

# Intérêts des diagnostics précoces dans la Maladie d'Alzheimer

**Jean Philippe Delabrousse-Mayoux  
Bergerac**

*Actualités Thérapeutiques  
Congrès de l'ANLLF Montpellier 25 sept 2020*

# Liens d'intérêts

Sanofi Genzyme, Novartis, Jnlf

Pas de conflits d'intérêts avec cette présentation

# Diagnostic et détection précoce d'un cancer

La détection d'un cancer à une phase précoce de son développement augmente considérablement les chances de réussite du traitement et donc les chances de survie .

Elle repose sur :

- ▶ sur l'éducation des patients au diagnostic précoce
- ▶ les «signes d'alerte»
- ▶ le dépistage

# Appliqué à la Maladie d'Alzheimer

## Qu'est ce qu'un diagnostic précoce ?

### Mme C. Ch 77ans

- ▶ Vue en consultation pour la première fois en Février 2019
- ▶ Patiente présentant une altération cognitive s'aggravant depuis deux ans aux dires de l'entourage
- ▶ MMSE effondré à 10 sur 30
- ▶ Autres tests cognitifs irréalisables
- ▶ Apraxie de l'habillage, agnosie, troubles du langage
- ▶ Perte totale de l'autonomie et des initiatives
- ▶ Humeur et comportement adaptés
- ▶ IRM atrophie temporale et hippocampique bilatérale

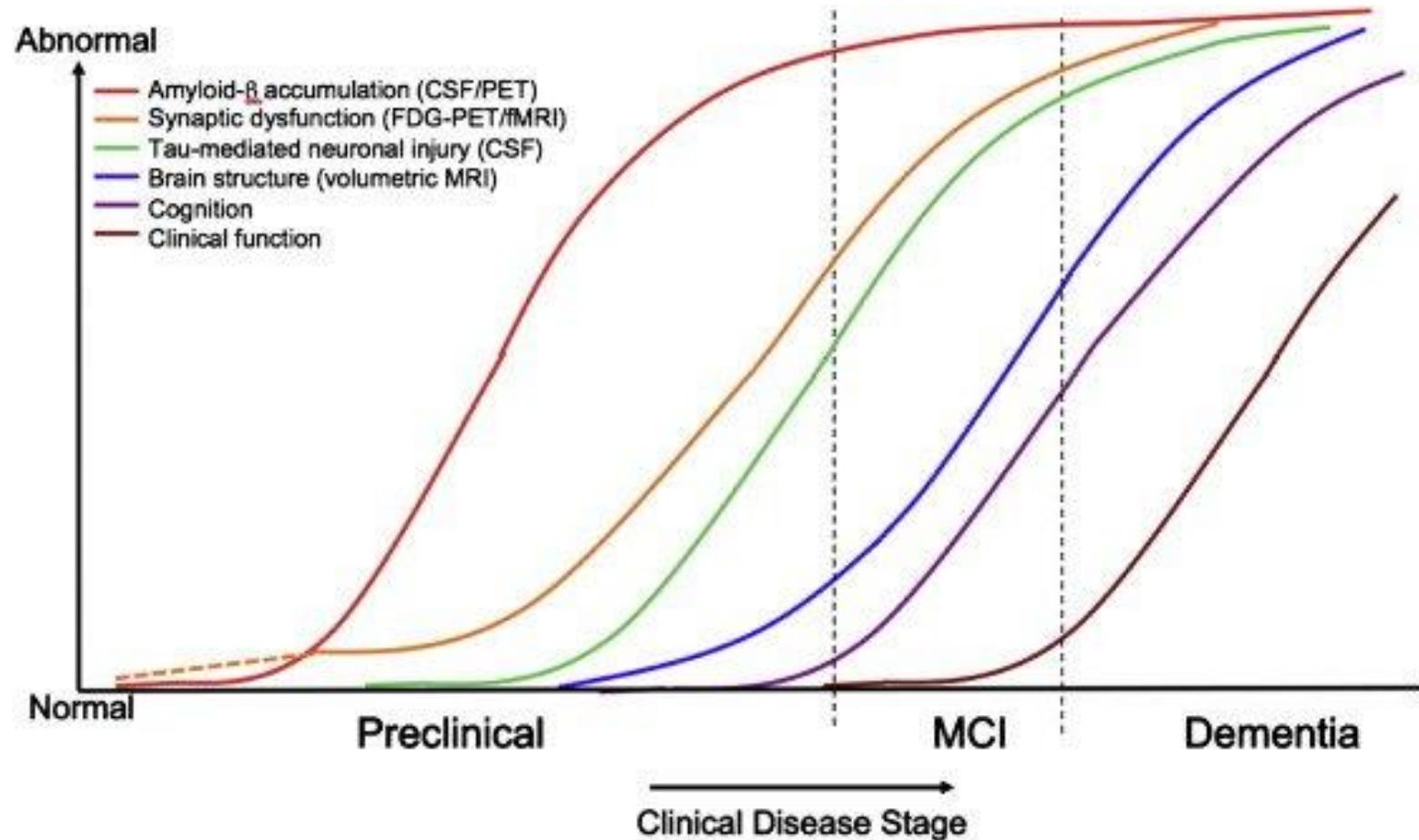
## En reprenant l'histoire ...

Syndrome confusionnel en post anesthésie, il y a plus de 10 ans

*« Ainsi, la baisse des réserves fonctionnelles cérébrales consécutives aux effets du vieillissement et à l'impact des maladies, notamment démentielles, exposent le sujet âgé, lors du stress opératoire, au risque de décompensation cérébrale représenté essentiellement par le syndrome confusionnel »*

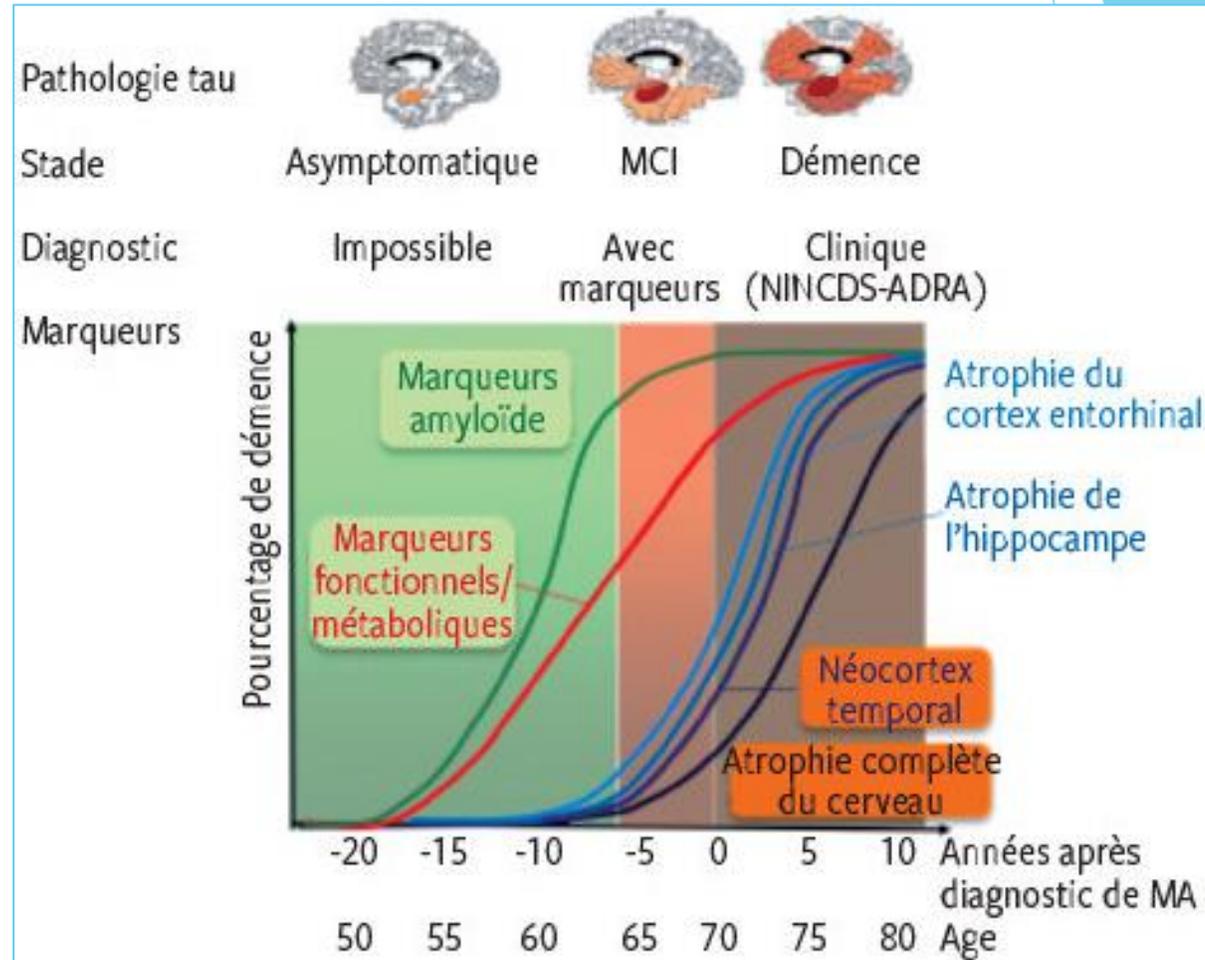
P. Pfitzenmeyer. Presse Med 2001;30:648-52

