



Numéro 43 - Juillet /août 2008

Nombre de références retenues pour ce numéro : 17

1. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans les démences fronto-temporales

1. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, Moore P, de Koning I, Clark CM, Rosso S, Trojanowski J, Lee VMY, Grossman M. **CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology.** *Neurology* 2008 70 (19) Part 2:1827-1835.

Adresse de l'auteur référant : Grossman, M; Hosp Univ Penn; Dept Neurol; 2 Gibson, 3400 Spruce St; Philadelphia; PA 19104; USA.
mgrossma@mail.med.upenn.edu

synthèse

Il reste parfois difficile de distinguer maladie d'Alzheimer (MA) et démences fronto-temporales (DFT) sur des critères cliniques, neuropsychologiques et d'imagerie. Cette distinction est pourtant importante puisque leurs physiopathologies, et donc leurs traitements, sont bien différents. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) pourraient aider à différencier ces pathologies.

Dans une étude rétrospective conjointe américaine et néerlandaise, les résultats de dosage des biomarqueurs ont été recueillis chez deux groupes de patients MA et DFT, tous confirmés histopathologiquement. Les 30 patients DFT avaient des profils histologiques et génétiques variés, ils ont été comparés à 19 patients MA et 13 sujets normaux. Les taux de protéine tau totale et de protéine A β 42 ont été mesurés dans le LCR, et un ratio tau/ A β 42 calculé.

Les taux de protéine tau et de protéine A β 42 sont en moyenne significativement inférieurs dans le groupe DFT par rapport au groupe MA. Des courbes ROC ont permis d'établir les seuils des taux de protéine permettant les meilleures sensibilité et spécificité pour différencier les deux populations. Pour la protéine tau totale, un seuil de 403.05pg/ml donne une sensibilité de 68.4% et une spécificité de 89.7%.

C'est le ratio tau/ A β 42 qui a la meilleure performance pour différencier les deux groupes : avec un seuil de 1.06, la sensibilité est de 78.9% et la spécificité de 96.6%. Aucun patient DFT n'a un ratio tau/ A β 42 élevé, alors que 52.6% des patients MA l'ont.

commentaires

Toute la valeur de l'étude vient du fait que les résultats sont obtenus dans une population de patients très bien étudiés et surtout dont le diagnostic est confirmé à l'autopsie.

D'après les résultats obtenus, le ratio tau/ A β 42 dans le LCR apparaît comme potentiellement utile aux cliniciens pour différencier MA et DFT dans leurs formes atypiques. En effet, clinique, neuroimagerie et neuropsychologie sont habituellement suffisants pour distinguer les deux entités.

Analysé par : Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence fronto-temporale, Biomarqueur, Diagnostiquer

2. Survenue d'un déficit cognitif ou d'une démence en population, dans le cadre d'une étude prospective à 9 ans.

2. Caracciolo B, Palmer K, Monastero R, Winblad B, Backman L, Fratiglioni L. **Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community - A 9-year-long prospective study.** *Neurology* 2008 70 (19) Part 2:1778-1785.

Adresse de l'auteur référant : Caracciolo, B; Karolinska Inst; Aging Res Ctr; Gavlegatan 16; S-11330 Stockholm; Sweden. barbara.caracciolo@ki.se

synthèse

Objectifs. 1) Estimer l'incidence à 9 ans du MCI-amnestic (MCIa) et des OCIND (Other Cognitive Impairment No Dementia) en population 2) étudier l'impact de la mortalité sur ces incidences et 3) comparer les incidences (observées et corrigées) avec celle de la démence. Méthode. L'échantillon sélectionné était constitué de 1070 des 1700 participants de la Kungsholmen Study (75+), après exclusion des déments prévalents et des personnes présentant

initialement un déficit cognitif. Les sujets étaient revus à 3 reprises au cours des neuf années de suivi (4292 personnes années). Deux syndromes étaient distingués (mutuellement exclusifs) : les MCI-amnestic (MCI-a de Petersen) et les OCIND (selon le MMSE au seuil 1DS selon l'âge et le niveau d'études). Les incidences observées du MCIa et des OCIND ont été calculées en personnes-années, puis avec prise en compte de la mort (incidences corrigées).

Résultats. Les taux d'incidence étaient de 11.4‰ personnes-années pour le MCIa et de 33.8‰ pour les OCIND ; ils augmentaient avec l'âge, mais ne différaient pas selon le sexe. Une fois corrigés sur la mort, ils étaient respectivement de 13.7‰ et de 42.1‰. L'augmentation des taux d'incidence liée à cette correction était particulièrement marquée chez les plus âgés (ex : pour les OCIND de plus de 85 ans passant de 48.8 à 64.6‰). Par rapport à l'incidence de la démence, ces taux étaient peu différents chez les plus jeunes, mais étaient largement dépassés par la démence chez les plus âgés.

