

BIBLIODem

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

Volume 17, numéro 5, Juin 2020

Nombre de Références retenues : **8**

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 BiblioDem sont archivés sur les pages de la Bibliothèque virtuelle de l'ISPED : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem/bulletins.aspx>

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les articles présentés sont disponibles sur demande à : coralie.thore@u-bordeaux.fr

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

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

Analyse critique (titre traduit, **Synthèse**, **Commentaires**)

Mots-clés

Analysé par (lecteur de l'article)

1. Belloy ME, Napolioni V, Han SS, Le Guen Y, Greicius MD. **Association of Klotho-VS Heterozygosity With Risk of Alzheimer Disease in Individuals Who Carry APOE4**. JAMA Neurol. 2020. doi:[10.1001/jamaneurol.2020.0414](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0414)

Analyse critique

Association entre le phénotype hétérozygote Klotho et la maladie d'Alzheimer chez des sujets porteurs de l'ApoE4

Synthèse

La protéine transmembranaire Klotho (KL) est un facteur impliqué dans la diminution des phénotypes associés au vieillissement et au déclin cognitif. Deux mutations faux sens (F352V et C370S) forment un haplotype fonctionnel nommé KL-VS. L'hétérozygotie pour KL-VS (KL-VS Het+) augmente la concentration sérique de KL et exerce une action bénéfique sur le bien vieillir et la longévité comparée aux sujets homozygotes pour les allèles majeurs ou mineurs (KL-VS Het-). KL-VS Het+ semble être présent chez 25 à 30% des personnes âgées de plus de 60 ans. Des travaux ont montré des résultats discordants avec la maladie d'Alzheimer selon l'ApoE4. Les auteurs ont réuni 22 cohortes avec des données génétiques pour analyser l'effet de KL-VS Het+ selon l'ApoE4 sur le risque de MA, sur la conversion de normal ou MCI vers la MA et sur le niveau d'A-beta dans le liquide cébrospinal (LCS) ou mesuré par PET.

Chez les sujets ApoE4+, KL-VS Het+ était associé à un risque plus faible de MA chez les plus de 60 ans (OR=0,75), mais surtout dans la tranche 60-80 ans (OR=0,69) et sans effet au-delà (OR=0,99). Aucun effet n'était observé chez les ApoE4-. Le risque de convertir vers un MCI ou une MA était réduit (OR=0,64) chez les ApoE4+ mais pas chez les ApoE4- (OR=1,06). De la même façon, le risque de conversion de l'état sain ou MCI vers la MA était diminué chez les KL-VS Het+ et ApoE4+ (OR=0,81) mais pas chez les ApoE4- (OR=1,61). Chez les sujets normaux KL-VS Het+ de 60 à 80 ans, les niveaux d'A-beta du LCS étaient plus élevés chez les ApoE4+ (indiquant une charge amyloïde moins élevée) que chez les normaux ApoE4-. Cette relation n'était plus significative chez les 60 ans et plus. Le même phénomène était observé pour la charge amyloïde mesurée par PET, avec une charge plus faible pour les KL-VS Het+ ApoE4+ de 60-80 ans mais pas chez les ApoE4-.

Les mécanismes d'action de KL restent encore incertains, en particulier le mécanisme d'interaction entre KL-VS et l'ApoE pour moduler l'expression d'A-Beta. On sait que l'expression de KL est régulée par l'APP. De plus, 3 enzymes qui clivent l'APP (BACE1, ADAM10 et ADAM17) clivent également KL. Sur les modèles souris, les thérapies qui augmentent l'expression de KL ou son clivage réduisent la charge amyloïde et confère une neuroprotection par l'expression augmentée de ADAM10. L'interaction avec l'ApoE4 reste encore à préciser.

