

BiblioDem

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

Volume 12, Numéro 5-6 (mai-juin 2015)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 14

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. Carlson MC, Kuo JH, Chuang YF, Varma V, Harris G, Albert M, Erickson KI, Kramer AF, Parisi JM, Xue QL, Tan E, Tanner EK, Gross A, Seeman TE, Gruenewald T, McGill S, Rebok GW, Fried LP. **Impact of the Baltimore Experience Corps Trial on cortical and hippocampal volumes**. *Alzheimers Dement* 2015 Epub.

Analyse critique: Impact de l'essai *Corps Expérimenté de Baltimore* (BECT) sur les volumes corticaux et l'hippocampe

Synthèse

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un vaste programme déployé aux USA de promotion de la santé chez les seniors à travers un engagement social favorisant le lien intergénérationnel. Il s'adresse à des personnes de plus de 50 ans, volontaires pour participer à une activité soutenue de soutien scolaire sur 15h/semaine et toute l'année scolaire, chez des élèves de grande section maternelle et CE1 et CE2. L'essai BECT est une étude d'intervention contrôlée randomisée sur deux ans pour évaluer l'impact de l'intervention sur différentes dimensions physiques, sociales, cognitives, chez les seniors. Elle est constituée de deux groupes : intervention versus liste d'attente. Le groupe intervention dit *corps expérimenté* (EC) va réaliser du soutien scolaire de façon hebdomadaire après avoir reçu un entraînement formel intensif de 5 jours comportant des conférences, des discussions, des exercices, des jeux de rôles, des connaissances sur le milieu scolaire primaire. Mais par ailleurs, le but de l'entraînement est de promouvoir le sens du travail collectif, les volontaires étant répartis dans des équipes. Le groupe témoin est lui impliqué dans des manifestations très ponctuelles et moins prenantes, comme salons de la santé, festivals, événements seniors. Une étude, nichée dans la cohorte des 702 sujets, est rapportée ici, dont l'objectif est d'évaluer l'impact du programme d'intervention sur les volumes cérébraux du cortex et de l'hippocampe. Ainsi 111 sujets, dont 58 dans le groupe intervention et 53 groupe témoin, ont été inclus et suivis pendant 2 ans comportant 3 mesures IRM et une mesure de mémoire épisodique (RAVLT), à l'inclusion, 12, 24 mois. Les analyses ont porté sur le gain ou la perte des volumes cérébraux au cours du suivi. L'échantillon global d'âge moyen 67.2 ans était à 93% d'origine afro-américaine, dont 72.2% de femmes, et avec une moyenne de 13.8 années d'étude. Les résultats des analyses sur l'échantillon total et stratifié sur le sexe, montrent un effet bénéfique du programme dans le groupe EC sur les volumes corticaux et hippocampique significatif seulement chez les hommes : + 0.7% (cortex) à +1.6% (hippocampe), tandis que le groupe témoin-hommes montre un déclin entre -0.14 à 3.52% sur les deux ans. Pour les femmes EC, le gain est modeste (0.3-0.54%) mais contraste avec le déclin de 1% chez les femmes du groupe témoin. Les auteurs concluent qu'à l'intérieur d'un programme de promotion de la santé chez les seniors, l'exercice d'une activité utile pourrait avoir un impact au niveau cérébral chez les hommes, jusqu'à inverser le déclin du volume des régions cérébrales vulnérables à la détérioration démentielle.

Commentaires

L'étude est séduisante, en montrant chez les sujets âgés un effet sur les biomarqueurs cérébraux d'un programme multimodal d'engagement social qui mobilise le lien intergénérationnel. Toutefois, le gain cérébral n'est pas montré sur le groupe total d'intervention, mais seulement chez les hommes qui ne représente que 27.8% de l'échantillon. De plus, avec un taux d'attrition global de 31%, l'insuffisance de la puissance de l'étude est questionnée (analyse en intention de traiter). D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat préliminaire. Le type de programme social évalué s'inscrit dans le cadre d'un engagement personnel important durable et intense, au sein d'un service du volontariat, difficilement transposable dans cette forme à notre culture.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hippocampe, Fonctions cognitives, Lien social

2. Dodel R, Belger M, Reed C, Wimo A, Jones RW, Happich M, Argimon JM, Bruno G, Vellas B, Haro JM. **Determinants of societal costs in Alzheimer's disease: GERAS study baseline results.** *Alzheimers Dement* 2015 Epub.

