

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 13 Juin 2023

## **Alzheimer en 2023: Mesures diagnostiques**

*Dr Aurélien Lathuilière, Neurologie*

Pour la prévalence de la démence, la règle générale est que le pourcentage de personnes touchées double tous les 5ans à partir de 60 ans: 1% à 60 ans, 2% à 65, 4% à 70...

Avec le vieillissement de la population, la portion démente va doubler en 2050.

La démence est d'origine neurodégénérative dans 70 à 80% des cas, dont la plupart sont dûs à l'alzheimer (62%), suivi de la maladie à corps de Lewy et Parkinson (5%).

La classification actuelle de ces maladies est basée sur la neuropathologie, soit le type de dépôt s'accumulant dans le cerveau:  $\beta$ -amyloïde et tau dans l'alzheimer, alpha-synucléine dans la maladie à corps de lewy et le parkinson, ...

Dans l'alzheimer, ce processus s'accompagne de neuroinflammation, perte de synapses et de neurodégénérescence.

C'est un processus très lent, qui est détectable à travers les biomarqueurs déjà 15 ans avant les premiers symptômes.

### Evolution de critères diagnostiques

En 1984, un alzheimer probable était purement clinique: syndrome démentiel avec au moins deux fonctions cognitives touchées, dont la mémoire.

Les éléments biologiques entrent dans le diagnostic en 2007, avec syndrome amnésique, biomarqueur et phase pré-démentielle.

Les critères de 2011 reconnaissent l'existence d'une phase pré-clinique.

Depuis 2018, le diagnostic est défini par:

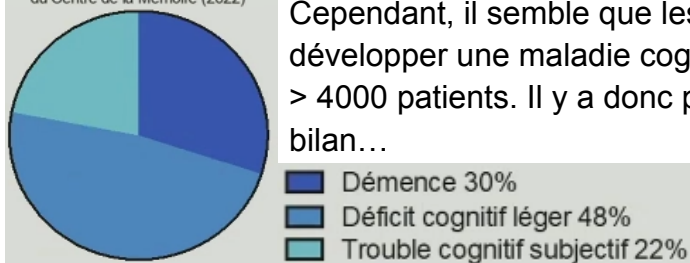
- Syndrome cognitif: à travers le bilan neuropsychologique, classification entre: sans déficit, pré-démence et démence.
- Profil biologique: les différents examens classent chaque facteur ATN entre + ou - → A = Amyloïde  $\beta$ , T = tau, N = Neurodégénérescence, avec 5 combinaisons possibles.

### Bilan cognitif

Référer au centre de la mémoire

- Lors d'une suspicion de déclin cognitif: mémoire des faits récents, langage-manque de mot, changement de comportement, désorientation...
- Lorsque les patients ou leurs proches sont inquiets... Une majorité des consultations sont des personnes en début de maladie, mais 22% n'ont qu'un trouble subjectif.

Diagnostic syndromique des patients du Centre de la Mémoire (2022)



Cependant, il semble que les patients inquiets soient plus à risque de développer une maladie cognitive... comme le démontre cette méta-analyse sur > 4000 patients. Il y a donc peut-être des symptômes non détectés durant le bilan...

Les patients peuvent se référer eux-même à travers le formulaire [demande d'évaluation](#), disponible en plusieurs langues. Le contact est également possible par téléphone 022 372 58 00 (lu-ve 8h-17h) ou par email [consultation-memoire@hcuge.ch](mailto:consultation-memoire@hcuge.ch) .

Première visite - médecin ± neuropsychologue (~1h30)

Une anamnèse détaillée et un examen neurologique sont suivis du premier examen cognitif, le status mental, avec un MMSE et de nombreux tests de dépistage (mémoire, langage...)

Examens de première ligne

- IRM cérébrale morphologique: exclure AVC, cancer... et rechercher l'atrophie marquant la neurodégénérescence. Contraste pas nécessaire.
- Bilan neuropsychologique: examens psychométriques ( ~1H30), par un neuropsychologue, qui établit les déficits et leur sévérité, ainsi que les fonctions préservées.....

Un diagnostic syndromique est souvent disponible à ce stade, et parfois étiologique (AVC...). Le cas est discuté au memory board, où il est décidé si une deuxième vague d'examens est nécessaire, et une consultation de restitution de résultats est programmée.

Examens de deuxième ligne

La ponction lombaire est un excellent outil. Elle est bien tolérée et acceptée par les patients, et est remboursée par LaMAL. Elle permet de mesurer l'amyloïdose et le tau dans le LCR.