Commentaires

Il semble que KL-VS Het+, probablement en augmentant la concentration de KL, est associé à une protection contre la MA chez les sujets ApoE4+ âgés de 60 à 80 ans. Cela suppose des recherches plus approfondies pour comprendre les mécanismes mis en jeu, mais lève également des précautions à prendre dans les essais cliniques, ces sujets ApoE4+ étant moins à risque de progresser vers une MA, sachant que plus de 25% des ApoE4+ sont également KL-VS Het+.

Mots-clés

Alzheimer, ApoE, Biomarqueur

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219, Bordeaux Piopulation Health

2. Chan JYC, Chan TK, Kwok TCY, Wong SYS, Lee ATC, Tsoi KKF. **Cognitive training interventions and depression in mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Age Ageing. 2020. doi:[10.1093/ageing/afaa063](https://doi.org/10.1093/ageing/afaa063)

Analyse critique

Interventions d'entraînement cognitif et dépression dans les cas de troubles neurocognitifs légers et de démence : revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.

Synthèse

Les symptômes dépressifs sont communs chez les personnes souffrant de troubles neurocognitifs légers (MCI) ou de démence, mais les effets des interventions basées sur des entraînements cognitifs demeurent incertains. Le but de cet article est d'évaluer les effets de différentes interventions en se basant sur la réduction des scores obtenus à différentes échelles de dépression. Les auteurs ont effectué une revue systématique et méta-analyse en suivant les lignes directrices du manuel Cochrane (PRISMA et PROSPERO). Des recherches issues de la littérature scientifique ont été effectuées via les bases de données OVID. Seuls les essais contrôlés randomisés ont été sélectionnés. Les auteurs ont effectué une différence de moyenne (DM) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% pour combiner les résultats de l'échelle de dépression gériatrique (GDS) et une différence de moyenne standardisée (DMS) pour combiner les résultats de différentes échelles d'évaluation de la dépression. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées en fonction des types d'entraînements cognitifs et de la gravité des troubles cognitifs. Concernant les critères d'inclusion, les auteurs ont sélectionné des études évaluant tous les types d'interventions basées sur des entraînements cognitifs (stimulation cognitive, entraînement cognitif, entraînement de la mémoire, réhabilitation cognitive et entraînement cognitif informatisé). Les participants inclus étaient MCI ou déments (stade moyen-moderé). L'âge moyen des participants était > à 60 ans. Les études incluses devaient rapporter le score obtenu à une échelle de dépression standardisée (GDS-15, GDS-30 ou tout autre type d'échelle validée). L'échelle devait être utilisée du début à la fin lors des interventions et les études sélectionnées devaient inclure un groupe témoin. Au total, 2 551 personnes MCI ou démentes ont été extraites de 36 essais contrôlés randomisés. Le score moyen initial à la GDS-15 était de 4,83. Les participants ayant bénéficié d'entraînements cognitifs ont vu leur score sur l'échelle d'évaluation de la dépression diminuer de manière significative par rapport au groupe témoin (DM à la GDS-15 = -1,30, IC 95 % = -2,14 ; -0,47 ; et la DMS aux 8 échelles de dépression était de -0,54 (IC 95 % = -0,77 ; -0,31). Dans les analyses de sous-groupes, l'ampleur de l'effet était significative, taille d'effet moyen 0,50 et grand 0,80, respectivement pour l'entraînement cognitif informatisé et la stimulation cognitive dans la réduction du score à l'échelle de dépression. Les interventions basées sur les entraînements cognitifs pourraient s'avérer un traitement efficace pour améliorer la dépression chez les personnes souffrant de troubles neurocognitifs. Plusieurs limites sont à relever : les participants ne souffraient pas de dépression clinique à proprement parler, la plupart des essais contrôlés randomisés étaient effectués en simple insu et certains participants prenaient des antidépresseurs.