Analyse critique: Déterminants des coûts sociétaux dans la maladie d'Alzheimer : les résultats de l'étude GERAS à l'inclusion

Synthèse

L'étude GERAS est une étude longitudinale, observationnelle et multinationale dont le but est d'évaluer les coûts totaux de la maladie d'Alzheimer dans trois pays européens (France, Allemagne et Royaume-Uni). Entre octobre 2010 et septembre 2011, les patients consultant en clinique mémoire et leurs aidants étaient interrogés et inclus dans une étude programmée pour 18 mois, avec des visites tous les six mois. A chaque visite, une batterie de tests était employée et les consommations de soins du patient et de son aidant étaient mesurées grâce à l'échelle RUD. Le coût mensuel par patient était évalué à 1 880 euros en France (419 sujets), 2 350 euros en Allemagne (552 sujets) et 2 020 euros (526 sujets) au Royaume Uni. La part de l'aide informelle était majeure, entre 50 et 60 %. Les facteurs associés au coût étaient la dépendance aux ADL, les conditions de vie (vivre avec son aidant qui n'est pas le conjoint), le fait que l'aidant travaille et le fardeau de l'aidant.

Commentaires

Le principal intérêt de cette étude est la comparaison de la charge économique de la maladie d'Alzheimer dans trois pays européens et les patterns de consommation de soins relativement similaires. Les résultats obtenus confirment les nombreuses autres études sur le sujet. Néanmoins, le biais de sélection majeur ici doit être pris en compte puisque moins de la moitié des déments sont diagnostiqués.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Coût

3. Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. **Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia**. Ann Neurol 2015 Epub.

Analyse critique: Effet du traitement par pioglitazone sur l'incidence de la démence.

Synthèse

Les activateurs des PPARs (pioglitazone et rosiglitazone) sont des traitements du diabète de type 2, qui améliorent la sensibilité à l'insuline. Ces traitements auraient montré des effets bénéfiques sur le plan neurodégénératif dans des études pré-cliniques.

L'objectif de ce papier est d'évaluer le potentiel bénéfique d'une prise de pioglitazone sur la survenue d'une démence. Il s'agit d'une analyse de base de données de remboursement, en Allemagne. Un total de 145 000 sujets de 60 ans et plus, non déments initialement et n'étant pas sous insuline (exclusion des DT1) ont été inclus ; un diagnostic de démence (évalué sur les codages de diagnostics d'hospitalisation ou de consultation disponibles dans la base de données) sur les 4 années suivantes a été considéré. Après ajustement sur âge, sexe et co-morbidités, comparativement aux non diabétiques, les diabétiques ne prenant pas de pioglitazone ont un RR de démence de 1.23 ($p < 0.001$) ; les diabétiques sous pioglitazone pendant moins de 2 ans ont un RR de démence de 1.16 (non significatif), et ceux ayant pris de la pioglitazone depuis plus de 2 ans ont un RR = 0.53 ($p = 0.029$).

Aucune association *protectrice* n'était retrouvée pour la rosiglitazone ou la metformine après ajustement ; ceux sous insuline avaient un risque augmenté de démence (RR=1.6, $p < 0.001$).

Commentaires

Les activateurs des PPARs (pioglitazone et rosiglitazone) sont des traitements du diabète de type 2, qui ont été retirés du marché en France : en 2011 pour la pioglitazone en raison d'une augmentation du risque de cancer de la vessie ; en 2010 pour la rosiglitazone en raison d'une augmentation du risque cardio-vasculaire.

L'introduction du papier porte sur les antagonistes PPARs et on ne comprend pas bien (à part quelques arguments retrouvés *a posteriori* dans la discussion) pourquoi l'analyse se centre ensuite sur la pioglitazone. On a un peu l'impression d'une analyse très orientée, le temps de prise n'étant analysé que pour la pioglitazone et pas pour les autres traitements.

Ce papier pose les problèmes de toutes les analyses sur base de données de remboursement, notamment concernant la validité du diagnostic. Néanmoins les auteurs retrouvent une incidence au moins comparable à ce qui est attendu (20 pour 1000 PA). Le biais de survie, classique dans ce type d'étude ne semble pas influencer les résultats car il n'y a pas de surmortalité associée à la prise de pioglitazone.

