

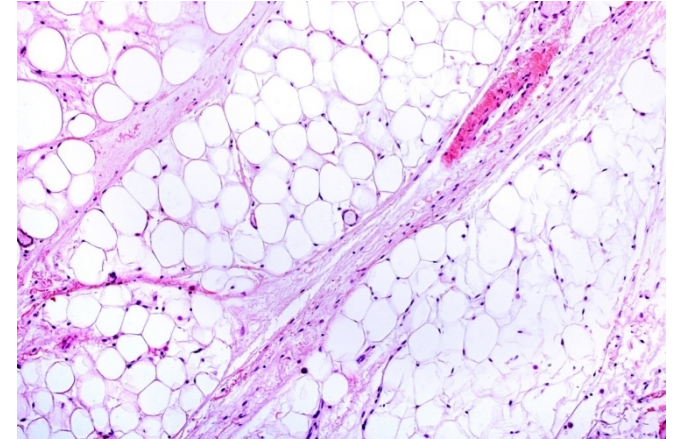


Le taux de leptine plasmatique est associé aux lésions amyloïdes de la maladie d'Alzheimer chez les patients pris en charge en Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

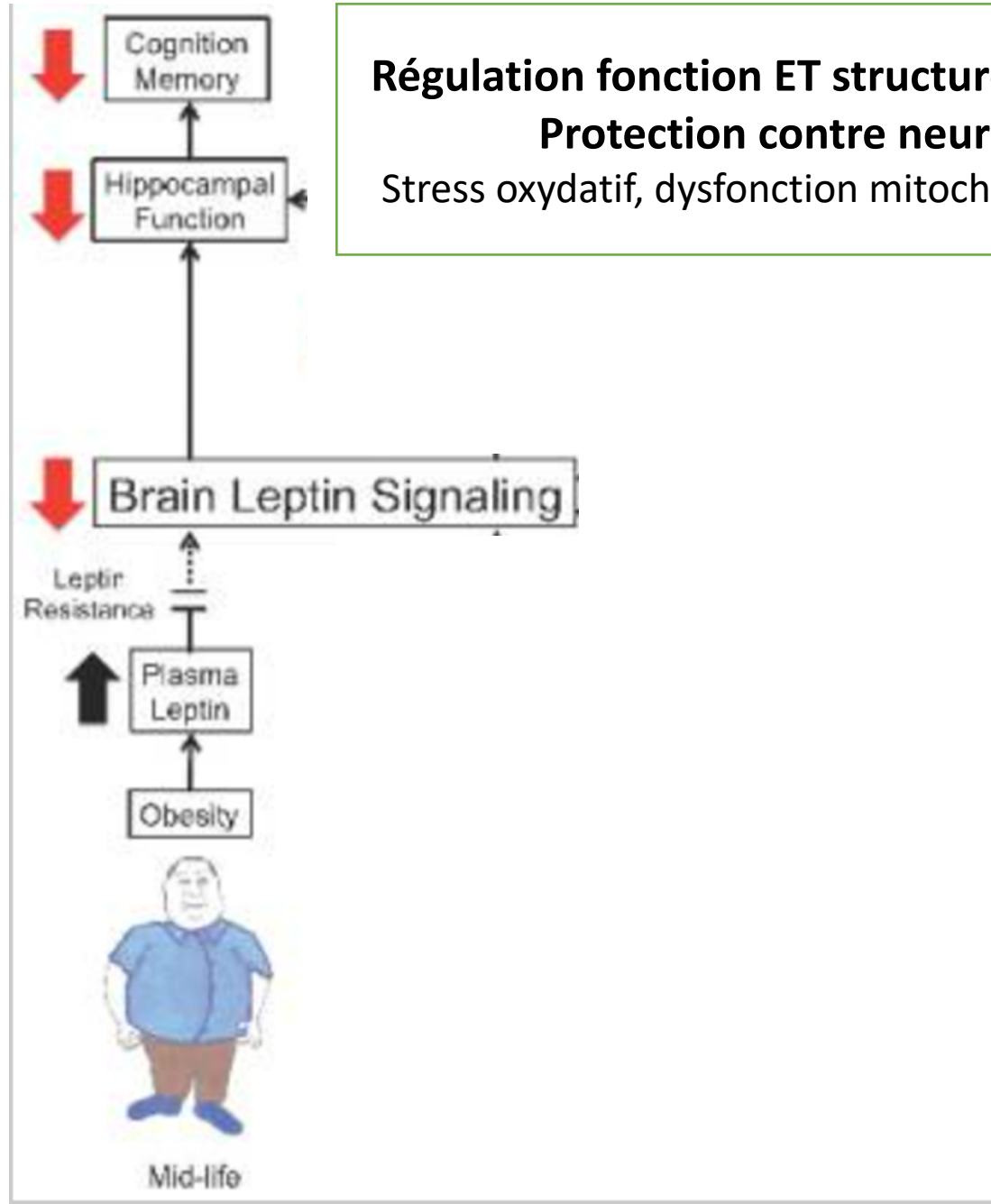
Matthieu Lilamand MD, PhD, Elodie Bouaziz-Amar MD, PhD, Julien Dumurgier MD, PhD, Emmanuel Cognat MD, PhD, Claire Hourregue MD, François Mouton-Liger PhD, **Manuel Sanchez, MD, PhD**, Anne-Cécile Troussière MD, Matthieu Martinet MSc, Jacques Hugon MD, PhD, Claire Paquet MD, PhD^{1,2}