Commentaires

Comme le soulignent les auteurs, l'amélioration de certaines fonctions cognitives peut être associée à l'amélioration de la dépression, mais les mécanismes (causes et effets) ne sont pas encore bien compris. Cette étude n'est pas en mesure d'examiner les caractéristiques de la dépression affectées par les interventions. Je recommande cet article ++ pour tous les cliniciens confrontés à des patients déments ou MCI souffrant de symptômes dépressifs. Il est clair, concis et méthodologiquement robuste. Si l'on souhaite utiliser la stimulation cognitive ou l'entraînement informatisé, il est évidemment nécessaire de se renseigner plus en détails sur les études sélectionnées au sein de cette revue (cf Biblio).

Mots-clés

Démence, Dépression, Interventions non médicamenteuses, MCI

Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Fink HA, Linskens EJ, MacDonald R, Silverman PC, McCarten JR, Talley KMC, et al. **Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia**. Ann Intern Med. 2020;172(10):656-68. doi:[10.7326/m19-3887](https://doi.org/10.7326/m19-3887)

Analyse critique

Bénéfice et Risque de la prescription de médicaments et de suppléments de la maladie d'Alzheimer cliniquement définie

Synthèse

Les auteurs proposent une nouvelle revue de la littérature sur l'efficacité et les risques de la prescription de médicaments dans la maladie d'Alzheimer cliniquement définie. Cette revue est menée par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) américain, organisme dépendant du Ministère américain de la Santé. La revue étudie tous les traitements utilisés actuellement dans la maladie d'Alzheimer clinique. Elle utilise la médiane des différences moyennes standardisées (SMD) pour exprimer les bénéfices des traitements avec application des conventions reconnues pour catégoriser le SMD en cas de critère de jugement quantitatif : petit bénéfice 0,2-0,5 ; bénéfice moyen 0,5-0,8 ; bénéfice important >0,8.

Les conclusions sont les suivantes : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAC) et la mémantine ont un petit bénéfice à court terme pour la cognition, et les IAC ont un petit bénéfice sur le déclin fonctionnel, mais les différences versus placebo sont incertaines pour juger de l'importance du bénéfice clinique réel.

Les essais sont insuffisants pour montrer l'intérêt des traitements dans les troubles du comportement.

Commentaires

Une revue de plus ? Pas tout à fait ! Les méthodes utilisées paraissent irréprochables. Il est essentiel de produire enfin des essais capables de montrer un bénéfice clinique réel de ces traitements si on veut que les malades en bénéficient sans discrimination.

Mots-clés

Alzheimer, Inhibiteurs cholinestérase, Traitement, Troubles du comportement

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

4. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. **Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts.** *Lancet Neurol.* 2020;19(5):422-33. doi:[10.1016/s1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30071-5)

Analyse critique

tau-181 phosphorylé sanguin comme biomarqueur de la maladie d'Alzheimer : une étude de modélisation des performances diagnostiques et des prédictions utilisant les données de quatre cohortes prospectives.

Synthèse

La détection dans le LCR et par imagerie TEP des biomarqueurs A β et tau spécifiques à la pathologie MA est essentielle au diagnostic in vivo de la maladie, à sa définition biologique et à la sélection des individus pour les essais cliniques. Malheureusement, le caractère invasif, le coût élevé et la faible disponibilité de ces méthodes de détection limitent la généralisation de leur utilisation comme outils de diagnostic et de dépistage. Le tau phosphorylé à la thréonine 181 (p-tau181) mesuré dans le LCR est un biomarqueur hautement spécifique de la pathologie MA. Les auteurs proposent ici d'évaluer si le test sanguin (simple, peu onéreux et plus accessible) de ce biomarqueur est capable de (1) différencier les patients MA des individus cognitivement sains, MCI ou d'autres maladies neurodégénératives, (2) refléter les anomalies des scanners TEP tau ou amyloïde et (3) prédire le déclin cognitif et l'atrophie hippocampique.

