

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 6 septembre 2016

Hôpital cantonal de Genève

Diagnostic précoce de la démence : utile ou futile ?

Prof. Giovanni Frisoni



Giovanni Frisoni nous vient de Brescia...actuellement, il dépend de la psychiatrie et dirige le laboratoire de « neuroimagerie de l'âge avancé » ; c'est lui qui est actuellement responsable de la consultation de la Mémoire...

Pour exemple...Mr F.B. a 57 ans...il présente des troubles mnésiques suite à un surmenage professionnel. Il a d'abord été boulanger puis policier à Sion depuis 22 ans. Toujours très stable d'humeur et de caractère. Il prend de l'Aspirine Cardio, du Crestor et de l'Aprovel, pour mieux contrôler ses facteurs de risque cardiovasculaires.

Il se sent confus, ralenti, moins performant, avec des oublis occasionnels...il a dû arrêter son travail pendant 1 semaine.

Le bilan neuro-psy est difficile à interpréter...Une anxiété majeure parasite la réalisation des tests...Le dessin du cube est moyennement bien exécuté...

L'IRM cérébrale montre une atrophie corticale.

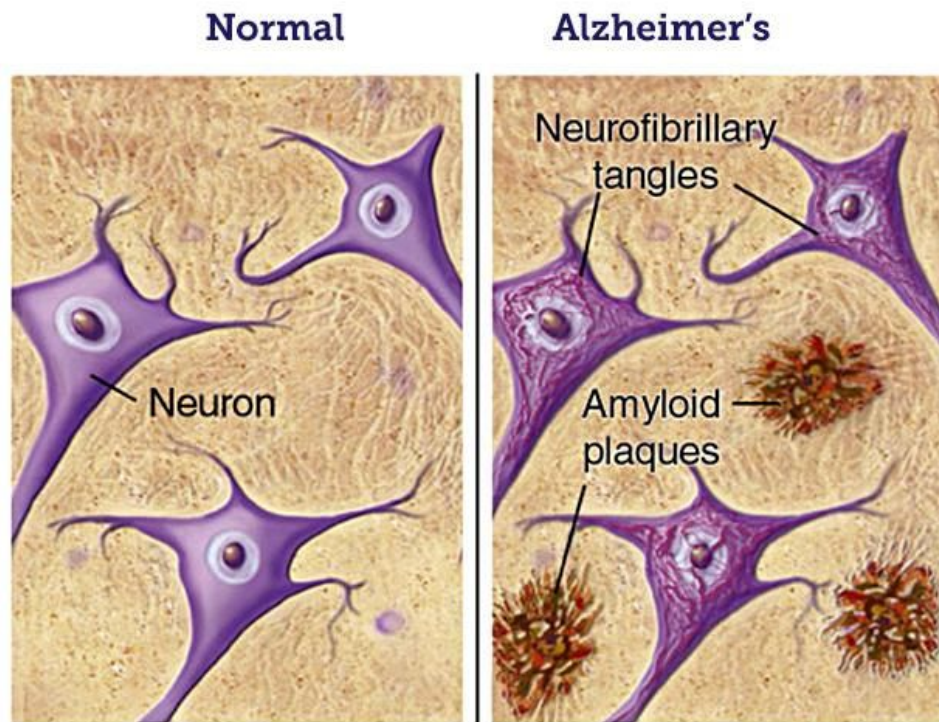
On considère qu'il s'agit d'un burn-out professionnel.

On peut comprendre cette situation par un stress, engendrant une anxiété, engendrant un déficit cognitif et une perte de confiance avec, comme résultat final, une inefficacité au travail et un état de « burn-out »...mais on pourrait aussi analyser la situation autrement en considérant qu'il y a d'abord un déficit cognitif engendrant une anxiété et une perte de confiance, engendrant une baisse de la performance professionnelle conduisant à un état de stress ayant un effet rétroactif sur la perte de confiance qui s'en trouve majorée.

La Maladie d'Alzheimer (MA) n'est pas rare avant 65 ans...(Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature, Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013; 9: 88–95. Renata Teles Vieira)...dans cette méta-analyse elle se situe entre 7-45% avant 65 ans...

La signature de la MA ce sont d'une part, des noyaux neurofibrillaires dans les neurones constitués par de la protéine Tau phosphorylée...et d'autre part des plaques amyloïdes à l'extérieur des neurones (bêta-amyloïde)...

Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain



© 2000 by BrightFocus Foundation



La phase de démence dans la MA est précédée d'une phase plus courte (quelques années) de déficit cognitif léger (MCI= Mild Cognitiv Impairment) qui elle-même est précédée d'une longue phase asymptomatique.

Si, dans la démence, il y a perte cognitive et perte d'autonomie psychique, dans la phase de MCI il y a seulement une perte cognitive sans perte d'autonomie, et dans la phase asymptomatique il n'y a ni l'un ni l'autre...