Reste à voir s'il existe un réel intérêt potentiel, au-delà des complications qui ont motivé son retrait du marché dans le DT2. Un essai d'intervention chez des sujets *normaux* pour évaluer l'efficacité sur la survenue de MCI-AD est actuellement en cours.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Pioglitazone

4. Herrup K. **The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis**. Nat Neurosci 2015 18(6):794-9.

4 bis. Musiek ES, Holtzman DM. **Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'**. Nat Neurosci 2015 18(6):800-6.

Analyse critique:

Le cas du rejet de l'hypothèse amyloïde.

Trois dimensions de l'hypothèse amyloïde : le temps, l'espace et les 'ailliers'.

Synthèse des deux articles

Ce sont deux articles parus dans Nature Neuroscience à la rubrique "perspective" qui remettent en question l'hypothèse de la cascade amyloïde. Les deux articles font un bilan de l'hypothèse en mettant en avant les arguments en sa faveur : les facteurs génétiques de la forme familiale favorisent la production de la forme A-béta 42, les facteurs génétiques de la forme sporadique semblent impliqués dans l'agrégation et le dépôt/clairance du peptide A-béta 42, la présence d'une mutation protectrice dans le gène APP réduit la production de peptide A-béta 42 amyloïdogénique... Mais les éléments en défaveur de l'hypothèse sont également décrits : des sujets avec des niveaux élevés de peptide A-béta ont une cognition normale, il y a une mauvaise corrélation, tant spatiale que temporelle, entre la densité de plaques amyloïdes et la mort neuronale ou la cognition, les modèles animaux A-béta ne fournissent pas une représentation fidèle de la pathologie humaine...

La conclusion de ce constat apparaît identique dans les 2 articles, à savoir que la cascade amyloïde, décrite selon un processus linéaire débutant par l'agrégation du peptide A-béta et se terminant par la démence, n'est pas valide. Les auteurs développent alors des thèses différentes.

Herrup considère qu'il est souhaitable d'abandonner ce modèle afin d'éviter de se laisser enfermer dans un cadre trop simpliste et considère la nécessité d'élargir le champ vers les autres aspects de la maladie (neuro inflammation, fonction mitochondriale, métabolisme de différentes molécules, homéostasie...).

Musiek et Holtzman abordent le problème différemment, rejetant également le processus linéaire de la cascade et considèrent un processus complexe de changements pathologiques dans le cerveau dans lequel A-béta interviendrait en tant qu'initiateur.

Ces deux points de vue remettent en cause les approches thérapeutiques anti-amyloïdes actuelles de la démence. Les deux articles font la part belle à la dégénérescence neuro-fibrillaire et se posent la question cruciale du moment où intervenir et sur quelle cible (en amont pour empêcher l'agrégation du peptide amyloïde, plus en aval pour réduire le dysfonctionnement du réseau des changements pathologiques...).

Commentaires

Ces deux articles apportent un éclairage important sur les discordances de l'hypothèse amyloïde. Même si cette hypothèse a été amendée pour tenir compte de certains aspects, le côté linéaire persiste et cet aspect est contesté par les auteurs. Herrup propose d'affronter nos peurs en abandonnant le confort d'une vision simpliste pour embrasser la complexité du problème et Musiek et Holtzman considèrent un processus plus intégré, où le peptide A-béta est un acteur mais n'est pas l'élément unique du processus. Ces deux visions sont essentielles pour comprendre le succès relatif des approches anti-amyloïdes qui interviennent trop tard et sur une cible qui ne semble pas être directement liée à la mort neuronale ou aux déficits cognitifs.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde, Démence

5. Hung SC, Liao KF, Muo CH, Lai SW, Chang CW, Hung HC. **Hearing Loss is Associated With Risk of Alzheimer's Disease: A Case-Control Study in Older People.** J Epidemiol 2015 Epub.

Analyse critique: La perte de l'audition est associée au risque de maladie d'Alzheimer : étude cas-témoin en population âgée

Synthèse

Dans la population âgée, la perte de l'audition est un problème important. La prévalence de la MA et de la perte de l'audition augmentent avec l'âge. L'objectif de cette étude était d'évaluer si la perte de l'audition était associée à une augmentation du risque de MA dans une population de taiwanais de 65 ans et plus.