La performance du test a été évaluée dans quatre cohortes prospectives. Une cohorte de découverte comprenant 19 patients MA et 18 témoins appariés selon l'âge. Une première cohorte de validation (TRIAD), composée de 27 jeunes adultes cognitivement sains, 113 sujets âgés cognitivement sains, 45 MCI, 33 MA et 8 sujets atteints de démences frontotemporales. Une deuxième cohorte de validation (BioFINDER-2) composée de 337 personnes âgées sans troubles cognitifs, 191 MCI, 126 MA et 87 autres démences. Et enfin, une cohorte en soins primaires composée de 11 jeunes adultes cognitivement sains, 72 sujets âgés cognitivement sains, 12 MCI et 10 MA afin d'évaluer la faisabilité de l'utilisation du test comme outil de dépistage rapide. Au total, 1131 individus ont été étudiés.

Quelle que soit la cohorte, le test sanguin p-tau181 était performant pour identifier les patients MA aux tout premiers stades de la maladie et a démontré une grande précision de diagnostic, avec des augmentations progressives dans le continuum de la MA. Comme pour le p-tau181 du LCR, le p-tau181 plasmatique semblait être spécifique à la MA, la différenciant des autres maladies neurodégénératives avec encore une fois une grande précision. De plus, le test sanguin p-tau181 a permis de prédire le déclin cognitif et l'atrophie hippocampique sur une période d'un an, ce qui le rend approprié comme marqueur de l'évolution de la MA. En outre, le plasma p-tau181 a donné de meilleurs résultats que la plupart des facteurs de risque bien connus de la MA, à savoir l'âge, l'ApoE- ϵ 4 et d'autres biomarqueurs plasmatiques (tau total, A β 1-42, rapport A β 1-42 sur A β 1-40 et rapport tau total sur A β 1-42) dans la prédiction de la MA diagnostiquée, l'augmentation du TEP tau et A β .

Commentaires

Ce très beau papier fait état d'une découverte majeure : le test sanguin p-tau181 pourrait être utilisé comme un test simple, accessible et évolutif pour le dépistage et le diagnostic de la MA. Ce biomarqueur a non seulement permis de distinguer la MA de plusieurs phénotypes de tauopathies primaires qui présentent une pathologie tau similaire à celle de la MA (paralysie supranucléaire progressive, syndrome corticobasal) mais il a également été capable de distinguer les personnes âgées A β - non atteintes de troubles cognitifs des personnes âgées A β + non atteintes de troubles cognitifs adultes et les personnes A β + MCI, ce qui suggère que ce biomarqueur peut modéliser le continuum entier de la MA. Par ailleurs, cette découverte souligne évidemment l'importance de la phosphorylation du tau à la thréonine 181 et le fait que la région sur laquelle se produit la phosphorylation est critique. Le test sanguin p-tau181 aurait la spécificité et l'extensibilité requises dans trois contextes cliniques d'importance : les soins primaires, le diagnostic clinique et les essais cliniques. Toutefois, la durée relativement courte des évaluations longitudinales et le petit nombre d'individus avec des biomarqueurs de cognition et d'imagerie limitent l'interprétation de ces résultats. Des études complémentaires sont attendues avec impatience.

Mots-clés

Biomarqueurs, Tau-181 phosphorylé plasmatique, Diagnostic clinique

Analysé par Maude Wagner, ush Alzheimer's Disease Center, Chicago

© BiblioDem

5. Kumar R, Kumar A, Nordberg A, Langstrom B, Darreh-Shori T. **Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme-A plausible missing link for their association with incidence of dementia.** *Alzheimers Dement.* 2020;16(7):1031-42. doi:[10.1002/alz.12113](https://doi.org/10.1002/alz.12113)

Analyse critique

Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent comme de puissants inhibiteurs de l'enzyme de biosynthèse de l'acétylcholine – un potentiel chaînant manquant quant à leur association avec l'incidence de la démence

Synthèse

L'atteinte des réseaux de neurones cholinergiques est retrouvée de façon précoce dans de nombreuses pathologies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démence parkinsonienne, démence à corps de Lewy, sclérose latérale amyotrophique, paralysie supranucléaire progressive...). Initialement à la recherche de nouveaux traceurs TEP susceptibles d'identifier les neurones cholinergiques, cette équipe de chercheurs suédois a mis en évidence que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), médicaments utilisés pour le traitement de l'acidité dans le cadre du reflux gastro-œsophagien ou de l'ulcère peptique, sont des ligands de la choline acétyltransférase (ChAT), seule enzyme cytoplasmique responsable de la biosynthèse de l'acétylcholine.