Conclusion. L'état « déficit cognitif non dément » est relativement fréquent en population et apparaît sous-estimé dans les études ne prenant pas en compte la mortalité.

commentaires

L'originalité de cette étude réside principalement dans la prise en compte de la mort. En effet, les grandes études de cohorte en cours bénéficient de suivis de plus en plus longs, nécessitant de plus en plus cette modélisation particulière (surtout lorsque les visites sont espacées dans le temps, comme ici de 3 ans). Les auteurs de ce papier estiment que la non-prise en compte du décès entraînerait une sous-estimation d'environ 20% des taux d'incidence des déficits cognitifs, et ce particulièrement chez les plus âgés (logiquement plus à risque de mourir !). Contrairement à certaines études antérieures comme Paquid, les incidences augmentent avec l'âge et ce plus particulièrement lorsque la mort est prise en compte. L'effet de l'âge était plus important chez les hommes que les femmes et plus important pour les OCIND que pour les MCIa. L'intérêt de l'étude d'un groupe aussi hétérogène que ces OCIND défini de manière très grossière (sur le MMSE seulement) aurait mérité quelques explications. De plus, lorsque les auteurs comparent les taux d'incidence estimés avec l'incidence de la démence, ils regroupent MCIa et OCIND, alors que les étiologies sont probablement peu comparables. De plus, ils comparent des incidences corrigées sur la mort avec des incidences de la démence observées ; dommage car la mort doit pourtant peser autant si ce n'est plus dans cette estimation ! Pour conclure, il s'agit d'un papier qui malgré certaines

limites souligne l'importance de la prise en compte du décès, notamment dans les études de cohorte à long terme.

Analysé par : Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Incidence, Suède

3. Un polymorphisme de CALHM1 influence l'homéostasie du calcium, les niveaux d'A-Beta, et la maladie d'Alzheimer.

3. Dreses Werringloer U, Lambert JC, Vingtdeux V, Zhao HT, Vais H, Siebert A, et al. **A polymorphism in CALHM1 influences Ca²⁺ homeostasis, A beta levels, and Alzheimer's disease risk.** Cell 2008 133(7):1149-1161.

Adresse de l'auteur référent : Campagne, F; Cornell Univ; Weill Med Coll; New York; NY 10021; USA. fac2003@med.cornell.edu

synthèse

L'étiologie de la maladie d'Alzheimer (MA) est complexe en raison de sa forte hétérogénéité génétique. Des interactions complexes entre les différents variants génétiques et les facteurs environnementaux modulent probablement la grande majorité des cas tardifs de MA. Les analyses de liaison génétique ont identifié un seul facteur génétique, l'ApoE sur le chromosome 19. D'autres régions sur différents chromosomes ont été évoquées, en particulier sur le chromosome 10, mais aucun gène n'a pu être lié au risque de développer une MA. Les auteurs ont abordé la question d'une autre façon, en analysant les gènes exprimés préférentiellement dans les régions du cerveau particulièrement touchées dans la MA, comme l'hippocampe. A parti de banques de données d'expression de gènes, les auteurs ont ciblé les gènes exprimés dans l'hippocampe et situés sur le chromosome 10. Le gène CALHM1, de fonction inconnue, a été identifié. Une analyse multidisciplinaire a permis de déterminer que ce gène a sa plus forte expression dans le cerveau adulte, alors que son expression est faible dans les autres tissus analysés, y compris le cerveau de fœtus. Ce gène code pour une protéine transmembranaire et elle contrôle la concentration cytosolique du calcium. Comme la concentration cytosolique de calcium est critique dans la régulation de la dégradation de l'APP, les auteurs ont analysé l'influence de CALHM1 sur les niveaux d'A-Beta et ont montré que l'expression de CALHM1 s'accompagne d'une élévation des niveaux d'APP-alpha. Ainsi, l'expression de CALHM1 contrôle la dégradation de l'APP en interférant avec l'accumulation d'A-Beta extracellulaire et en promouvant l'accumulation du fragment APP-alpha. CALHM1

contrôlerait donc la protéolyse de l'APP d'une manière calcium dépendante. En étudiant la séquence du gène, un polymorphisme a été identifié. Ce polymorphisme P86L réduit significativement la perméabilité de CALHM1 induite par le calcium, ce qui réduit fortement la capacité de CALHM1 à contrôler la dégradation de l'APP. Ainsi, le polymorphisme P86L cause une perte de fonction partielle de CALHM1 en interférant avec sa capacité à contrôler la perméabilité au calcium, la concentration de calcium cytosolique, le métabolisme de l'APP et les niveaux d'A-Beta. Ce polymorphisme a été retrouvé plus fréquemment chez les sujets MA confirmés par autopsie (36%) par rapport aux témoins (22%). Dans 4 études cas-témoins indépendantes, l'allèle T est retrouvé plus fréquemment (OR=1.44) que l'allèle C. Les génotypes CT (OR=1.37) et TT (OR=2.03) étaient également plus représentés chez les déments que le génotype CC. De plus, le génotype TT avait tendance à être associé à un âge de la maladie plus faible (65.7 ans) que les génotypes CT et CC (67.1 ans, $p=0.03$).