Rôle de la leptine ?

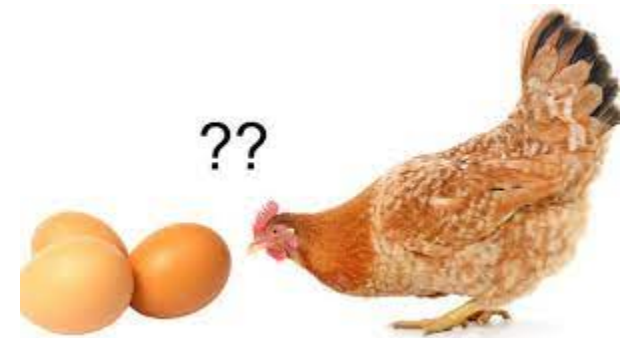
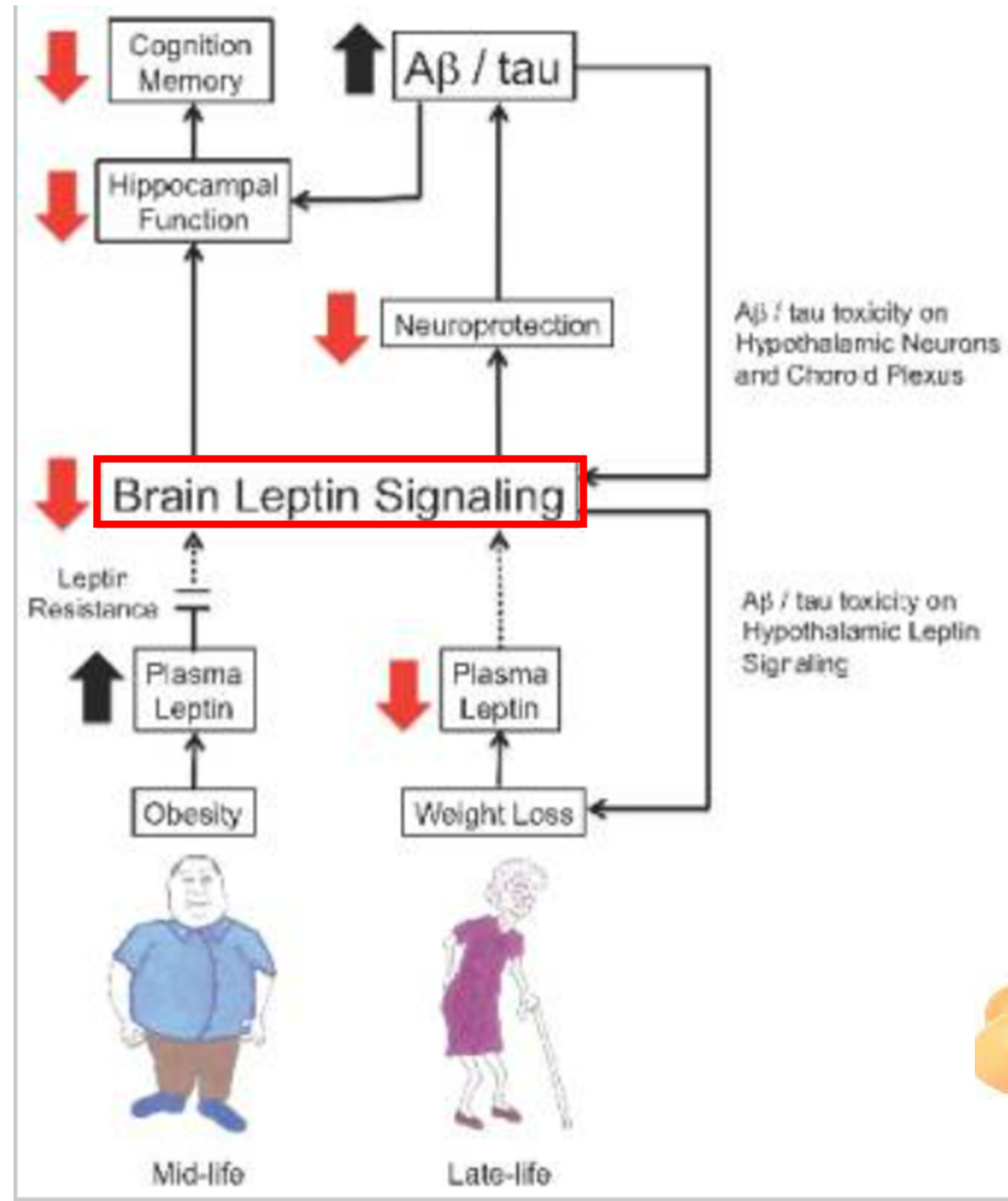
- Leptine = hormone produite par adipocytes
- Récepteurs hypothalamiques...
 - Régulation appétit / poids
 - Régulation dépense énergétique
 - Régulation tonus Σ et para Σ
- ... mais aussi cortex et **hippocampes**
- Autres rôles suspectés
 - **Neuroprotection / cognition**