De 1998 à 2011, 488 sujets \geq 65 ans avec un diagnostic récent de MA (selon l'ICD-9 - *International Classification of Diseases 9th Revision Clinical Modification*) et 1952 sujets témoins (4 témoins par cas, appariés sur l'âge et le sexe) ont été sélectionnés à partir du Programme national d'assurance sanitaire de Taiwan (*Taiwan's National Health Insurance Program* qui couvre le 99% de la population résidente de l'île). Les sujets avec démence mixte ou démence non-classifiée ont été exclus. La perte d'audition était également repérée à partir des codes ICD-9 (388.01 pour presbyacousie et codes 389 pour "perte d'audition"). L'association entre la perte de l'audition et le risque d'Alzheimer a été évaluée avec des modèles de régressions logistiques multivariées ajustés sur la présence des autres comorbidités.

Les analyses ajustées sur l'âge, le sexe et les co-morbidités montrent que les sujets présentant une perte de l'audition ont un sur-risque de MA (OR ajusté = 1,39 (1,05 – 1,84)) par rapport à ceux sans perte d'audition. Par ailleurs l'analyse retrouvait également un sur-risque de MA chez les plus âgés, les sujets présentant une maladie de Parkinson, un traumatisme crânien, une dépression et une hypertension, permettant de valider l'analyse sur des facteurs attendus de MA.

Commentaires

Il s'agit d'une étude "longitudinale" avec un diagnostic de perte d'audition survenant en moyenne 5,2 ans avant le diagnostic de MA chez les cas. Néanmoins, une limite est le risque de diagnostic de MA plus fréquent chez ceux qui entendent mal, lié à de moins bonnes performances aux tests faisant souvent intervenir l'audition.

Un point à noter dans cette étude est que les auteurs n'ont volontairement pas considéré les pertes d'audition "non-naturelles" notamment celles induites par le bruit ; c'est dommage car une analyse spécifique des causes de perte d'audition aurait pu permettre de mieux différencier ce qui était dû à la perte d'audition et ce qui était dû à des mécanismes communs de vieillissement entre presbyacousie et MA.

Enfin, comme dans de nombreuses analyses sur des bases de remboursement, ni le niveau d'éducation ni la CSP ne sont disponibles ne permettant pas d'ajuster sur ces variables. Il n'y a pas non plus de référence à l'usage (ou pas) d'un appareil de correction auditive dans cette base de données.

Cette étude est l'une des premières en population générale qui étudie l'association entre une perte de l'audition et la MA. Il serait très intéressant d'approfondir cette analyse en prenant en compte le "degré" d'atteinte auditive.

Analysé par Juan Luis Méndez Gómez, Inserm U-897

Mots-clés: Audition, Alzheimer

6. Jacobsen JH, Stelzer J, Fritz TH, Chetelat G, La Joie R, Turner R. **Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease**. Brain 2015 Epub.

Analyse critique: Pourquoi la mémoire musicale est-elle préservée dans la maladie d'Alzheimer ?

Synthèse

Ce travail réunit les compétences de plusieurs équipes européennes allemande, néerlandaise, danoise, belge et française (celle de Caen). La mémoire musicale est organisée dans des circuits différents des autres mémoires ce qui explique qu'elle est préservée chez des patients qui présentent des lésions massives bitemporales et des amnésies très sévères (cas uniques) et qu'elle est classiquement robuste dans la maladie d'Alzheimer. Les auteurs mènent successivement deux études. La 1ère étude est conduite auprès de 32 sujets âgés en moyenne de 28 ans, tous allemands, non musiciens professionnels (17 ont fait quelques études musicales) qui doivent identifier des mélodies considérées comme emblématiques des années 1977-2007 et des mélodies inconnues. Un énorme travail sur les stimuli a été mené pour « fabriquer » 40 triplets composés de mélodie connue/mélodie inconnue/mélodie inconnue (soit 120 chansons) en contrôlant la similarité de la tonalité, du style et de l'instrumentation de chaque composant des triplets afin d'en sélectionner 20 pour l'expérience après écoute par un groupe de 100 témoins. Les régions d'intérêt sous-tendant la reconnaissance des airs connus ont été identifiées en utilisant une IRM fonctionnelle 7 Tesla : il s'agit de la tête du cortex cingulaire antérieur et de la portion ventrale de l'aire motrice supplémentaire. Le 1er résultat de cette étude est la mise en évidence d'un réseau qui n'implique pas les lobes temporaux. Dans la deuxième étude, le groupe de Caen a étudié 20 patients MA (âge moyen de 68,9 ans +/- 9 ans et MMS moyen de 20,6 +/- 4,5) et 34 témoins, ayant tous été inclus dans la cohorte IMAP. Les sujets ont réalisé une IRM 3 Tesla, un TEP-FDG et un TEP avec marquage de la protéine amyloïde (flebotapir). Les auteurs montrent alors un bon recoupement chez les sujets MA entre les régions les moins atrophiées et les moins chargées en protéine amyloïde et les régions sous-tendant la mémoire musicale à long terme.

