résultats.

Commentaires

Ce travail intéressant confirme les résultats récents de méta-analyses de la relation MeDi-cognition (Psaltopoulou et al. *Ann Neurol* 2013 et Singh et al. *J Alzheimers Dis* 2014) et étend les effets bénéfiques connus de la diète Méditerranéenne ou d'un régime alimentaire apparenté, sur la santé à la santé cérébrale. Un avantage du régime MIND, spécifiquement construit sur des données de la littérature associant groupe alimentaire et cognition, est qu'une adhérence même modeste semble être bénéfique sur le risque de MA, contrairement aux deux autres régimes, auxquels il faut adhérer fortement pour espérer un effet bénéfique. Ici, l'effet potentiellement indirect de ce type d'alimentation sur des composantes vasculaires du vieillissement cognitif n'est pas à retenir, puisque la prise en compte de ces facteurs ne modifie pas les relations observées (comme ce qu'avait initialement rapporté Scarmeas et al. dans la cohorte WHICAP en 2006 (*Arch Neurol*)). La question qui fait suite à ce travail est son application pratique : en effet, est-il aujourd'hui nécessaire de décrire un "nouveau régime" (riche en baies et légumes à feuilles vertes), bien qu'il soit spécifique de la cognition, au risque d'apporter de la confusion ; ou faut-il simplement encourager à suivre de bonnes habitudes alimentaires et un régime équilibré, pour espérer voir diminuer le fardeau associé à la démence ?

Analysé par Catherine Féart, CMRR Bordeaux

Mots-clés: Vieillesse, Alzheimer, Cognition, Nutrition

6. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, Tonon E, Cavallini MC, Baroncini C, Di Bari M, Baldasseroni S, Cantini C, Biagini CA, Marchionni N, Ungar A. **Effects of Low Blood Pressure in Cognitively Impaired Elderly Patients Treated With Antihypertensive Drugs.** JAMA Intern Med 2015 Epub.

Analyse critique: Effets d'une tension artérielle basse chez des sujets âgés cognitivement altérés traités par antihypertenseurs.

Synthèse

La relation entre l'hypertension et la démence reste controversée. Les études prospectives avec un long suivi ont montré un plus fort risque de démence chez les hypertendus, mais chez les plus de 75 ans, une incidence plus faible de la démence est observée chez les hypertendus. Chez les sujets ayant des troubles cognitifs, les données sont encore plus rares. Le diagnostic de démence est souvent associé à une chute de la tension artérielle, suggérant une hypoperfusion qui pourrait altérer l'évolution cognitive. L'objectif des auteurs est d'analyser l'association entre la tension artérielle mesurée par un médecin et enregistrée durant 24H sur l'évolution des performances cognitives. Méthodes : Au sein de 2 centres mémoires italiens (Florence et Pistoia en Toscane), 172 sujets de plus de 65 ans ayant une démence ou un MCI ont été inclus. Une évaluation cognitive incluant le MMS a été menée. Une mesure initiale de la tension artérielle systolique (TAS) et diastolique (TAD) a été pratiquée au centre et un enregistreur de la tension pendant 24H a été posé. La moyenne de la tension diurne est utilisée. En moyenne 9 mois après la visite initiale, une deuxième visite a été programmée pour évaluer la tension artérielle et les performances cognitives.

Résultats : Parmi les 172 sujets inclus (score MMS moyen de 22,1), 117 avaient une démence (68%). Une hypertension (HT) était présente chez 73,3% de sujets et 69,8% étaient sous antihypertenseur (AHT). Après 9 mois, le score MMS diminue (-1,4 points). La TAS mesurée au centre ne varie pas. Les sujets ayant la TAS moyenne enregistrée la plus basse avaient un déclin plus prononcé (-2,8 points) que les sujets intermédiaires (-0,8 points) ou ayant des valeurs élevées (-0,7 points). Par contre, aucune association significative n'est observée avec la TA mesurée au centre. Une modification de l'association est observée selon la prise d'AHT. Dans un modèle multivarié et sous AHT, les sujets du groupe ayant une TA enregistrée basse ont une variation moyenne du MMS de -3,9 points contre -0,8 et -1,4 points pour les groupes intermédiaire et élevée. Par contre chez les sujets qui ne sont pas sous traitement, les variations étaient respectivement de -0,4, -0,8 et -1,4 ! Des relations similaires sont observées avec les mesures prises au centre.

Discussion et Conclusion des auteurs : Une TAS moyenne faible (<128 mm Hg) enregistrée sur une journée est associée à un déclin cognitif plus marqué après un suivi de 9 mois. Toutefois, ce déclin est limité aux sujets sous traitement AHT. La même tendance est observée avec les mesures prises au centre, même si l'intensité de l'association est plus faible et n'atteint pas la signification statistique.

