

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 15 Juin 2021

Quelles avancées pour les démences du sujet âgé ?

Pr G. Gold

Francfort, 1901: Auguste Deter, 51 ans, est admise à l'hôpital de Francfort et décède peu après. Durant son séjour elle montre des troubles de la mémoire et de l'orientation. Le Dr A. Alzheimer observe des plaques amyloïdes et des lésions neurofibrillaires dans son cerveau.

Depuis 1900, il y a une franche augmentation des nonagénaires (650 vs 47 000 en 2000). La prévalence de la démence augmente considérablement avec l'âge, et le nombre de personnes âgées augmente de plus en plus (2020).

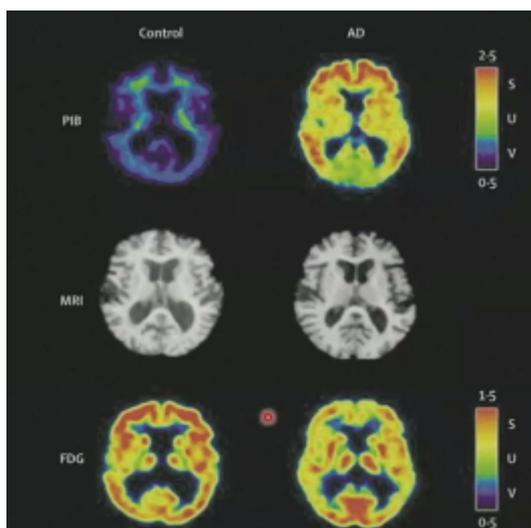
Les démences les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy et les démences vasculaires.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer se pose sur les symptômes et signes cliniques, l'évaluation neuropsychologique et l'imagerie cérébrale.

Les premiers symptômes correspondent à une perte neuronale de 50%. L'idéal serait de faire un diagnostic précoce, avant la perte neuronale.

A la recherche d'un diagnostic précoce, on s'est penché sur diverses possibilités:

- Symptômes précoces: définition des troubles cognitifs légers
 - Plainte mnésique avec déficit par rapport à la norme pour l'âge
 - Activités de la vie quotidienne et fonctions cognitives dans la norme
 - Pas de démence
 - Moins de la moitié des personnes avec des TCL vont développer une démence → peu précis, pas efficace.
- Imagerie: rechercher une atrophie du cerveau par rapport à un sujet sain, mauvaise sensibilité (Sn) et spécificité (Sp).
- Analyse métabolique (FDG-PET): Pas très significatif..
- Marqueurs:



Le Pittsburgh compound B (PIB) de 2005 marque in vivo la présence d'amyloïde dans le cerveau, la différence est très claire avec un cas contrôle. Seulement, la sensibilité et la spécificité diminuent avec l'âge.

Première détection en 1987 de la protéine tau dans le LCR. En combinaison avec les taux de β -amyloïde, on atteint de une bonne Sn(89%) et Sp(87%).

On peut poser un diagnostic d'alzheimer chez quelqu'un avec des symptômes légers, en combinant Tau dans le LCR, l'imagerie au PIB et les symptômes.

NB: Plus y'a de protéine tau, plus il y a de symptômes.

Les marqueurs plasmatiques - 2019-2021

Une étude de 2020 trouve une corrélation entre les PET-CT tau positifs et la quantité de Tau dans le plasma, avec une bonne Sn/Sp.

- Une étude neuropathologique montre que l'on peut déterminer l'évolution selon le taux plasmatique de Tau 181. Mais il reste des zones grises, où certaines personnes avec des TCL ont les mêmes taux que ceux atteints d'Alzheimer.

Cette analyse du plasma va changer comment l'on fait le diagnostic, qui pourrait bientôt être fait en cabinet avec une simple prise de sang.

Prévention

L'étude CFAS en Angleterre recense les cas de démence en 1991 et fait une estimation du nombre de cas en 2011. Le recensement de 2011 lui, montre bien moins de cas que ce qui était estimé! (à peu près égal au nombre de 1991).

En Suède, à Rotterdam ainsi qu'à Framingham, on fait la même constatation, avec une diminution de 20% du nombre de cas de démence par rapport au taux estimé.

Facteurs de risques modifiables - 13 points

- Chez l'adulte jeune (<45 ans): Une éducation pauvre augmente le risque
- A l'âge moyen (45-65 ans): perte d'audition, trauma crânien, hypertension, consommation d'alcool et obésité > 30 d'IMC.
- Chez l'adulte âgé: Tabac, dépression, isolement social, diabète et pollution de l'air.

Si on cumule ces facteurs, on pourrait réduire de 40% le taux de démence théorique.

Nouveau Traitements

Cela prend en moyenne 13 ans pour développer et mettre sur le marché un traitement destiné à une pathologie du cerveau.

Lutte contre les lésions neurofibrillaires: immunisation passive avec des anticorps anti-tau. Les études sont en cours. L'espoir est grand puisque la quantité de tau corrèle aux symptômes.

Lutte contre les lésions amyloïdes: aussi immunisation passive avec administration d'anticorps anti-amyloïde, c'est l'aducanumab.

Aducanumab

En 2016 les investigateurs avaient commencé une étude sur ce médicament. Celle-ci est suspendue par une analyse de futilité, mais des données supplémentaires sur le traitement à haute dose finissent par relancer l'intérêt.

On remarque chez les patients hautes doses une différence significative entre l'état cognitif au début de l'étude et la fin de l'étude comparé au placebo. Les scores cognitifs montrent les améliorations suivantes: 22% pour le CDR-SB, 18% au MMSE et 40% pour l'ADCS-ADL.

Effets secondaires: 2% des patients ont des effets secondaires. On retrouve principalement des oedèmes cérébraux, des microsaignements et la sidérose.

Approbation de la FDA le 7 juin 2021

Filière rapide: maladie importante en santé publique, sans traitement actuel. L'autorisation par filière rapide est limitée dans le temps et doit prouver son effet clinique par une nouvelle étude randomisée contrôlée.

Certaines inquiétudes existent:

- Pour les payeurs, quel est le prix?
- Une task force scientifique s'est prononcée contre le médicament.

Il est important de garder à l'esprit certaines choses:

- Les études sont sur des patients avec des TCL ou des démences débutantes.
- La FDA considère que l'aducanumab n'a pas fait la preuve de son efficacité mais a prouvé son potentiel.
- Certains effets secondaires sont non négligeables, le suivi doit être attentif.
- Le médicament n'est pas encore approuvé chez nous...

Commentaire: L'étude et le développement du médicament s'est aussi fait à Genève dans le centre de la mémoire. Il semblerait qu'un buyer's club se mette en place, afin d'importer le médicament, plutôt au sein d'une étude... Les patients intéressés sont invités à contacter le centre de la mémoire des HUG.

Le professeur Gold part à la retraite dans quelques mois et nous remercie (soignants, étudiants, patients) pour tous les enseignements reçus. On lui souhaite une belle retraite!