commentaires

Cet article représente une approche multidisciplinaire inédite et originale de la recherche de facteurs étiologiques. Le fait d'analyser plus précisément les gènes exprimés dans des régions cérébrales les plus touchées a permis de cibler un gène dont la fonction était jusqu'alors inconnue. La collaboration d'équipes de génétique, d'électrophysiologie, de biologie cellulaire et de cliniciens a permis de dresser un profil assez complet de ce gène qui semble directement impliqué dans le métabolisme de l'APP et qui pourrait devenir prochainement une cible pour une approche thérapeutique anti-amyloïde.

Analysé par : Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Calcium, CALHM1

4. La Maladie à grains argyrophiles (AGD)

4. Ferrer I, Santpere G, van Leeuwen FW. **Argyrophilic grain disease.** Brain 2008 131 Part 6:1416-1432.

Adresse de l'auteur référant : Ferrer, I; Hosp Univ Bellvitge; IDIBELL; Carrer Feixa LLarga SN; Lhospitalet De Llobregat 08907; Spain. 8082ifa@comb.cat

synthèse

Les grains argyrophiles sont des petites structures de 4 à 8 microns qui nécessitent pour être mis en évidence la méthode de Golgi et des marqueurs immunohistochimiques (principalement l'ac anti 4R-tau). Ils sont localisés essentiellement au niveau des dendrites. On les observe dans 5 à 9% des autopsies de sujets « normaux ».

Leur fréquence augmente avec l'âge. Ils se localisent préférentiellement dans le cortex entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex temporal proche. Ils sont propres à l'homme, et ne s'observent pas chez l'animal. Les grains sont localisés dans les cellules astrocytaires et les plaques séniles limbiques et sont accompagnés de cellules ballonnées dans l'amygdale.

Chez les sujets « normaux », on les trouve plus volontiers dans l'hippocampe à la partie antérieure de CA 1 et chez les sujets « détériorés » à la partie postérieure de CA 1 et à la jonction entre le lobe temporal et l'amygdale.

L'AGD est une tauopathie. Il s'agit d'une maladie neuro-dégénérative sporadique. De plus, les grains argyrophiles sont retrouvés dans de nombreuses pathologies : la MA, la PSN, la maladie de Pick, la DCB, les synucléopathies telles que MP et DCL, le CJ, etc. Les questions dans ces cas, concernant le pourquoi, le comment et le rôle précis de cette « pathologie additionnelle » restent posées.

Il n'est pas possible de faire un diagnostic clinique d'AGD ni d'évoquer la présence de grains argyrophiles dans une MA ou une tauopathie quelle qu'elle soit avant l'autopsie. Néanmoins, les symptômes cliniques de type MCI seraient rares et les troubles du comportement (agitation, irritabilité, délire, apathie) seraient fréquents. L'AGD peut se révéler cliniquement comme un tableau évocateur de DFT.

Un certain nombre de points sont en train d'être élucidés quant à la genèse des grains. Il s'agirait bel et bien d'un mécanisme concernant d'emblée la protéine Tau.

Les auteurs présentent les données très savantes des connaissances actuelles sur les GA suggérant que leur formation découle en tout premier lieu d'un stress oxydatif. Celui-ci stimule les stress-kinases et il s'en suit dès lors une hyperphosphorylation de TAU-4R puis un jeu d'activation des protéines d'aggrégation et de dégradation.

D'autre part, une colocalisation est observée avec une ubiquitine mutante, l'UBB +1 (en lien avec les protéosomes). Des protéines de séquestration (actine kinases) s'accumulent dans les plaques et amplifient alors le phénomène d'hyperphosphorylation.

Les auteurs soulignent que beaucoup de questions fascinantes demeurent notamment concernant la nature et les mécanismes précis du stress oxydatif ou l'implication de la TAU-4R.

commentaires

Nul doute qu'il s'agit de l'article de référence sur l'AGD !

Les données biologiques immunohistochimiques montrent au clinicien comme il devient difficile de suivre l'avancée explosive des connaissances dans ce domaine.

Six points simples à mémoriser.

