

Existe-t-il une relation entre la mesure de l'atrophie cérébrale à l'IRM et les dépôts amyloïdes au PET scan dans la maladie d'Alzheimer ?

La physiopathologie supposée de la maladie d'Alzheimer (MA) implique que l'agrégation de la substance amyloïde provoque la perte neuronale puis l'atrophie cérébrale observée dans cette maladie.

Des études ont montré une progression de l'atrophie cérébrale mesurée par IRM durant l'évolution de la MA. De la même manière, le PET scan au marqueur PiB (marqueur de Pittsburgh qui se lie spécifiquement aux dépôts de protéines bêta-amyloïdes) montre une accumulation de la substance bêta-amyloïde dans différentes régions du cerveau chez des patients qui souffrent de MA. Les auteurs ont mené ce travail pour étudier, région par région, les rapports entre accumulation de substance amyloïde et atrophie cérébrale des mêmes régions.

L'étude a porté sur 166 sujets dont 94 étaient des personnes âgées sans trouble cognitif objectif, et parmi lesquelles 45 n'exprimaient pas de plainte mnésique alors que 49 se plaignaient de troubles de mémoire. Parmi les autres participants, 35 avaient une MA probable selon les critères usuels et 34 avaient des troubles cognitifs bénins sous la forme amnésique (MCI). Tous les sujets avaient bénéficié d'une IRM cérébrale et d'un PET scan au PiB. Des algorithmes permettaient d'étudier le degré d'atrophie cérébrale et l'intensité des dépôts de substance bêta-amyloïde selon une cartographie spatiale.

	Groupe témoin	Sujets sains avec plainte mnésique	MCI	Maladie d'Alzheimer	Valeur de p
Femmes/hommes	25/20	25/24	17/17	20/15	NS
Marquage au PiB	29%	30%	65%	97%	<0,001
Age (ans)	74,9±7,1	73,9±7,2	75,4±7,2	75,1±7,9	NS
Années d'instruction	14,1±3,1	13,3±3,5	11,7±3,3	11,3±3,1	<0,001
MMSE	29±1	29±1,2	27,1±1,9	21,7±5,3	<0,001

Caractéristiques des sujets de l'étude et comparaison des groupes. PiB : évaluation au PETscan par le marqueur de Pittsburgh (bêta-amyloïde). MMSE : score au Mini-Mental State Examination (sur 30). Les valeurs sont exprimées par les moyennes ± écart-type.

Les résultats ont montré que les patients MA et MCI avaient un degré plus important d'atrophie cérébrale et de dépôts bêta-amyloïdes que les sujets sains, avec ou sans plainte mnésique. Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets sains sans plainte mnésique et ceux avec plainte mnésique. L'atrophie mesurée par IRM montrait, après comparaison au groupe des sujets sains sans plainte mnésique appelé «groupe témoin», une atrophie significative au niveau des 2 lobes frontaux pour le groupe des sujets sains avec plainte mnésique, une atrophie significative au niveau temporal, temporo-occipital et frontal pour les patients MCI, et sur l'ensemble de la substance grise pour les patients MA. Chez ces derniers et chez ceux avec un MCI, l'atrophie était plus marquée au niveau des hippocampes. Une corrélation entre atrophie à l'IRM et marquage au PiB était significative pour l'ensemble des 4 groupes. Mais l'analyse groupe par groupe montrait une corrélation significative comparativement aux autres groupes seulement pour le groupe des sujets sains avec plainte mnésique. Le résultat était identique lorsque l'âge et le nombre d'années d'instruction étaient inclus dans l'analyse. La corrélation était, toujours pour ce groupe, plus marquée lorsque le score cognitif était considéré. Les corrélations étaient les plus importantes au niveau des hippocampes, des aires temporo-pariétales et des aires péri-cingulaires.

Les conclusions à souligner sont les suivantes. D'une part, un lien n'a été établi entre dépôts bêta-amyloïdes et atrophie cérébrale qu'à un stade très précoce, stade au cours duquel aucun déficit cognitif n'était décelable. Des résultats similaires ont déjà été retrouvés lorsque l'on cherchait un lien entre concentration de la forme Abéta-42 dans le liquide céphalo-rachidien et atrophie cérébrale. Deuxièmement, chez les sujets sains avec plainte mnésique, la corrélation entre bêta-amyloïdes et atrophie cérébrale n'était retrouvée que dans les régions avec dépôts importants de bêta-amyloïdes, c'est-à-dire dans les aires médiales orbito-frontales et dans les régions péri-cingulaires, ce qui renforce l'hypothèse physiopathologique selon laquelle les dépôts bêta-amyloïdes seraient responsables de l'atrophie cérébrale dans la MA. L'absence de corrélation entre dépôts amyloïdes et atrophie chez les patients MA ou MCI serait due, selon les auteurs, à une puissance trop faible de leur étude en terme d'effectifs. Cependant, ce manque de corrélation chez des patients MA notamment pourrait témoigner du fait que les dépôts amyloïdes ont un rôle essentiel dans l'initiation de l'atrophie. A un stade plus tardif, les mécanismes expliquant la progression de l'atrophie seraient alors différents. Ceci viendrait à l'appui de l'hypothèse selon laquelle les thérapeutiques « anti-amyloïdes », inefficaces à ce jour dans la MA avérée, seraient bénéfiques seulement dans les stades très précoces. D'autres études seront encore nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie de la MA, avant d'ouvrir des voies thérapeutiques nouvelles.

Laurent Lechowski,
Hôpital Sainte Péline, Paris



Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, Ellis KA, Szoek C, Martins RN, O'Keefe GJ, Salvado O, Masters CL, Rowe CC. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010;67:317-324.

Le *Ginkgo biloba* peut-il prévenir la démence d'Alzheimer ?

La prévention des maladies chroniques est un enjeu majeur de santé publique et parmi ces maladies, la démence d'Alzheimer est une des plus courantes et des plus redoutées chez les personnes âgées. Les extraits de *Ginkgo biloba** sont parfois recommandés à titre préventif car ils ont la réputation de préserver la mémoire. Aux Etats-Unis, les ventes annuelles de *G biloba* représentent environ 250 millions de dollars. Deux mécanismes sont proposés pour expliquer le bénéfice éventuel du *G biloba* : les actions antioxydantes et les effets antagonistes de l'agrégation de la protéine bêta-amyloïde. Actuellement, il ne constitue cependant pas une médication reconnue en tant que telle pour la prévention de la maladie. Cette étude longitudinale sur une cohorte importante visait à évaluer de manière plus précise les effets éventuels du *G biloba* sur la démence de type Alzheimer.

L'étude a été menée dans cinq centres entre 2000 et 2008 sur 3 069 volontaires, âgés de 75 ans ou plus, dont l'état cognitif était normal (n=2 587) ou qui présentaient des troubles légers (n=482). L'âge moyen des participants au départ était

de 79,1 ans et 46% étaient des femmes. Dans cette population, 1 545 personnes prenaient des extraits de *G biloba* (extrait EGb 761) à raison de deux doses de 120 mg par jour par voie orale et 1 524 sujets prenaient un placebo. Les traitements étaient administrés de façon randomisée et en double aveugle. Dans le choix des volontaires, différents critères d'exclusion ont été appliqués, dont : un score >0,5 à l'échelle de démence (CDR) ; - la prise d'anticoagulants, d'inhibiteurs de cholinestérase, d'antidépresseurs, d'une dose supérieure à 400 UI de vitamine E ; - la présence de troubles vasculaires ; - une hospitalisation pour dépression ; - un diagnostic de maladie de Parkinson ; - des tests thyroïdiens ou hépatiques anormaux. L'état cognitif des volontaires a été évalué tous les six mois par une batterie de tests neuropsychologiques et les démences diagnostiquées selon le DSM-IV. La période moyenne du suivi a été de 6,1 ans avec un maximum de 7,3 ans.

L'analyse statistique des données montre qu'une démence est apparue chez 523 personnes, diagnostiquée comme démence d'Alzheimer dans 92% des cas.

	Placebo (n=1 524)	<i>G biloba</i> (n=1 545)	P
Démences	246	277	0,21
Démence d'Alzheimer	220	257	0,11
Démence vasculaire sans démence d'Alzheimer	17	7	0,5

Nombre de démences apparues dans les 2 groupes au cours de l'étude.

L'incidence des démences était de 3,3 par 100 personnes/année dans le groupe *G biloba* et de 2,9 par 100 personnes/année dans le groupe placebo. Il n'y avait aucune différence significative entre ces deux groupes ($P=0,21$), ni entre les personnes dont l'état cognitif au départ était normal, ni entre celles atteintes de troubles légers ($P=0,39$). Cette analyse démontre clairement que le *G biloba* n'a aucun effet protecteur vis-à-vis de la démence d'Alzheimer, et ne retarde pas l'âge de son apparition. Son action préventive contre la démence vasculaire reste à préciser au vu du faible échantillon de l'étude.

* Le *Ginkgo biloba* est la plus ancienne espèce arboricole identifiée et ses représentants actuels sont identiques à leurs ancêtres, présents sur la planète il y a 300 millions d'années. Il est très résistant aux stress et à la pollution et peut vivre jusqu'à 1000 ans. Ces caractéristiques exceptionnelles sont sans doute à la base des vertus légendaires qu'on lui attribue dans le cadre du vieillissement.

Philippe van den Bosch de Aguilar,
Université Catholique de Louvain, Louvain la Neuve.



DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kuller LH, Robbins JA, Tracy RP, Woolard NF, Dunn L, Snitz BE, Nahin RL, Furberg CD. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia. A randomized controlled trial. JAMA. 2008;300:2253-2262.