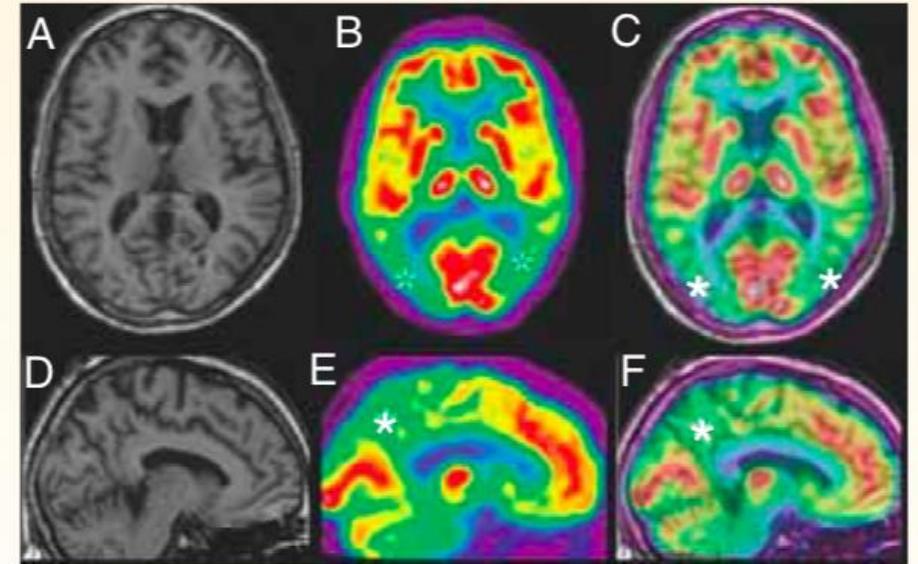
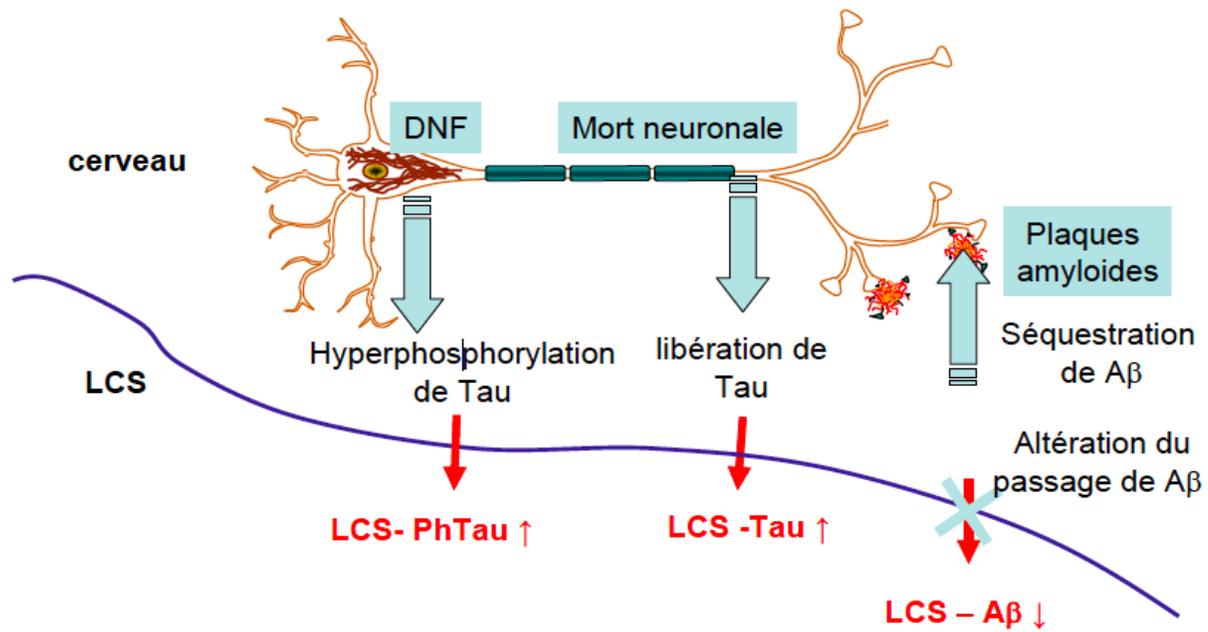
Evoquer un diagnostic lorsque les premiers symptômes de la maladie apparaissent, avant même que la personne ne perde son autonomie au quotidien



# Par quels moyens ?

- ▶ Bilan cognitif
- ▶ Etude du LCR
- ▶ IRM
- ▶ FDG-TEP
- ▶ Neurofilaments





Clichés composites montrant des images IRM (en A et D), TEP au  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  (en B et E) et les images TEP/IRM fusionnées (en C et F) obtenues chez une patiente âgée de 70 ans ayant un diagnostic de MA probable. On remarque que dans les images fusionnées (en C et F), l'IRM ajoute une résolution spatiale à l'image TEP. L'astérisque indique la jonction temporo-pariétale postérieure (B et C) et le corps calleux postérieur (E et F), aires cérébrales touchées par un hypométabolisme caractéristique dans la MA.

Dr Susanna SCHRAEN CHRU de Lille

# Les neurofilaments

- ▶ **Plasma neurofilament light chain in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional and longitudinal cohort study.**  
Quiroz YT, al. Lancet Neurol. 2020;19(6):513-21.

262 porteurs sont comparés à 242 non porteurs de la mutation.

Initialement, concentrations de Nfl sont plus élevées chez les porteurs que chez les non porteurs,

Chez les sujets présentant des signes cliniques (quel que soit le groupe), les concentrations de Nfl étaient plus élevées que chez les sujets sans troubles.

L'évolution des concentrations de Nfl différait selon la présence de mutation PSEN1, avec une évolution différentielle notable dès l'âge de 22 ans, soit 22 ans avant l'âge estimé des premiers signes cliniques.

La sensibilité du test pour identifier les porteurs de la mutation reste faible  
<60% jusqu'à 3 ans avant l'apparition du MCI.

# Pourquoi poser un diagnostic précoce ?

- ▶ Pour pouvoir bénéficier d'un diagnostic précis
- ▶ Pour pouvoir bénéficier de traitements validés
- ▶ Pour pouvoir anticiper et prendre soi-même les décisions qui concernent son projet de vie
- ▶ Pour pouvoir participer aux programmes de recherche sur la maladie

## Parce qu'une amnésie hippocampique n'est pas révélatrice que d'une maladie d'Alzheimer mais aussi de dégénérescence lobaire frontotemporale [DLFT]

M. Lima et al. ont rapporté à l'EAN 2020 :

- ▶ 31 cas génétiques : 18 *GRN* et 13 *C09ORF72*
- ▶ 70 à 84 % avaient des troubles de la mémoire épisodique verbale
- ▶ 41 % un profil hippocampique

# Critères de 2018

## Cadre diagnostique purement biologique

Statut ATN	Catégorie
A- T- N-	Biomarqueurs Alzheimer normaux
A+ T- N-	Pathologie amyloïde isolée
A+ T+ (N+/N-)	Maladie d'Alzheimer biologique
A+ T- N+	Pathologie amyloïde associée à une probable maladie neurodégénérative non Alzheimer
A- T+ N-	Maladie neurodégénérative non Alzheimer suspectée (SNAP)
A- T- N+	Maladie neurodégénérative non Alzheimer suspectée (SNAP)
A- T+ N+	Maladie neurodégénérative non Alzheimer suspectée (SNAP)

*A+ : présence de biomarqueurs de pathologie Amyloïde, A- : absence de biomarqueurs de pathologie Amyloïde, T+ : présence de biomarqueurs de pathologie Tau, T- : absence de biomarqueurs de pathologie Tau, N+ : présence de biomarqueurs de neurodégénérescence, N- : absence de biomarqueurs de neurodégénérescence*