1. l'AGD est une tauopathie dont un des phénotypes peut être un phénotype de DFT ;
2. les GA s'observent dans le cortex entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex temporal adjacent ;
3. ils se localisent dans les dendrites et s'observent notamment dans les plaques séniles ;
4. l'AGD est très fréquemment associée à d'autres pathologies (notion de maladie additionnelle) : une tauopathie mais également la MA, une synucléopathie ou un CJ ;
5. l'AGD pourrait être associée « à davantage » de troubles du comportement ;
6. l' « origine » des GA (à noter que leur fréquence augmente avec l'âge et s'observerait dans au moins 5% des autopsies courantes) est due à un stress oxydatif ce qui suggère que leur étude permettrait de mieux comprendre celui-ci.

Ce travail plaide –si besoin était– une nouvelle fois pour les études soignées de cerveaux y compris « normaux » et de la nécessité de poursuivre la description la plus fine possible des tableaux cliniques observés.

Analysé par : Catherine Thomas Antérion, CMRR Rhône Alpes

Mots-clés : Maladie à grains argyrophiles

5. Coût-efficacité du traitement par l'Olanzapine de l'agitation et des psychoses dans la maladie d'Alzheimer à l'aide d'un modèle de Markov

5. Kirbach S, Simpson K, Nietert PJ, Mintzer J. **A Markov model of the cost effectiveness of olanzapine treatment for agitation and psychosis in Alzheimer's disease.** *Clinical Drug Investigation* 2008 28 (5):291-303.

Adresse de l'auteur référent : Kirbach, S; Med Univ S Carolina; Alzheimers Res & Clin Programs; 5900 Core Rd Suite 203; Charleston; SC 29406; USA. kirbach@musc.edu

synthèse

Les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer éprouvent de nombreux troubles du comportement tels

que dépression, anxiété, apathie ou psychose. Les antipsychotiques traditionnels ont longtemps été utilisés pour traiter les psychoses (délires et hallucinations) liées à la maladie d'Alzheimer. Cependant, ce traitement s'accompagne de nombreux effets secondaires pouvant parfois engager le pronostic vital. Une nouvelle génération de neuroleptiques, appelés antipsychotiques atypiques, sont apparus depuis quelques années. Ils sont sensés être au moins aussi efficaces que les neuroleptiques classiques tout en présentant moins d'effets indésirables.

Objectif : L'objectif de l'étude est de comparer les conséquences médico-économiques (coûts attendus et résultats) du traitement de la psychose dans la maladie d'Alzheimer par l'Olanzapine à l'absence de traitement.

Méthodes : Un modèle de Markov est utilisé pour évaluer les coûts et les résultats du traitement par l'Olanzapine sur une période de 13 ans. Pour réaliser ce modèle, il a été défini cinq étapes dans la progression de la maladie d'Alzheimer ; un état léger, un état modéré, un état sévère, la mise en institution et enfin le décès, état absorbant. Les probabilités de transition entre les différents états ont été obtenues par la base de données CERAD, étude portant sur une cohorte de 1100 patients entre 1986 et 1995. Les données d'efficacité de l'Olanzapine proviennent de l'étude CATIE-AD, qui montre un taux de réponse à l'Olanzapine de 11%. Plusieurs scénarios sont envisagés en faisant varier différents paramètres : les probabilités de transition de rester dans l'état de santé actuel (+/- 10%), le coût total (+/- 20%) et le taux de réponse à l'Olanzapine (20%, 11%, 7% et 4%). La rentabilité du traitement par l'Olanzapine est jugée à l'aide du Ratio Coût-Efficacité Incrémental (RCEI). Le RCEI mesure le coût par année de vie en bonne santé supplémentaire gagnée grâce au traitement. On admet généralement qu'un traitement est rentable lorsque le RCEI est inférieur à 50 000\$.

Résultats : les résultats montrent que, quel que soit le scénario considéré, le traitement par l'Olanzapine est plus rentable que l'absence de traitement. Dans le scénario de base (taux de réponse à l'Olanzapine de 11%), si on ne tient compte que des coûts directs, le coût par patient sur 13 ans du patient est de 39 781\$. Dans ce cas, le nombre moyen de QALYs gagnés par patient est estimé à 0,15 et le RCEI s'élève à 37 104\$ (< 50 000\$). Si on considère le coût total du traitement, le RCEI s'élève alors à 13 230\$.

Conclusion : les auteurs concluent que l'Olanzapine, comparé à l'absence de traitement, est rentable pour le traitement de la psychose et de l'agitation dans la maladie d'Alzheimer. Les futures études réalisées sur ce sujet

devront élargir l'analyse en comparant les neuroleptiques atypiques entre eux, avec les neuroleptiques de première génération et en montrant l'impact sur la qualité de vie des aidants.

commentaires

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des neuroleptiques atypiques dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats obtenus sont incertains. L'apparition d'effets indésirables compense les potentiels gains du traitement. L'intérêt de la présente étude réside dans le fait que les auteurs ont privilégié un point de vue méthodologique différent.

Le traitement de la psychose dans la maladie d'Alzheimer par l'Olanzapine est analysé dans une perspective de rentabilité. Les résultats montrent que l'Olanzapine est plus coût-efficace que l'absence de traitement, quels que soient les scénarios envisagés.

L'originalité de cette étude repose sur l'utilisation d'un modèle de Markov et de l'utilisation des données issues de la littérature. Cela permet de poser un cadre théorique en vue d'études complémentaires sur le sujet.

La principale limite de cette étude se situe dans la multiplicité des scénarios considérés. Si l'analyse de ces scénarios assure la robustesse de l'étude, les résultats observés dépendent tout de même étroitement des hypothèses envisagées.

De plus, les différentes valeurs des variables paraissent arbitraires, seul le taux de réponse de 11% de l'Olanzapine (scénario de base) est justifié.

Finalement, les conclusions peuvent être différentes selon que l'on soit financeur, industrie pharmaceutique, médecin ou patient.

Analysé par : Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Coût-efficacité, Olanzapine

6. (Locascio). Protéine β -Amyloid (Ab) et Protéine C-Réactive (CRP) plasmatiques et taux de progression de la Maladie d'Alzheimer (MA)

7. (Lopez). Niveaux plasmatiques de β -Amyloid (Ab) et risque de Maladie d'Alzheimer (MA) chez les sujets de Cardiovascular Health Study.

6. Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, Bottiglieri T, Growdon JH, Hyman BT, Irizarry MC. **Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease.** Archives of Neurology 2008 65(6):776-785.

Adresse de l'auteur référent : Locascio, JJ; Massachusetts Gen Hosp; Massachusetts Alzheimers Dis Res Ctr; Suite 720, Room 731-G, 15 Pkman St; Boston; MA 02114; USA. jlocascio@partners.org

7. Lopez OL, Kuller LH, Mehta PD, Becker JT, Gach HM, Sweet RA, Chang YF, Tracy R, DeKosky ST. **Plasma amyloid levels and the risk of AD in normal subjects in the Cardiovascular Health Study.** Neurology 2008;70(19):1664-1671.

Adresse de l'auteur référent : Lopez, OL; 3501 Forbes Ave, Suite 830; Pittsburgh; PA 15213; USA. lopezol@upmc.edu

synthèse (locascio)

Objectif : Examiner l'association entre les taux plasmatiques d'Ab40, Ab42, du ratio AB42/40, de la CRP et de l'acide folique et le taux de déclin fonctionnel et cognitif chez des sujets souffrant de MA.

Méthodes : Étude longitudinale basée sur 122 sujets MA probable ou possible, hospitalisés, suivis en moyenne 4.2 ans. L'évaluation de leurs fonctions cognitive et fonctionnelle a été réalisée grâce au Blessed Dementia Scale (BDS) et au *Weintraub Alzheimer Disease-specific Activities of Daily Living* (ADL) (au moins 2 évaluations sur la période 2001-2005). Les niveaux plasmatiques d'Ab40, Ab42, homocystéine, CRP (high-sensitivity CRP), vit. B12 et acide folique ont été déterminés. Les analyses statistiques longitudinales reposent sur une seule mesure plasmatique.

Résultats : Les niveaux plasmatiques au cours du temps étaient assez stables, sauf pour l'Ab42 dont les taux chutaient au cours de l'étude. Les plus fortes valeurs d'Ab40, Ab42 et de CRP étaient associées avec un moindre taux de détérioration des fonctions cognitives (BDS) par rapport aux valeurs plus faibles. Le ratio Ab42/40, les niveaux d'acide folique, d'homocystéine et de vit. B12 n'influençaient

pas le taux de progression des scores BDS. Les plus fortes valeurs d'Ab42 et de CRP étaient associées à une plus faible détérioration des scores ADL que les valeurs inférieures. Le ratio Ab42/40, l'acide folique et l'homocystéine influençaient également significativement l'évolution des scores ADL avec des effets moindres.

Discussion : Cette étude est la 1^{ère} à faire le lien entre des biomarqueurs de la démence et la progression de la maladie au niveau cognitif et fonctionnel. Les différences de niveaux plasmatiques expliqueraient entre 5 et 12% de la variabilité de la progression de la maladie. Des résultats contradictoires, notamment sur les liens entre CRP et déclin cognitif, ont été publiés précédemment, et les auteurs mentionnent que leur résultat est probablement dû à une forte puissance statistique et que des effets confondants des traitements médicamenteux ne sont pas exclus.

synthèse (lopez)

Objectif : Examiner les niveaux plasmatiques d'Ab40, Ab42 et du ratio Ab42/40 et déterminer s'ils sont augmentés avant les premiers signes cliniques de la maladie et s'ils restent élevés chez les sujets devenus déments.