Commentaires

Il s'agit de deux études monumentales à la méthodologie sans faille. Il reste et les auteurs le soulignent à comprendre l'implication exacte des deux régions d'intérêt dans la mémoire à long terme musicale. Le cortex cingulaire antérieur est une région « plutôt connue » pour la prise de décision et les apprentissages et l'aire motrice supplémentaire, pour la génération de séquences complexes ou la gestion de conflits. Cette étude souligne la nécessité de tâches expérimentales très contrôlées et donc la collaboration d'équipes expertes dans tous les domaines expérimentaux. Les nostalgiques de l'époque où les tâches de neuropsychologie étaient bricolées sur la table de cuisine, le soir, entre amis, se consoleront avec les perspectives d'études de haut niveau à venir sur l'évaluation et l'intérêt de la stimulation de la mémoire musicale dans le soin de la maladie d'Alzheimer.

Analysé par Catherine Thomas-Anterion, Lyon

Mots-clés: Mémoire, Musique, Alzheimer

7. Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al. **Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis.** JAMA 2015 313(19):1924-38.

7bis. Ossenkuppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, et al. **Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis.** JAMA. 2015 ;313(19):1939-49.

7ter. Rosenberg RN. **Defining amyloid pathology in persons with and without dementia syndromes: making the right diagnosis.** JAMA. 2015 ;313(19):1913-4.

Analyse critique

Prévalence de la pathologie amyloïde cérébrale chez les sujets non déments. Une méta-analyse

Prévalence de PET positif à l'amyloïde dans les syndromes démentiels. Une méta-analyse

Définir la pathologie amyloïde chez les sujets avec et sans démence. Faire le bon diagnostic

Synthèse des trois articles

Deux méta-analyses ont été réalisées par des chercheurs des Pays Bas sur la positivité de biomarqueurs amyloïdes du LCR et du PET chez des sujets normaux (SN), des plaintes cognitives isolées (PCI), des MCI et des démences (maladie d'Alzheimer MA et autres démences). La positivité des biomarqueurs amyloïdes croît avec l'atteinte cognitive : A 70 ans SN 23%, PCI 25%, MCI 48%, MA 88%. Chez les sujets non déments la positivité est associée fortement à la présence de l'allèle e4 et à l'âge élevé quelle que soit l'atteinte cognitive. L'association est inverse avec l'âge chez les MA, mais la positivité reste plus fréquente en cas d'allèle e4. Il n'y a pas de relation avec le sexe. Les sujets non déments de haut niveau d'études ont une positivité plus fréquente quelle que soit l'atteinte cognitive, mais il n'y a pas de relation significative chez les sujets déments. La positivité des biomarqueurs amyloïde dans les autres démences (vasculaires, Lewy, Démence frontale) va de 5% à 83% selon le type de démence, l'âge et la présence de l'allèle e4. L'apport diagnostique des biomarqueurs est beaucoup plus important à 60 ans qu'à 80 ans.