Ces premiers résultats, issus de modèles informatiques, ont ensuite été confirmés par des analyses in vitro mettant en évidence que les IPP étudiés (viz, oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole, ténatoprazole, et ilaprazole) avaient une activité anticholinergique. Contrairement aux substances habituellement associées à un « fardeau anti-cholinergique », les IPP n'agissent pas comme des antagonistes aux récepteurs cholinergiques mais inhibent directement et de façon sélective l'action de la choline acétyltransférase et donc la synthèse d'acétylcholine. Les auteurs ont également vérifié que cette inhibition se produisait à des concentrations plasmatiques bien inférieures à celles habituellement retrouvées en cas de prises d'IPP aux doses quotidiennes recommandées. De plus, des résultats issus de modèles informatiques et de résultats préliminaires utilisant l'oméprazole comme radiotraceur TEP suggèrent que les IPP pourraient passer la barrière hémato-encéphalique et que leurs concentrations au niveau du système nerveux central seraient bien supérieures à celles nécessaires pour l'inhibition de la synthèse de l'acétylcholine.

Ces résultats coïncident avec ceux issus d'études pharmaco-épidémiologiques mettant en évidence un risque augmenté de démence en cas de consommation d'IPP et y apportent une potentielle explication mécanistique.

Commentaires

Très bel article (dont la critique de la méthodologie nécessiterait néanmoins de solides connaissances concernant les analyses in silico et in vitro) avec des résultats potentiellement importants :

- Sur le plan clinique : ces résultats suggèrent un éventuel intérêt à restreindre la prescription d'IPP au long cours chez les sujets atteints ou à risque de maladies neurodégénératives.
- Sur le plan physiopathologique : en association avec les résultats des études pharmaco-épidémiologiques, ils suggèrent que le dysfonctionnement du système cholinergique pourrait être un mécanisme causal de ces pathologies (et non une conséquence d'atteintes plus précoces).

Mots-clés

Acétylcholine, Démence, Inhibiteurs de la pompe à protons

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Malpetti M, Kievit RA, Passamonti L, Jones PS, Tsvetanov KA, Rittman T, et al. **Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease.** *Brain*. 2020;143(5):1588-602. doi:[10.1093/brain/awaa088](https://doi.org/10.1093/brain/awaa088)

Analyse critique

L'activation microgliale et la charge en protéines tau prédisent le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les pathologies tau et amyloïde sont connues comme étant associées à la maladie d'Alzheimer (MA). L'activation microgliale, marqueur de neuroinflammation est un biomarqueur plus récent dont le rôle indépendant dans l'évolution du déclin cognitif a été suggéré. L'objectif de cette étude était d'évaluer, de façon concomitante, l'effet prédictif de la pathologie tau, de l'activation microgliale, et de l'atrophie corticale sur le déclin cognitif dans la MA. Vingt-six sujets ont été inclus (dont 12 femmes, âge moyen $72,1 \pm 8,7$ ans) comprenant 12 sujets avec un diagnostic de MA probable (critères NIA-AA) et 14 « Mild Cognitive Impairment » (MCI) amnésiques (tous devaient avoir une TEP amyloïde positive et un MMSE $> 24/30$), ainsi que 29 sujets témoins (15 femmes, âge moyen $68,3 \pm 7,2$). La « Revised Addenbrooke's Cognitive Examination » (ACE-R) a été utilisée pour l'évaluation des performances cognitives à 1, 2 et 3 ans. L'atrophie corticale a été mesurée par la segmentation semi-automatique des volumes de substance grise (SG) sur une IRM 3T. La pathologie tau a été évaluée par PET (traceur ^{18}F -AV-1451), ainsi que l'activation microgliale (traceur ^{11}C -PK11195). Une analyse en composante principale a été réalisée afin de sélectionner les régions cérébrales les plus éloquentes. Les composantes principales ont été détectées, pour les volumes de substance grise (SG), dans les régions temporo-pariétales ; pour la TEP tau, dans les régions temporo-pariétales postérieures (1), et le lobe temporal antérieur/amygdale/insula/hippocampe (2) ; et pour la TEP activation microgliale, dans le lobe temporal antérieur et médial (1), et les régions temporo-pariétales postérieures/insula (2). Il n'a pas été identifié de corrélation significative entre les résultats des deux TEP. L'évolution longitudinale des performances cognitives a été évaluée par des modèles « latent growth curve model » permettant l'analyse des intercepts et des pentes. Dans les régressions linéaires univariées, les pentes étaient associées aux volumes de SG ($\beta = 0,61$, $p < 0,001$), à la pathologie tau dans la composante principale postérieure ($\beta = -0,6$, $p < 0,001$), et à l'activation microgliale dans la composante principale antérieure ($\beta = -0,47$, $p = 0,002$). L'ajout des covariables âge, sexe, niveau d'études n'a pas modifié les résultats. Dans les modèles multivariés finaux (« stepwise backward selection »), les pentes étaient associées aux composantes postérieure de la TEP tau ($\beta = -0,54$, $p = 0,002$), et antérieure ($\beta = -0,33$, $p = 0,038$), et à la composante antérieure de la TEP activation microgliale ($\beta = -0,39$, $p = 0,017$). Les régressions Bayésiennes ont montré que les facteurs les plus prédictifs du déclin cognitif étaient la composante postérieure de la TEP tau, et la composante antérieure de la TEP activation microgliale, mais pas les volumes de SG. En conclusion, la pathologie tau dans les régions temporo-pariétales postérieures, et la neuroinflammation dans les régions temporales antérieures, sont des facteurs prédictifs indépendants du déclin cognitif dans le MCI/MA, plus forts que l'atrophie corticale.

Commentaires

Un article très intéressant qui enrichit la compréhension de la physiopathologie du déclin cognitif dans la MA, et conforte l'importance de la pathologie tau et de l'activation microgliale par rapport à la pathologie amyloïde et aux anomalies structurales dans la prédiction du déclin. Les données sont robustes avec des évaluations quantitatives des différents biomarqueurs radiologiques et un suivi longitudinal sur 3 ans, bien que l'échantillon de patients soit petit (12 MA, 14 MCI). Il sera intéressant par la suite d'évaluer l'effet d'interventions thérapeutiques sur ces biomarqueurs constituant des cibles thérapeutiques nouvelles.

Mots-clés

Alzheimer, Atrophie cérébrale, MCI, Neuroinflammation, PET, tau

Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV Bordeaux

7. Nunez C, Callen A, Lombardini F, Compta Y, Stephan-Otto C, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. **Different Cortical Gyrfication Patterns in Alzheimer's Disease and Impact on Memory Performance**. Ann Neurol. 2020;88(1):67-80. doi:[10.1002/ana.25741](https://doi.org/10.1002/ana.25741)

Analyse critique

La gyrification corticale est modifiée dans la maladie d'Alzheimer et est associée aux performances mnésiques.