Commentaires

Cet article montre la relation complexe qui existe entre la tension artérielle et les fonctions cognitives. Il ne résout pas entièrement la question car il en soulève de nouvelles. Pourquoi une tension artérielle faible prédit elle un déclin cognitif uniquement chez les sujets sous traitement antihypertenseurs ? Les auteurs ne répondent malheureusement pas à cette question. Hypoperfusion (due au traitement) ou hypertension préalable au traitement fragilisant le cerveau sont des hypothèses possibles. En tout état de cause, il apparaît que la surveillance de la tension et l'adaptation du traitement sont primordiales. Il faut passer du concept « la tension la plus faible est la meilleure » vers une optimisation hémodynamique permettant de réduire l'évolution des performances cognitives via une gestion fine de la tension artérielle.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Bordeaux

Mots-clés: Démence, Antihypertenseurs

7. Tay L, Lim WS, Chan M, Ali N, Mahanum S, Chew P, Lim J, Chong MS. **New DSM-V Neurocognitive Disorders Criteria and Their Impact on Diagnostic Classifications of Mild Cognitive Impairment and Dementia in a Memory Clinic Setting.** Am J Geriatr Psychiatry 2015 Epub.

Analyse critique: Nouveaux critères DSM V de Troubles neurocognitifs et leur impact sur les classifications diagnostiques de MCI et Démence dans une clinique de mémoire.

Synthèse

Les auteurs ont étudié la reproductibilité du diagnostic selon les classifications DSM IV et DSM V. Les dossiers de tous les nouveaux consultants d'une clinique de mémoire de Singapour entre Novembre 2011 et Avril 2013 ont été analysés. 264 patients éligibles ont été classés en insu sur dossiers selon les critères du DSM IV et les critères du DSM V. La notion de MCI et de démence a disparu dans le DSM V pour être remplacée par les notions de troubles cognitifs majeurs (TCMaj) et mineurs (TCMin). De manière assez inattendue, la concordance entre les deux classifications est très moyenne avec un κ à 0.41. Parmi les 86 cas de MCI, 58,1% sont classés TCMaj avec le DSM V. Le nombre de sujets TCMaj est supérieur de 39,5% au nombre de déments.

Commentaires

Mes réactions sont partagées sur les résultats de cet article. Bien sûr il faut qu'ils soient confirmés par d'autres études dans d'autres contextes. La disparition du mot démence de la nomenclature peut se justifier.

La notion de TCMaj est un concept plus pragmatique dans la mesure où elle classe les sujets ayant besoin d'aide dans les activités de la vie quotidienne dans la même rubrique. Mais la comparaison avec la littérature passée devient très difficile pour les chercheurs. Et l'application en pratique clinique est à construire.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Bordeaux

Mots-clés: Démence, MCI, Cognition, Classification

8. Villeneuve S, Wirth M, La Joie R. **Are AD-Typical Regions the Convergence Point of Multiple Pathologies?** Front Aging Neurosci 2015; 7: 42.

Analyse critique: Les régions impliquées dans la maladie d'Alzheimer sont-elles le point de convergence de multiples pathologies ?

Synthèse

La grande majorité des connaissances actuelles sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (MA) provient de recherches menées sur les formes génétiques autosomales dominantes, associées à une MA à début précoce. Dans ces formes (qui sont rares, moins de 1% des cas), l'hypothèse de la cascade amyloïde prévaut : des défauts de production et/ou de clairance de la protéine β -amyloïde seraient à l'origine de toutes une série d'évènements (dégénérescence neuro-fibrillaire de protéine Tau etc.), qui conduisent in fine à la MA. Bien qu'il soit largement reconnu que la MA à début tardif a une physiopathologie beaucoup plus complexe que ces formes génétiques pures, la recherche (fondamentale comme clinique) est encore en grande partie centrée sur la cascade amyloïde. Dans cet article d'opinion, des chercheurs en imagerie cérébrale affiliés à l'Université de Californie, Berkeley (le dernier auteur a été formé en France) apportent des arguments neuro-anatomiques plaidant en faveur de la thèse selon laquelle la MA sporadique ne résulterait pas uniquement de l'amyloïde, mais d'une convergence de plusieurs pathologies. En effet, la MA sporadique se développe dans un cerveau vieillissant, soumis non seulement au fardeau amyloïde mais aussi à de multiples comorbidités. Selon les chercheurs, les études sur les biomarqueurs IRM et dans le LCR suggèrent dans leur ensemble :

(i) que l'amyloïde n'est pas une condition suffisante pour générer la maladie, et que la présence d'autres pathologies, en particulier la protéine Tau et les facteurs vasculaires, sont nécessaires (la pathologie neuro-fibrillaire semble se développer en abondance dans le cerveau âgé et indépendamment de l'amyloïde) ;

(ii) que l'ensemble de ces facteurs semble converger de manière partiellement indépendante (par exemple, les hyper-signaux de la substance blanche semblent avoir un effet délétère additif à celui de l'amyloïde), mais aussi en interaction (par exemple entre amyloïde et Tau), pour favoriser la dégénérescence de « régions caractéristiques de la MA » (dans lesquelles on observe atrophie et/ou hypométabolisme), qui incluent le système limbique et une partie du cortex hétéro-modal ;

(iii) que la dégénérescence de ce régions est non seulement le point de convergence de multiples pathologies, mais aussi le mécanisme central conduisant à la MA.

Commentaires

Evidemment, un article d'opinion n'est pas une revue systématique de la littérature et reste subjectif (notons toutefois que les référés, mentionnés dans le papier, sont, comme les auteurs, des experts dans leur domaine). L'article est court et reste assez général dans les concepts abordés ; il est par exemple dommage que la réserve cérébrale et cognitive (un facteur de compensation probablement essentiel) ne soit pas abordée. Toutefois, la théorie proposée est probablement l'une des plus convaincantes dans le domaine, et mérite une lecture attentive.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Bordeaux

Mots-clés: Alzheimer, Tau, Substance blanche

9. Wang L, Benzinger TL, Hassenstab J, Blazey T, Owen C, Liu J, Fagan AM, Morris JC, Ances BM. **Spatially distinct atrophy is linked to beta-amyloid and tau in preclinical Alzheimer disease**. Neurology 2015 Epub.

Analyse critique: Atrophie liée au dépôt amyloïde et à Tau, spatialement distincte dans la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les objectifs de cette étude sont doubles :

- 1/ Evaluer les associations entre épaisseurs corticales, volume hippocampique, biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR ; Tau et A β),
- 2/ Evaluer l'impact de l'épaisseur corticale signature de la Maladie d'Alzheimer (MA) et autres biomarqueurs (volume hippocampique, Tau et A β) sur les performances cognitives chez des sujets âgés définis comme étant cognitivement normaux.

Les participants de cette étude font partie de deux cohortes. La cohorte 1 est utilisée pour la topographie de la signature de la MA (100 sujets « normaux » avec CDR=0 et 20 sujets « mild AD » avec CDR=1). Les régions référencées comme signature de la MA sont les suivantes : cortex entorhinal, fusiforme, temporal supérieur et médian, cingulaire postérieur et precuneus. La cohorte 2 permet l'étude des relations entre paramètres d'imagerie, biomarqueurs du LCR et cognition chez des sujets cognitivement normaux (N=188). Les valeurs d'épaisseurs corticales sont obtenues pour chaque région puis pondérées en fonction des régions signature de la MA sous forme de score composite. Le volume de l'hippocampe est estimé grâce au logiciel Freesurfer, les volumes droit et gauche sont additionnés puis ajustés par le volume total intracrânien. Les scores composites pour l'épaisseur corticale et les volumes hippocampiques ajustés sont ensuite transformés en z-scores. Plusieurs domaines cognitifs sont étudiés (mémoires épisodique, visuo-spatiale, sémantique et fonctions exécutives) ; un score composite est calculé en moyennant les z-scores des tests individuels.

Les résultats montrent qu'une concentration élevée en Tau est associée à l'épaisseur corticale signature de la MA mais pas à l'atrophie hippocampique. A l'inverse, une concentration faible en A β 42 (= dépôt amyloïde important) est associée à un volume hippocampique plus faible mais n'est pas en lien avec l'épaisseur corticale. En ce qui concerne la cognition, l'épaisseur corticale est associée à de moins bonnes performances en mémoire visuo-spatiale alors qu'une baisse en A β 42 est associée à de plus faibles performances en mémoire épisodique.

Commentaires

En résumé, la neurodégénérescence en lien avec l'accumulation du peptide A β et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau affecte des régions bien distinctes. De plus, ces travaux démontrent un impact différentiel du dépôt A β et de l'atrophie corticale sur la cognition. Malgré l'ajustement des modèles par le type de machine, l'utilisation de deux imageurs de champ magnétique différent (Siemens 1.5 et 3T) au sein des deux cohortes constitue une des limites de l'étude.

Analysé par Amandine Pelletier, U897 Bordeaux

Mots-clés: Amyloïde, Tau, Alzheimer



L'analyse critique de cet article supplémentaire est présentée dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.
<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Savva GM, Arthur A. **Who has undiagnosed dementia? A cross-sectional analysis of participants of the Aging, Demographics and Memory Study**. Age Ageing 2015 Epub.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Bordeaux

Mots-clés Démence, Diagnostic tardif