Commentaires

Un énorme travail et des données épidémiologiques très précieuses sur le processus amyloïde. Bien sûr, peu d'études sont réellement populationnelles, et la représentativité de l'échantillon global reste problématique. Cependant ce travail donne une idée précise de l'influence des facteurs de risque de démence sur le processus amyloïde lui-même. Ces relations varient selon que les sujets soient déments ou non. Par exemple, alors que le haut niveau d'étude est un facteur protecteur reconnu de démence, il est associé à 5% de plus de positivité des biomarqueurs amyloïdes chez les non déments et n'est pas associé aux biomarqueurs quand le sujet est dément. Cette situation très paradoxale ne peut s'expliquer que si un autre mécanisme explique la protection cérébrale, indépendante de l'accumulation amyloïde. Ce sont les fameuses capacités de réserve.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde, PET

8. Ossenkoppele R, Mattsson N, Teunissen CE, Barkhof F, Pijnenburg Y, Scheltens P, van der Flier WM, Rabinovici GD. **Cerebrospinal fluid biomarkers and cerebral atrophy in distinct clinical variants of probable Alzheimer's disease**. *Neurobiol Aging* 2015 Epub.

Analyse critique: Biomarqueurs du liquide céphalo rachidien et atrophie cérébrale de variantes cliniques distinctes de maladie d'Alzheimer probable.

Synthèse

Les variantes cliniques de la maladie d'Alzheimer (MA) probable ont pour socle commun la présence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires, mais présentent néanmoins des patterns d'atrophie différents. L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence des taux anormaux du liquide céphalo-rachidien (LCR, tau totale et tau phosphorylée) définis selon des seuils a priori, et leurs relations avec l'atrophie cérébrale chez des patients appartenant aux différentes variantes de la MA probable.

Dans cette étude sont inclus 52 patients avec atrophie corticale postérieure (PCA), 29 avec aphasie primaire progressive logopénique (lvPPA), 53 MA *early-onset* (diagnostic avant 65 ans) et 42 MA *late-onset* (après 65 ans) (Amsterdam Dementia Cohort). Les sujets ont bénéficié d'un examen IRM, d'un bilan neuropsychologique et d'un dépistage de démence. Le LCR est collecté par ponction lombaire ; les images IRM sont obtenues sur trois imageurs différents (Siemens 1 et 1.5T et GE 3T).

De façon générale, les patients présentent une maladie de sévérité moyenne (MMSE = 22 ± 4.1 et CDR = 0.8 ± 0.2). Les patients MA *late-onset* et lvPPA sont plus vieux que les patients PCA et MA *early-onset*. Aucune différence significative entre groupes n'est observée pour les différents biomarqueurs du LCR (A β 42, Tau totale et Tau phosphorylée) ; même constat pour la prévalence des taux anormaux tau.

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le volume total intracrânien et le type de scanner, les analyses *Voxel-Based Morphometry* (VBM) montrent qu'un faible taux A β 42 (sans augmentation tau) est associé à une réduction des volumes de matière grise dans les régions suivantes : precuneus, cortex cingulaire postérieur et lobe temporal médian chez les MA *early-onset* ; cortex occipital et gyrus temporal médian chez les sujets PCA ; cortex antérieur, insula et gyrus précentral chez les sujets lvPPA ; lobe temporal médian, thalamus et pole temporal chez les MA *late-onset*. En revanche, les analyses en régressions linéaires avec les concentrations en tau totale et phosphorylée ne sont pas associées à une atrophie cérébrale et ce pour aucun des groupes. A noter, suite aux analyses voxel-à-voxel et grâce à l'outil MarsBar, les auteurs ont extrait la probabilité de matière grise moyenne dans le cluster de résultat présentant la valeur de T la plus élevée et ont relancés les analyses multivariées.

Commentaires

Les analyses VBM montrent qu'une réduction A β 42 est associée à des volumes plus faibles dans les régions spécifiques aux différentes variantes de la MA probable. L'absence de résultat avec les concentrations tau suggère que les biomarqueurs tau globale et phosphorylée ne permettent pas la distinction des différents phénotypes cliniques de la MA. Une des forces principales de cette étude est la relative taille importante de l'échantillon regroupant les différentes variantes de la MA. Cette étude présente néanmoins quelques limites : échantillons du LCR prélevés en continu (\neq single run), aucune analyse sur la sensibilité du diagnostic au vu des concentrations A β 42 et des ratios tau/A β 42, trois types d'imageurs différents, résultats issus de l'analyse morphométrique non corrigés des comparaisons multiples (uncorrected, $p < 0.001$). Enfin, sans données d'autopsie, on ne peut exclure la présence de pathologies non-MA dans cet échantillon.