Méthodes : Chez 274 participants de l'étude Pittsburgh Cardiovascular Health Study Cognition Study des prélèvements sanguins (détermination des niveaux plasmatiques d'Ab40 et Ab42) et une évaluation clinique ont été réalisés en 1998-1999 et en 2002-2003. Les sujets ont été classés en 5 catégories selon l'évolution de leurs performances cognitives : « normal » stable (n=117), « normal » devenant dément (n=55), « normal » devenant MCI (n=60), MCI devenant dément (n=33) et MCI stable (n=9). Les variables d'ajustement étaient l'âge, la possession de l'allèle ApoE4, les niveaux plasmatiques de cystatine C, les scores au 3MSE, et les lésions vasculaires identifiées en IRM.

Résultats : Dans les modèles longitudinaux non-ajustés, les niveaux plasmatiques d'Ab40, Ab42 et le ratio Ab42/40 en 1998 sont significativement positivement associés à l'incidence de la MA en 2002 (OR = 1.46 ; 1.61 et 1.40 respectivement). Ces associations ne persistent pas après ajustement sur l'âge, ni après ajustement sur les autres variables considérées. Dans les modèles longitudinaux non-ajustés et ajustés, les niveaux plasmatiques d'Ab40 en 1998 sont significativement positivement associés à l'incidence du MCI en 2002 (OR=1.61, P=0.03). Des analyses transversales non-ajustées réalisées sur les mesures faites en 2002 montrent une association positive significative entre les niveaux plasmatiques d'Ab40 et Ab42 et la MA, qui ne persiste pas après ajustement (OR = 1.45 et 1.43 respectivement). Les niveaux d'Ab plasmatiques semblent être de faibles prédicteurs de la conversion vers la MA de sujets cognitivement « normaux »

Discussion : Trois facteurs pourraient entraîner une hausse des niveaux plasmatiques d'Ab40 et Ab42 : la physiopathologie de la MA elle-même (1), mais l'âge (2) et les pathologies vasculaires (3) peuvent « atténuer » cette association. L'association persistante après ajustement entre les cas de MCI incidents et les niveaux d'Ab40 seraient en partie due aux caractéristiques des sujets MCI qui présentent probablement une forte composante vasculaire et qui progressent peut-être plus lentement que d'autres vers la MA. Durant cette phase de MCI, il y aurait une petite « fenêtre » dans laquelle il serait pertinent de doser ces marqueurs biologiques.

commentaires des deux articles

Les travaux de Lopez et al et Locascio et al, qui semblent contradictoires, s'ajoutent à une littérature qui commence à être abondante mais qui reste controversée. Ils reflètent néanmoins une réelle dynamique de recherche dans le domaine des biomarqueurs de la MA. Alors que Lopez ne met pas en évidence d'association entre les niveaux plasmatiques d'Ab40, Ab42 ou du ratio Ab42/40 et le risque de survenue d'une démence chez des sujets initialement cognitivement « normaux », il souligne une association positive forte entre les taux plasmatiques d'Ab40 et l'incidence du MCI.

Parmi les limites de ces travaux évoquées dans la discussion, la classification des sujets « normaux », MCI ou déments et le faible effectif de sujets MCI incidents pourraient être une source majeure de biais.

Les travaux de Locascio montre une association inverse entre les marqueurs plasmatiques du métabolisme de l'Ab et le taux de détérioration des fonctions cognitives chez des sujets souffrant de MA. Bien que des modèles statistiques sophistiqués soient mis en œuvre dans cette étude, la plus forte limite est la non-prise en compte des traitements médicamenteux qui pourraient influencer le taux de détérioration des fonctions cognitives. Selon ces auteurs, les faibles taux d'Ab dans le plasma reflèteraient la séquestration de cette protéine dans le cerveau, de manière similaire au mécanisme proposé pour expliquer les faibles niveaux d'Ab42 dans le LCR.

Dans les discussions de ces deux articles, il faut souligner une similitude portant sur la séquence des événements qui pourraient expliquer les résultats discordants déjà observés dans la littérature.

Lopez parle en effet d'une « brève fenêtre » chez les sujets MCI durant laquelle il serait pertinent de doser les marqueurs Ab40 et Ab42 alors que Locascio propose la séquence suivante : « Avant le dépôt de l'Ab dans le cerveau, un haut niveau plasmatique d'Ab (i.e. « Fenêtre » de Lopez) pourrait refléter une prédisposition génétique à une hausse de la production, ou une baisse de la clearance de l'Ab, qui pourrait conduire à la MA. Avec l'initiation du dépôt d'Ab dans le cerveau, les niveaux plasmatiques sembleraient diminuer, et une fois



que la maladie est en place, les plus faibles niveaux d'Ab sembleraient prédire une détérioration plus rapide ».

Selon cette théorie, les niveaux plasmatiques d'Ab dosés à différents moments de cette séquence ne seraient en effet que de faibles prédicteurs du risque de MA (Lopez). De toute évidence, devant les discordances de la littérature et si on en croit la séquence d'événements proposée ci-dessus, des travaux supplémentaires semblent aujourd'hui nécessaires pour déterminer la pertinence des biomarqueurs associés à -ou prédictifs de- la MA et expliquer les événements mis en jeu dans ces relations.

Analysé par : Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Amyloïdes

8. Démence sémantique : réflexions d'un groupe de travail pour des critères de diagnostic en français et la constitution d'une cohorte de patients.

8. Moreaud O, Belliard S, Snowden J, Auriacombe S, Basaylia Pappas S, Bernard F, et al. **Semantic dementia: Reflexions of a French working group for diagnostic criteria and constitution of a patient cohort.** *Revue Neurologique* 2008 164(4):343-353.

Adresse de l'auteur référant : Moreaud, O; CHU Grenoble; CMRR; BP 217; F-38043 Grenoble; France. OMoreaud@chu-grenoble.fr

synthèse

Ce travail rapporte les résultats d'une réflexion qui a abouti à un consensus sur l'établissement des critères français de démence sémantique (DS). La réflexion est partie du constat de l'absence de clarté des critères actuels internationaux pour la définition du trouble. Les critères de Neary (1998), faisant référence à deux terminologies pour la démence sémantique, aphasie sémantique et agnosie associative, ont laissé supposé l'existence de deux déficits différents, dont l'un pas forcément de nature sémantique. Mesulam (2001) parle de trouble multimodal et exige lui la présence des deux déficits, trouble du langage et trouble de la reconnaissance des objets et personnes, pour pouvoir envisager le diagnostic de DS. Il envisage cependant l'atteinte de deux systèmes anatomofonctionnels distincts. Ce qui aboutira au redécoupage au sein de la DS de deux sous groupes : les aphasies progressives fluentes sans troubles visuels importants, et les aphasies avec agnosie visuelle. D'autres auteurs (Edwards-Lee et al, 1997) ont proposé une définition basée sur la topographie présumée des lésions (SPECT), distinguant au sein des démences fronto-temporales, des formes frontales et temporales, ces dernières correspondant à la DS.

A l'issue de cette revue, le groupe de travail (sous commission du GRECO, groupe de réflexion sur les évaluations cognitives), a cherché à clarifier la définition de la DS à partir des critères de Neary. Les points de controverse suivants ont été discutés : doit-il y avoir une symétrie dans l'atteinte des connaissances sémantiques dans la modalité verbale et dans la modalité visuelle ? Quel type et quelle intensité de troubles du comportement peut-on accepter ? Peut-on accepter une atteinte des fonctions exécutives ? Les critères d'imagerie doivent-ils faire partie des critères d'inclusion ? Peut-on prédire la neuropathologie par la clinique ? Des propositions de critères permettant de retenir le diagnostic de démence sémantique typique ont été rédigées. On retient le critère principal qui est la perte des connaissances sémantiques attestée à la fois par un manque du mot, un trouble de la compréhension des mots, et un déficit de l'identification des objets et/ou

9. Effet de l'exposition à la lumière et d'un traitement par mélatonine sur les fonctions cognitives et non cognitives chez des résidents de centres pour personnes âgées.

9. Riemersma van Der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJG, Van Someren EJW. **Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities - A randomized controlled trial.** JAMA 2008 299(22):2642-2655.

Adresse de l'auteur référent : Van Someren, EJW; Royal Netherlands Acad Arts & Sci; Netherlands Inst Neurosci; Meibergdreef 47; NL-1105 BA Amsterdam; Netherlands. e.van.someren@nin.knaw.nl