Une diminution du A $\beta$ 42 et une augmentation du p-tau dans le LCR prédit (Sn 95%, Sp 81%) une démence de type alzheimer.

La diminution du A $\beta$ 42 prédit un PET CT amyloïde positif à >90%, et ce potentiellement avant que cela soit visible au PET CT, ce qui montre bien la précision de l'examen.

Il y a des limites à la ponction lombaire, un défaut de prélèvement peut modifier les biomarqueurs de façon significative...Il faut choisir le bon tube, faire une analyse de laboratoire automatisée et se joindre au programme international de contrôle de qualité...

Les seuils de positivité/négativité de A $\beta$ 42 sont débattus... À Genève, un seuil "local" a été déterminé en se basant sur des résultats d'amyloid-PET CT.

Il existe aussi des profils discordants, soit environ 10% dont le résultat est peu clair, avec par exemple une A $\beta$ 42 normale et une p-tau augmentée...D'où l'intérêt des autres examens.

Le PET-amyloïde utilise un traceur qui se fixe sur les plaques amyloïdes. Il est remboursé depuis 2020 lorsqu'il est effectué après la ponction lombaire. Sn >85% Sp>90%.

Le PET-tau utilise également un traceur. Il est utilisé dans des études mais n'est pas encore remboursé, mais permet de déterminer l'avancée de la maladie et du risque de progression de façon plus précise.

Un effort important est fourni par le centre pour former un consensus sur le diagnostic de démence modérée et de pré-démence, avec le Dr Frisoni en tête: [phase préparatoire](#).

Après la deuxième vague d'examen, l'étiologie est généralement claire. Le cas est discuté au memory board avant de donner les résultats et le plan de traitement au patient et ses proches

## Traitements

### Symptomatiques

- Inhibiteur de l'acétylcholinestérase: p.ex Donépézil
- Mémantine
- Traitement antidépresseur
- Traitement des troubles du comportement

### Les traitement non médicamenteux:

- Groupe mémoire: projet [CareMENS](#) initié par le CHUV
- Soutien psychologique aux patients et aux proches aidants
- Partenariat avec l'[Association Alzheimer Genève](#): un.e infirmier.e et un.e assistant.e sociale offrent soins et accompagnement, soutien dans la demande d'allocation, inscription en EMS et proposent un groupe de soutien aux proches.

Certains essais cliniques de phase 2 et 3 sont ouverts au patient pour des traitements

- Semaglutide: étude EVOKE avec des patients en début de maladie
- BIIB080: injection intrathécale d'un oligonucléotide limitant l'expression de tau (CELIA)

Les anticorps monoclonaux arriveront probablement en Suisse avant la fin 2024, deux molécules ayant été validées aux USA, montrant un ralentissement du déclin cognitif. Le lecanemab a d'ailleurs été présenté il y a peu (cf colloque du [09.05.23](#)).

## Conclusions

- le diagnostic de la maladie d'alzheimer repose sur des critères clinico-biologiques, soutenus par des biomarqueurs
- L'itinéraire diagnostique au centre de la mémoire est structuré et mène le plus souvent à un diagnostic étiologique
- Le but principal est d'arriver à un diagnostic précoce, qui permet des mesures préventives, une adaptation des traitements et une meilleure qualité de vie.

## Questions

Q: Il y a-t-il une possibilité de diagnostic à travers une prise de sang (tau)?

R: Le biomarqueur sanguin est en cours de validation en effet. Pour l'instant, étude sur cohorte uniquement. Dans le futur cela permettra de faire un profil de risque avant la suite.

Q: Autres diagnostics possibles à travers la ponction lombaire?

R: Après l'IRM, l'hydrocéphalie est parfois évoquée et le prélèvement de LCR est adapté, mais c'est une situation rare (~10 par année)

Q: Que se passe-t-il quand le patient quitte le centre de la mémoire?

R: Malheureusement, tous les patients ne peuvent pas être suivis après le diagnostic. Il repose alors sur le médecin traitant d'appliquer le plan de traitement et de faire des MMS annuellement pour suivre l'évolution. Un nouveau RDV est possible en cas d'effet secondaire ou de trouble du comportement.

Q: Élimination de l'alcool?

R: oui, complètement, et les patients comprennent bien: neurodégénération = Eliminer complètement les neurotoxiques.

Q: Recherches en amont sur les facteurs qui augmentent le risque d'alzheimer?

R: Beaucoup des facteurs modifiables sont connus: Activité physique, alimentation, accès à l'éducation, la baisse de l'audition, l'isolement social...(ne pas être un paillason...), et d'autres études sont en cours.