# A propos de ces critères diagnostiques

Grøntvedt et al. ont évalué ces critères :

- ▶ Ils ont étudié **36 patients MA** et **25 individus avec un trouble cognitif léger amnésique (MCIa)**
- ▶ **Les patients diagnostiqués MA**
  - ▶ 26 étaient A+T+N+, 7 A+T- N-, 2 A-T+N+ et 1 A-T-N+
  - ▶ après 6 ans de suivi, ils étaient toujours classés de la même façon
- ▶ **Les patients MCIa**
  - ▶ 21 des 25 sujets à l'entrée de l'étude A+T+N+ ont développé une MA,
  - ▶ 2 n'ont pas évolué,
  - ▶ 1 a développé une dégénérescence frontotemporale (FTD)
  - ▶ 1 une DCL

# SNAP

## Non-Alzheimer pathology in the elderly....purs ou impurs

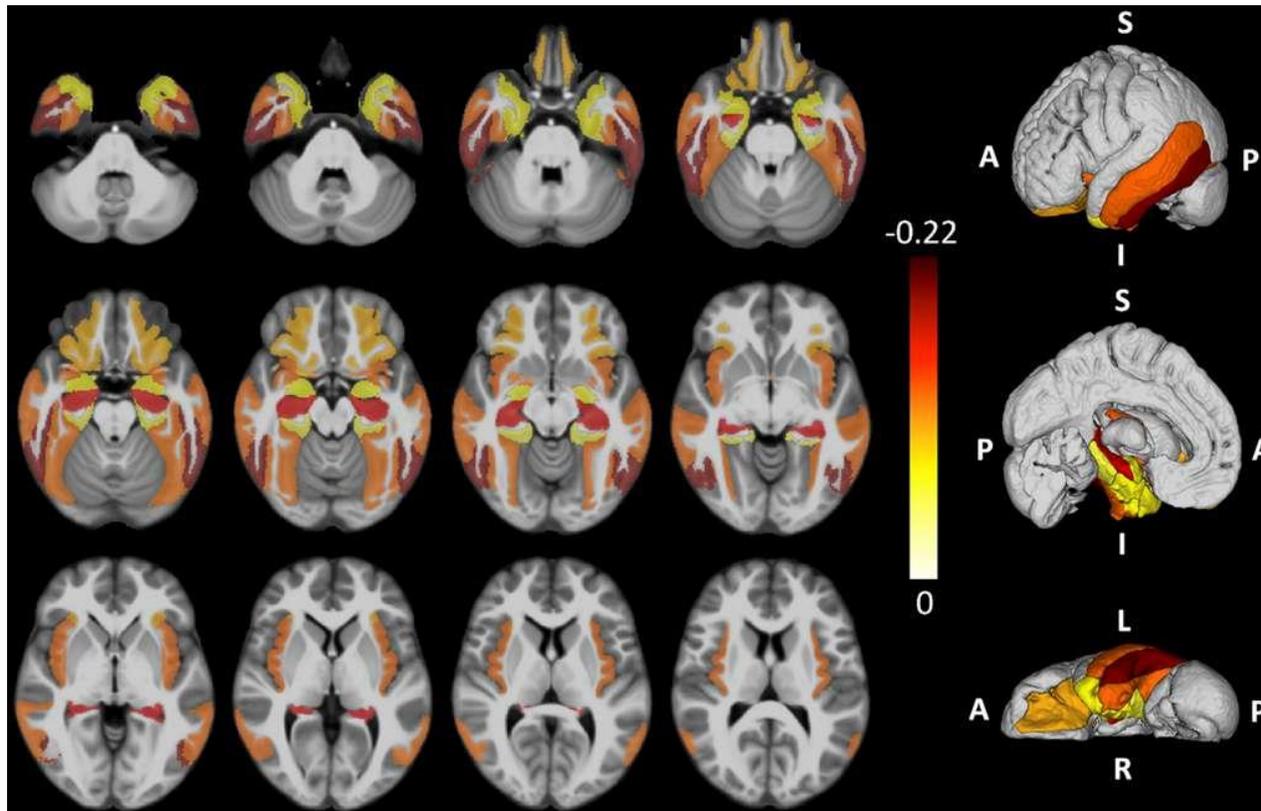
- ▶ Les études récentes montrent que 20 à 40 % des patients dans les consultations mémoires ont une atrophie du lobe médio-temporal et un statut A-T-N- (Philip Scheltens EAN PARIS 2020)
- ▶ Présence de signes de neurodégénérescence sans accumulation amyloïde majeure, alors que certains seront pourtant amyloïde positif dans le futur
- ▶ L'évolution est très variable et peut être très lente
- ▶ Les maladies en cause sont extrêmement variées : lésions vasculaires, maladies associées (DCL, FTD, DCB), « *primary age-related tauopathy* » (PART), LATE, maladie à grains argyrophiles !

# LATE

## Résultat d'une méta-étude internationale publiée le 30 avril 2019 dans la revue *Brain*

- ▶ 25% des personnes âgées de plus de 85 ans
- ▶ Présentation similaire à une MA moins rapide
- ▶ Marqueurs amyloïde et Tau normaux
- ▶ Atrophie hippocampique marquée sur l'IRM

La démence de type LATE s'étend d'abord aux amygdales, puis l'hippocampe et enfin, au gyrus frontal moyen



# PART

## Tauopathie primaire liée à l'âge

- ▶ Pathologie couramment observée dans le cerveau des personnes âgées
- ▶ Présence d'enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) qui sont indiscernables de ceux de la maladie d'Alzheimer (MA), en l'absence de plaques amyloïdes ( $A\beta$ )
- ▶ Critères neuro pathologiques de MA non remplis
- ▶ Tableaux cliniques :
  - ▶ Troubles cognitifs mineurs
  - ▶ Parfois tableau d'amnésie plus marqué
  - ▶ Rarement de déficience profonde

# Un diagnostic précis pour une prise en charge précoce mais aussi préventive

- ▶ Ce sont les mesures d'hygiène de vie, le plus tôt possible dans la vie, dès l'adulte jeune
- ▶ Contrôle des facteurs de risque vasculaire, hypertension artérielle et diabète
- ▶ Hygiène alimentaire, inspirée du régime méditerranéen
- ▶ Activité physique régulière
- ▶ Développement avec l'ARS par l'ICM d'une application de repérage de troubles cognitifs accessible sur smartphone  
auto évaluation au moyen de questionnaires et de tests validés.

# Un diagnostic précis pour une prise en charge multidirectionnelle et personnalisée

- ▶ Personnaliser la prise en charge en fonction de la présentations de la maladie avec des interventions multimodales
- ▶ Incitation à poursuivre les activités habituelles
- ▶ Maintien d'une vie sociale fondée sur l'interaction et les rencontres
- ▶ Dispositions médico-sociales, de l'accueil ponctuel de jour à l'hébergement permanent en institution : pour les patients, mais aussi pour aider et soulager les aidants

*L. Garand et al. ont retrouvé des niveaux élevés de stress et de dépression chez les aidants de 27 patients MCI diagnostiqués moins de 6 mois avant le début de l'étude*

# Interventions pharmacologiques

- ▶ **Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les anti-glutamates (antagonistes des récepteurs NMDA)**

21 octobre 2016

« Une efficacité au mieux modeste des médicaments de la maladie d'Alzheimer associée à leur mauvaise tolérance, la nécessité d'une prise en charge globale des patients et des aidants intégrant des approches non médicamenteuses : la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé estime que l'intérêt médical de ces médicaments est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. La HAS publiera dans les prochains mois un guide relatif au parcours de soins des patients concernés. »

▶ **Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer type Dementia.**

Fink HA, et al. Ann Intern Med. 2020;172(10):656-68

les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAC) et les antiglutamates 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.

Pour La Poste, contribuer à protéger  
l'environnement, c'est logique.

ecolOgic

# Le Journal du Dimanche

**Alzheimer:  
les recherches  
qui donnent  
de l'espoir**



**MÉDECINE**  
Les dernières avancées de la science contre la maladie expliquées par le grand neurologue Bruno Dubois

**TRAITEMENTS**  
Les clés de ces nouveaux progrès: un médicament prometteur, le renforcement de la prévention, des diagnostics plus précoces

Page 214

**Pourquoi les Français ne sont pas près de gagner le Tour**



Pages 32-33

**MANUEL VALLS**  
« Il faut lutter contre tous les séparatismes »

Page 34

**SUSAN SARANDON**  
Sa vie, ses rôles, ses combats



Plaisirs pages 37 à 43

Merci pour votre attention