Synthèse

Dans cette étude, les auteurs ont comparé la morphologie des gyrus corticaux entre des sujets âgés sains et des sujets souffrants d'un MCI amnésique ou d'une maladie d'Alzheimer (MA). Ils ont pour cela analysé la courbure de la surface corticale globale sur des IRM issues de deux cohortes indépendantes du projet ADNI, représentant un total de 1270 sujets. L'index de gyrification cortical était augmenté dans le cortex entorhinal et diminué dans l'insula chez les patients souffrants de MA par rapport aux témoins. La moindre gyrification du cortex insulaire était également corrélée à l'âge chez les sujets témoins, ce qui plaide contre un processus spécifique à la MA. Cependant, la gyrification de l'insula était positivement corrélée avec les performances en mémoire épisodique verbale (RAVLT) et en fluences sémantiques, uniquement chez les patients souffrants de MA (et non chez les témoins et les MCI). Dans les modèles de régression linéaire, l'association entre les performances mnésique et l'index de gyrification de l'insula étaient indépendantes du volume de l'hippocampe (ADNI-1: $\beta = 0,352$, $p < 0,001$; ADNI-2: $\beta = 0,415$, $p < 0,001$). La gyrification de l'insula gauche était même un meilleur prédicteur des performances au RAVLT que le volume de l'hippocampe.

Commentaires

Dans le monde de l'analyse morphologique « quantitative » en IRM, il y avait la volumétrie, l'épaisseur corticale, la morphométrie voxel à voxel (VBM), la largeur des sillons... Voici venu l'index de gyrification corticale (dérivé d'analyses morphométriques de la « surface corticale » déjà bien connues) ! Il se pose maintenant la question de l'interprétation cytoarchitecturale d'un tel index. Que cela signifie-t-il biologiquement ? Les auteurs suggèrent que la modification de cet index est le reflet d'une modification de la géométrie corticale en lien avec l'atrophie de la structure. Dans ce cas, pourquoi ne pas étudier directement l'atrophie ?! Les auteurs pensent que l'index de gyrification met en évidence des modifications structurelles plus subtiles que la simple volumétrie dans ce cas.

Dans la MA, l'atrophie du cortex entorhinal est très précoce et bien connue. L'élargissement de la scissure sylvienne est également souvent décrite, et pourrait être anatomiquement en lien avec une atrophie de l'insula. Comment expliquer dans ce cas que la gyrification du cortex entorhinal augmente alors que celle de l'insula diminue ? Comme à chaque fois que des résultats d'IRM sont contre-intuitifs, leurs auteurs en appellent à un ésotérique « mécanisme de compensation » de l'atrophie. Il serait ici en lien avec la neurogénèse du gyrus denté (anatomiquement directement connecté avec le cortex entorhinal par la voie perforante) ou bien grâce à un processus de « recâblage » (sic) du cortex entorhinal. Cette dernière hypothèse serait supportée dans cette étude par le fait que les cortex entorhinal et insulaire sont directement connectés...

Enfin, notons que le lien (pourtant robuste après de nombreux ajustements statistiques) entre gyrification de l'insula et mémoire épisodique est également surprenant, laissant suspecter l'existence d'un facteur de confusion non identifié...

En conclusion, l'approche anatomique proposée ici reste très intéressante mais mérite d'être approfondie et confirmée, notamment dans des analyses longitudinales ou bien des corrélations IRM/histologie post-mortem.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueur, IRM, Mémoire

Analysé par Vincent Planche, CMRR de Bordeaux

8. Wang ML, Wang C, Tuo M, Yu Y, Wang L, Yu JT, et al. **Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** J Alzheimers Dis. 2020;75(3):705-15. doi:[10.3233/jad-200088](https://doi.org/10.3233/jad-200088)

Analyse critique

Effet du traitement de l'apnée obstructive du sommeil sur les fonctions cognitives : méta-analyse d'essais randomisés contrôlés.

Synthèse

L'apnée obstructive du sommeil se caractérise par des pauses respiratoires fréquentes pendant le sommeil, entraînant une hypoxémie intermittente, un sommeil fractionné et une somnolence diurne. Plusieurs études suggèrent un risque augmenté de troubles cognitifs et de maladie d'Alzheimer chez les personnes souffrant d'apnée du sommeil.