Analysé par Amandine Pelletier, Inserm U897

Mots-clés: Atrophie cérébrale, LCR

9. Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Wolf PA, Seshadri S, DeCarli C. **Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults.** Neurology 2015 Epub.

Analyse critique: Les indices du glucose sont associés avec la cognition et la structure cérébrale chez les jeunes adultes

Synthèse

Comme un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaires, le diabète a été associé à un risque augmenté de démence et à un déclin cognitif accéléré dans les études épidémiologiques. Cette association a été observée même à un stade d'hyperglycémie infra-clinique (pré-diabète). De plus, l'impact des facteurs vasculaires, y compris le diabète, sur le risque de démence apparaît plus important lorsqu'ils sont observés dès la cinquantaine (*midlife*) ; mais l'impact sur la structure cérébrale dans cette tranche d'âge reste encore largement inexploré. Dans la troisième génération de la *Framingham Study* (cohorte Américaine d'âge moyen 40 ans), il a été montré récemment que la tension artérielle systolique était associée à des volumes diminués de substance grise et à des altérations diffuses de la microstructure de la substance blanche (même dans les valeurs basses) – apportant l'une des premières démonstrations chez l'homme de l'impact potentiel d'un des principaux facteurs de risque vasculaires, l'hypertension, sur la structure cérébrale dès la quarantaine. Les investigateurs de la Framingham explorent maintenant un autre facteur de risque vasculaire majeur, le diabète, et sa relation avec la cognition et la structure cérébrale (macro et microstructure) évaluées 6 ans après les mesures biologiques (glycémie et insulïnémie à jeun permettant de calculer l'indice HOMA d'insulino-résistance).

En analysant 1597 sujets de la cohorte (âge moyen 40 ans), ils montrent d'abord que le diabète est associé à de moins bonnes performances cognitives, en particulier la mémoire mais surtout l'attention et les fonctions exécutives (cependant les mesures de l'équilibre glycémique - glycémie à jeun et indice HOMA - n'étaient pas associés à la cognition dans les modèles multivariés). Ils montrent ensuite (et c'est l'originalité du papier) que le diabète et l'hyperglycémie sont associés à des altérations du volume de gris (surtout en occipital et en temporal) et de la microstructure du blanc (dans des régions très étendues), et à un volume plus élevé d'hyper-signaux de la substance blanche, après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion y compris l'hypertension et la corpulence. Cependant, il n'y avait pas d'association avec l'indice HOMA. Enfin, l'étude démontre que la relation entre le diabète et les performances d'attention est médiée par les altérations de volume de gris (un marqueur de neurodégénérescence), mais pas par les altérations de la microstructure du blanc.

Commentaires

Les résultats avec l'équilibre glycémique sont moins « évidents » que ceux trouvés avec la tension artérielle trois ans plus tôt (les associations ne sont pas toutes cohérentes entre les indices liés à l'équilibre glycémique, et sont surtout observées avec le diabète [seulement 33 sujets dans l'échantillon IRM d'ailleurs] ; il n'y a pas d'association avec les volumes hippocampiques préalablement rapportées dans la littérature ; le poids de la microstructure du blanc dans la relation à la cognition est nul, alors que ce paramètre semble être un indicateur de premier plan de la santé cérébro-vasculaire). Toutefois, cette étude apporte, comme la précédente, un résultat important pour la connaissance des mécanismes précoces reliant les facteurs vasculaires à la santé cérébrale. Ces résultats (à confirmer en longitudinal) suggèrent que la prise en charge des facteurs vasculaires dès le plus jeune âge pourrait fortement contribuer à la prévention du vieillissement cognitif.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Glucose, Cognition



Les analyses critiques de ces deux 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. Growdon ME, Schultz AP, Dagley AS, Amariglio RE, Hedden T, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA, Albers MW, Marshall GA. **Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly**. Neurology 2015 Epub
Analysé par Leslie Grasset, CMRR Aquitaine

Mots-clés Alzheimer, Olfaction, Biomarqueurs

2. Sivananthan SN, Lavergne MR, McGrail KM. **Caring for dementia: A population-based study examining variations in guideline-consistent medical care**. Alzheimers Dement 2015 Epub.
Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés Démence, Diagnostic, Recommandations