synthèse

L'objectif était d'étudier l'impact sur les fonctions cognitives et non cognitives de l'exposition à une lumière vive ou de la prise de mélatonine, ou bien la combinaison des deux, chez des sujets âgés, sur une période prolongée (durée moyenne=3.5 ans). L'hypothèse de travail proposée pour cette étude était l'implication d'une désorganisation du rythme circadien, ayant pour synchroniseurs connus l'exposition à la lumière et la mélatonine, dans la genèse d'un déclin cognitif, de troubles du comportement, de l'humeur et du sommeil. Les sujets (n=189, âge moyen=85,5±5,5), recrutés dans 12 centres pour personnes âgées (maladie d'Alzheimer : 63%, démence vasculaire : 11%, autres démences : 13%, patients non déments : 8%, sans diagnostic : 5%), étaient répartis aléatoirement en 4 groupes : double placebo, exposition à la lumière simple (1000 lux de 10h à 18h dans la pièce commune), traitement par mélatonine (2,5mg 1h avant le coucher), combinaison lumière + mélatonine. L'évolution des troubles était évaluée à intervalles réguliers, au plan cognitif par le MMSE, au plan thymique et comportemental par l'échelle de dépression de Cornell, l'échelle d'agitation de Cohen-Mansfield, l'inventaire neuropsychiatrique (NPI), l'inventaire des activités de vie quotidienne (NI-ADL) et un enregistrement actigraphique des paramètres du sommeil. L'exposition à une lumière vive permettait une diminution du déclin cognitif de 0,9 point au MMSE, de la symptomatologie dépressive (+1,5 point à la *Cornell Depression Scale*), une diminution de la perte d'autonomie dans les activités de vie quotidienne. La prise de mélatonine n'avait pas d'effet sur les symptômes dépressifs, aggravait les comportements de renoncement (non observé en cas d'association à la lumière), permettait de diminuer la latence d'endormissement, d'augmenter la continuité et la durée totale de sommeil (6% pour mélatonine seule versus 2% en cas d'exposition lumineuse simple). La combinaison des deux traitements permettait d'améliorer le score d'agitation de l'échelle de Cohen-Mansfield, les paramètres d'actigraphie (diminution

du score d'activité motrice nocturne et de la fragmentation du sommeil, amélioration de l'efficacité du sommeil).

Les auteurs préconisent l'intérêt de la luminothérapie, en raison de l'efficacité constatée, de la relative facilité de mise en œuvre et de l'absence d'effets secondaires. En revanche, l'usage au long cours de la mélatonine n'est pas recommandé, sauf en association avec l'exposition lumineuse.

commentaires

Commentaires

L'étude proposée semble avoir été réalisée avec une méthodologie très rigoureuse, tant au niveau du plan expérimental que dans les outils d'évaluation, sur une durée totale d'investigation longue (3.5 ans en moyenne). Les principales limitations, soulignées par les auteurs, concernent l'hétérogénéité des diagnostics cliniques et du sexe ratio. Les conclusions des auteurs semblent intéressantes notamment dans la « comparaison » entre les effets de l'exposition prolongée à la lumière vive et les traitements cholinergiques au niveau de l'évolution du score total au MMSE dans le temps.

Analysé par : Renaud DAVID, CMRR Nice

Mots-clés : Mélatonine, Lumière, Cognition, Prescrire

Les analyses critiques de ces dix articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodemens et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé. <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>

1. Brean A, Eide PK. **Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population.** Acta Neurologica Scandinavica 2008 base;118(1): 48-53.

Analysé par : Drissa Zongo, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Hydrocéphalie à pression normale idiopathique, Norvège

2. Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, Glymour MM, Brandt J, Albert M, Blacker D, Stern Y. **APOE epsilon 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease.** Neurology 2008 base;70 (19) Part 2:1842-1849.

Analysé par : Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, ApoE

3. Fan Y, Resnick SM, Wu XY, Davatzikos C. **Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: A high-dimensional pattern classification study.** Neuroimage 2008 base;41(2):277-285.

Analysé par : Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Biomarqueur, Maladie d'Alzheimer

4. Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. **History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease.** Neurology 2008 base;70(15):1258-1264..

Analysé par : Laure-Diane CHAUVIN de VENDÔMOIS, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Dépression

5. Huang TL, Carlson MC, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP, Zandi PP. **Knee height and arm span - A reflection of early life environment and risk of dementia.** Neurology 2008 base;70 (19) Part 2:1818-1826.

Analysé par : Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Anthropométrie

6. Koepsell TD, Kurland BF, Harel O, Johnson EA, Zhou XH, Kukull WA. **Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease.** Neurology 2008 base;70 (19) Part 2:1732-1739.

Analysé par : Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Éducation, Maladie d'Alzheimer

7. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, Gianotti M, Ubezio MC, Villani D, Trabucchi M. **Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia.** Alzheimer Disease and Associated Disorders 2008 base;22(2):158-162.

Analysé par : Xavier Millet, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Musicothérapie, Démence

8. Sabia S, Marmot M, Dufouil C, Singh Manoux A. **Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study.** Archives of Internal Medicine 2008 base;168(11):1165-1173.

Analysé par : Maelenn Guerchet, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Tabagisme, Whitehall II