Régulation fonction ET structure hippocampiques
Protection contre neurotoxicité :
Stress oxydatif, dysfonction mitochondriale, ischémie...



McGuire Cell Mol
Neurobiol 2016



Objectifs du travail

- Etudier l'association entre taux de leptine plasmatique et
 - Le diagnostic de maladie d'Alzheimer confirmée par biomarqueurs
 - La sévérité des troubles neurocognitifs
 - La vitesse du déclin cognitif (analyse longitudinale sur 2 ans)

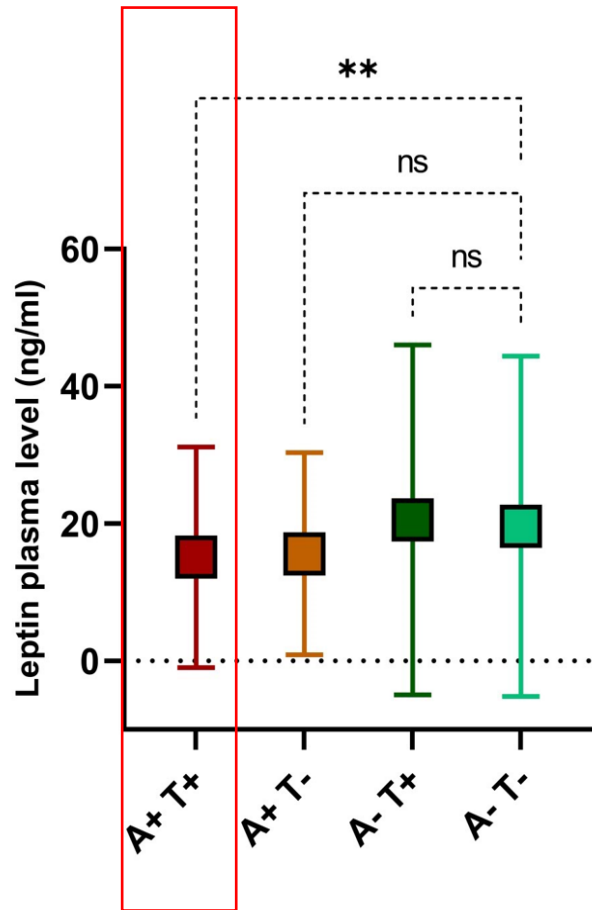
Méthodes :

- Analyse transversale + longitudinale (évolution MMSE)
- 2008-2018 Centre de Neurologie Cognitive LRB-FW
- Patients diagnostiqués de façon exhaustive **N=1036**
 - Clinique et bilan neuropsychologique
 - IRM cérébrale +/- imagerie nucléaire
 - Ponction lombaire pour A β 40/42, tau et P-tau
 - ➔ Diagnostic précis du trouble neurocognitif (stade, symptômes, étiologie)
- Dosage de leptine plasmatique, à jeûn le jour de la PL (ELISA)
- Autres variables d'intérêt
 - Age, sexe
 - IMC
 - Génotypage ApoE
 - Facteurs de risque CV
 - MMSE

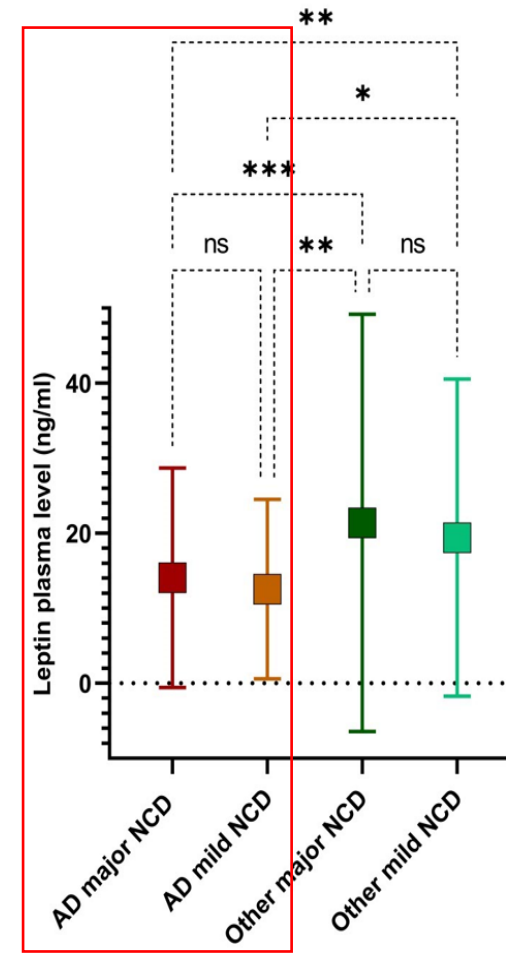
Population

Characteristics	Total N= 1036	Tertile of plasma leptin (ng/ml)			P
		Lowest < 7.1 N=352	Middle N=335	Highest > 19.0 N=349	
M (SD)					
Age (years)	68.7 (9.1)	68.4 (8.9)	69.9 (8.9)	68.0 (9.5)	0.01*
Male gender % (N)	45.9 (476)	72.7 (252)	47.8 (160)	17.2 (60)	<0.0001****
Education level % (N)					
Under primary school certificate	29.4 (275)	24.6 (80)	31.1 (94)	32.5 (101)	0.03*
Secondary to high school	35.1 (328)	37.5 (122)	30.1 (91)	37.0 (115)	
University degree	35.5 (332)	37.8 (123)	38.4 (116)	29.9 (93)	
Weight (kg)	69.0 (14)	65.6 (12.1)	69.2 (14.2)	72.2 (14.7)	< 0.0001****
Body Mass Index	24.8 (4.7)	22.7 (3.2)	24.7 (4.6)	27.1 (5.1)	< 0.0001****
Hypertension % (N)	44.1 (419)	41.9 (183)	40.8 (187)	49.5 (161)	0.05
Diabetes mellitus % (N)	15.1 (143)	14.3 (45)	15.9 (50)	15.1 (48)	0.86
Dyslipidemia % (N)	31.0 (293)	26.5 (83)	32.5 (102)	34.1 (108)	0.1
MMSE score (/30)	23.0 (5.3)	23.1 (5.2)	23.1 (5.3)	22.8 (5.4)	0.82
APOE ε4 carrier ^a % (N)	42.1 (421)	46.6 (158/339)	42.6 (138/324)	37.0 (125/338)	0.04*