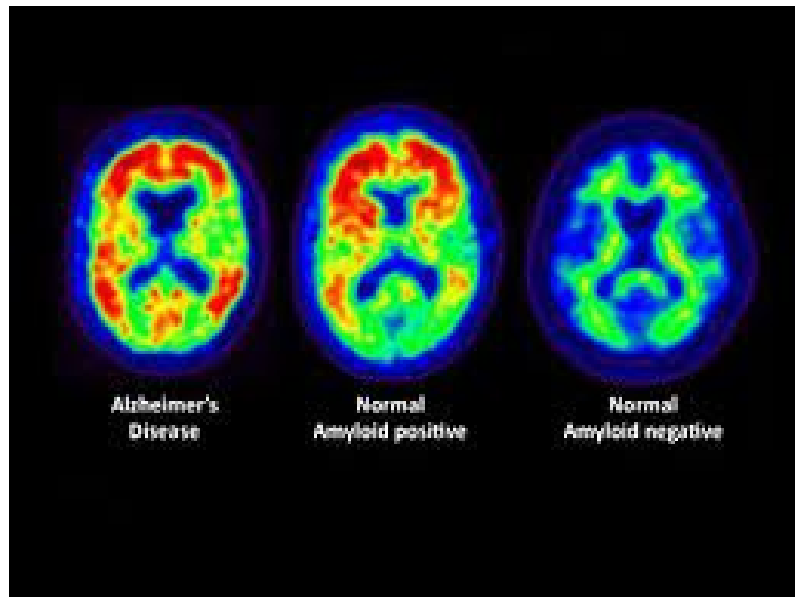
La phase de MCI a une durée de +/- 5 ans dans la MA...mais elle n'est pas toujours le signe d'une MA...il peut s'agir de vieillissement « normal », d'un état de dépression ou de « stress ».

La démence dans la MA a une durée estimée à une 15aine d'années...il faut la différencier de la démence à corps de Levy, et de la démence fronto temporale...

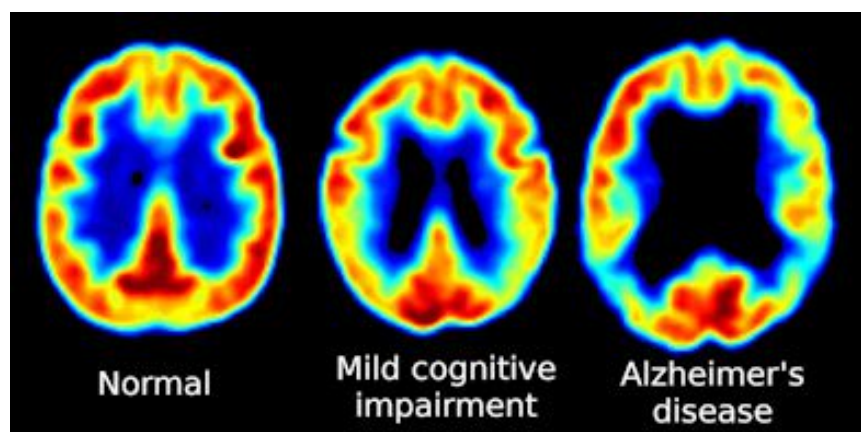
Dans la démence liée à la MA, pour poser le diagnostic, c'est la clinique qui prédomine... les biomarqueurs sont moins importants...

Dans le MCI, ce sont les bio marqueurs les plus importants et la clinique qui passe en second...

Pour ce qui est de l'analyse des changements biologiques (c'est-à-dire des biomarqueurs), nous avons à disposition actuellement pour ce qui est de l'identification de la protéine bêta amyloïde...le PET amyloïde (après injection intraveineuse, l'agent radioactif Amyvid se lie à la β -amyloïde dans le cerveau, et permet l'évaluation de la densité de la plaque amyloïde β neuritique, c'est-à-dire à l'extrémité des neurones) et le dosage de cette protéine dans le LCR (liquide céphalo rachidien).