Le traitement de référence est la ventilation à pression positive continue (continuous positive airway pressure [CPAP]) consistant en le port d'un appareil d'assistance respiratoire pendant la nuit.

Cette méta-analyse visait à évaluer l'effet d'un traitement par CPAP sur les fonctions cognitives. Les critères d'inclusion comprenaient 1) un diagnostic d'apnée du sommeil par enregistrement de mesures physiologiques pendant le sommeil (ex : index apnée-hypopnée par examen polysomnographique), 2) la comparaison de l'utilisation d'une machine CPAP à une machine placebo, un placebo oral ou aux soins courants, 3) l'administration de tests neuropsychologiques.

Au total, 14 essais randomisés (11 parallèles, 3 croisés) incluant de 23 à 843 participants, ont été considérés, soit un total de 1 926 participants (âge moyen 57 ans).

Le traitement variait de 2,5 à 6,4 heures par nuit, sur une durée de 1 à 24 semaines.

Aucune amélioration n'a été observée sur la somnolence subjective (5 mesures sur 5 études) ou sur les trois domaines cognitifs évalués : l'attention et la vitesse de traitement de l'information (32 mesures sur 13 études), la fonction exécutive (18 mesures sur 11 études) et la mémoire (3 mesures sur 2 études).

Une analyse par sous-groupes montrait un effet bénéfique de la ventilation CPAP sur l'attention et la vitesse de traitement de l'information chez les patients souffrant d'une apnée du sommeil sévère (9 mesures sur 3 études).

Commentaires

Au-delà de l'avancée en âge, le surpoids et l'obésité sont les principaux facteurs de risque de l'apnée du sommeil, ce qui explique l'IMC élevé des participants (31,9kg/m²). Il s'agit donc d'une population très spécifique, à risque de troubles cognitifs (non-discuté dans l'article).

Par ailleurs, la plupart des études considérées dans cette méta-analyse incluent seulement une cinquantaine de participants. De plus, elles sont de courte durée (6 semaines) et rapportent une faible adhérence au dispositif d'assistance respiratoire (environ 3,8 heures par nuit). Or, l'efficacité du traitement dépend de sa durée d'utilisation : au moins 6h/nuit sur le long-terme. La meilleure adhérence au traitement était retrouvée chez les patients présentant une apnée du sommeil sévère, ce qui pourrait expliquer le bénéfice cognitif observé dans l'analyse par sous-groupes (quoique limitée par le petit nombre d'études disponibles).

Dans l'ensemble, cette méta-analyse peine à conclure et davantage de données sont nécessaires. La question de l'acceptabilité du traitement, de ses déterminants et de ses conséquences, notamment sur la qualité de vie, n'est pas discutée bien qu'elle apparaît centrale et mérite d'être étudiée.

Mots-clés

Apnée du sommeil, Cognition, Méta-analyse

Analysé par Sophie Lefèvre Arbogast, Rush University Medical Center, Chicago IL, USA



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'Analyse critique de ces articles supplémentaires 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. Bernath MM, Bhattacharyya S, Nho K, Barupal DK, Fiehn O, Baillie R, et al. **Serum triglycerides in Alzheimer disease: Relation to neuroimaging and CSF biomarkers.** Neurology. 2020;94(20):e2088-e98. doi:[10.1212/wnl.00000000000009436](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009436)

Mots-clés : Alzheimer, imagerie, lipides

Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Ritchie CW, Black CM, Khandker RK, Wood R, Jones E, Hu X, et al. **Quantifying the Diagnostic Pathway for Patients with Cognitive Impairment: Real-World Data from Seven European and North American Countries.** J Alzheimers Dis. 2018;62(1):457-66. doi:[10.3233/jad-170864](https://doi.org/10.3233/jad-170864)

Mots-clés : Démence, Diagnostic, Evaluation

Analysé par Johanna Cabane, Interne au CMRR Nice, institut Claude Pompidou