Association entre MA et leptine



p ajusté âge, sexe, IMC = 0,01

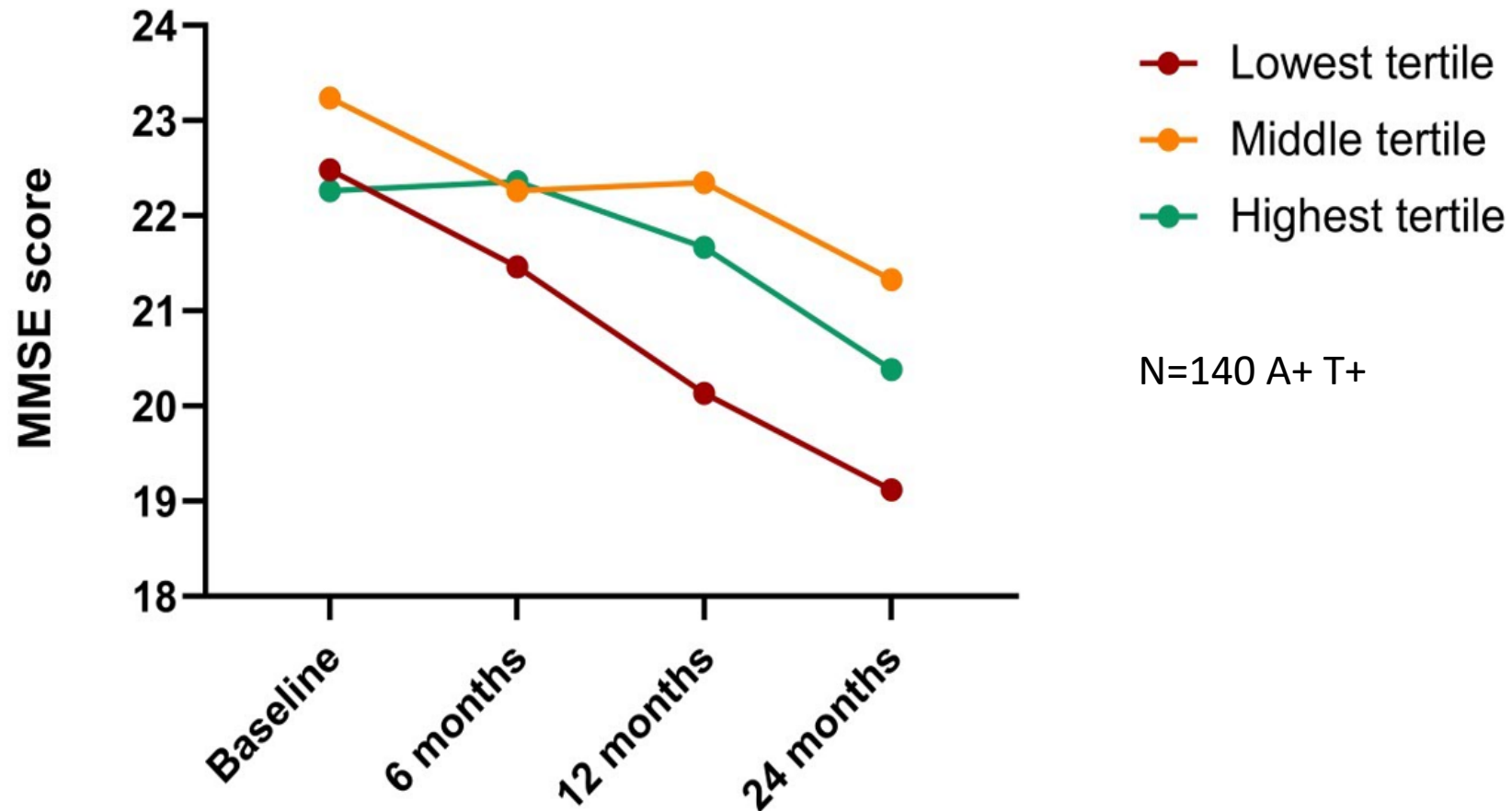


p ajusté âge, sexe, IMC < 0,01

Régression linéaire : taux de leptine expliqué par A+, sexe et IMC

Variable	Model 1 ^a			Model 2 ^b			Model 3 ^c			Model 4 ^d		
	β	SD	P	β	SD	P	β	SD	P	β	SD	P
A+	-4.3	1.5	0.005**	-4.9	1.5	<0.001***	-3.6	1.5	0.02*	-3.4	1.6	0.03*
T+	2.0	2.1	0.34	1.7	2.0	0.38	1.7	2.0	0.41	1.6	2.1	0.46
N+	-2.7	2.1	0.18	-4.1	1.9	0.03*	-2.2	2.0	0.28	-1.8	2.1	0.38
Age				0.0	0.1	0.76	-0.0	0.1	0.66	-0.0	0.1	0.57
Gender (female)				14.7	1.2	<0.0001****	15.2	1.2	<0.0001****	15.2	1.3	<0.0001****
BMI							1.7	0.1	<0.001***	1.7	0.1	<0.0001****
<i>APOE</i> ϵ 4 (carrier)										-1.7	1.3	0.21

Pas d'association longitudinale entre leptine et déclin du score MMSE



Discussion

- Les sujets présentant une MA (MCI ou TNCM) présentent des taux de leptine plasmatique significativement plus bas
- Association indépendante des facteurs confondants (sexe, IMC, âge, ApoE)
- Pas de lien avec l'efficacité cognitive et l'évolution du score MMSE

Forces et faiblesses

Forces

- Données originales N > 1000
- Maladie diagnostiquée précisément
- Population bien caractérisée

Limites

- Analyse transversale
- Pas de sujets <MCI
- Dosage leptine uniquement baseline
- Autres hormones: adiponectines ?

Conclusion

- Association transversale originale entre leptine et MA en particulier leptine et amyloïdopathie chez patients de « vraie vie »
- Pas de place en tant que biomarqueur diagnostique
- Etudes complémentaires
 - Leptine LCS
 - Autres adipokines (ex : adiponectine)
- Nouvelle cible thérapeutique ?