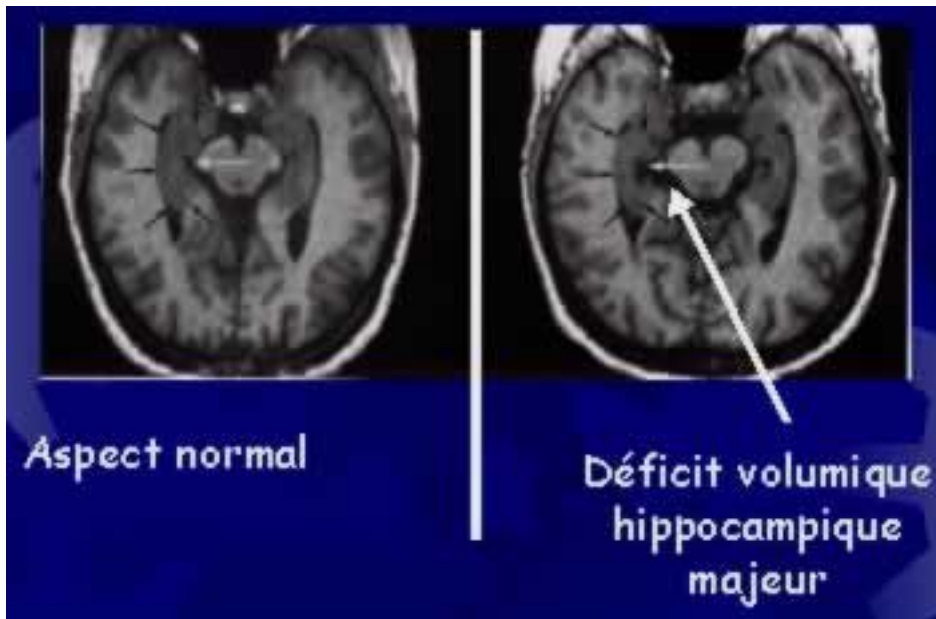


Pour ce qui est de la protéine Tau phosphorylée et la perte synaptique associée nous avons le PET FDG...



FDG-PET images show reduced glucose metabolism in temporal and parietal regions in patients with MCI and Alzheimer's disease. Images courtesy of Suzanne Baker, PhD; William Jagust, MD; and Susan Landau, PhD.

On peut aussi identifier une atrophie de l'hippocampe à l'IRM...caractéristique de la MA.



...le patient présenté au début a donc eu un PET FDG montrant des régions hypométaboliques pariétales bilatérales et un peu frontales...

La PL (ponction lombaire) a permis de mettre en évidence une protéine AB42 (bêta amyloïde) abaissée ainsi qu'une protéine Tau augmentée...signant ainsi une MA.

De nombreux papiers ont montré la justesse d'un diagnostic précoce grâce aux biomarqueurs (Biomarker-based prediction of progression in MCI: Comparison of AD signature and hippocampal volume with spinal fluid amyloid- β and tau
Bradford C. Dickerson, *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 55...et...Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Vos SJ, Brain.* 2015 May;138(Pt 5):1327-38.).

...donc le patient en question a été mis sous Donepezil d'abord à la dose de 5 mg/j puis à 10mg/j....

Est-ce utile... ?

Oui affirme Frisoni...les inhibiteurs de la cholinestérase ralentissent la perte...on gagne 1 an...

Cf :New drugs for Alzheimer's disease and other dementias. Bullock R, *Br J Psychiatry.* 2002 Feb;180:135-9.

Pourquoi donc autant de scepticisme de notre part se demande Frisoni ?

Parce que nous ne pouvons pas mesurer ce que nous faisons avec des biomarqueurs comme pour le LDL cholestérol p.ex. lorsque nous donnons des statines...

Selon lui (et la littérature) les scores MMS, ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assesment Score), et autres sont meilleurs chez les patients traités que ceux non traités...

En 2015, on nous disait qu'1/3 des patients ne répondait pas au traitement, qu'1/3 était stabilisé et qu'1/3 était amélioré, mais que l'effet des médicaments ne durait qu'1 an et qu'ensuite le décours naturel de la maladie reprenait...on nous ne le redis pas clairement aujourd'hui...mais je crains que ce ne soit toujours vrai...(ndlr)

Actuellement, à la consultation de la mémoire à Genève...1/4 des patients ont entre 55 et 65 ans...3/4 ont soit un MCI (1/4) ou une inquiétude seule et pas de démence (2/4)...29.1% par contre présentent une démence.

On s'attend pour le futur à de nouveaux biomarqueurs avec de nouvelles imageries...

Le traitement du futur s'annonce être un anticorps monoclonal contre la bêta amyloïde (Aducanumab) produit en Suisse par Neurimmune à Schlieren...

L'article vient de paraître dans Nature : The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease, Jeff Sevigny, Nature 537, 50–56 (01 September 2016)...en montrant un arrêt de la progression de la maladie...

On nous encourage donc à surmonter notre scepticisme et à prescrire des anticholinestérases lors de MA confirmée...

Ça c'est la dernière image du colloque qui nous laisse perplexe...et qui nécessite quelques explications...



En fait il s'agit d'une BD de Tom Batiuk sur la plongée dans la démence de Lucy Mc Kenzie...et c'est Lucy (je pense...) qui dit qu'il est difficile de savoir où elle s'arrête...et où la maladie commence...

Si je pense au policier de Sion qui a fait son burn-out à 57 ans, et à qui on annonce qu'il a une MA...j'imagine que ce n'est pas simple non plus de planifier l'avenir...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch