

ACTUALITÉ · CONGRÈS

6^{ème} «Basler Demenzforum» en 2017

Diagnostic, thérapie et traitements pratiques des maladies démentielles

Le Forum sur la démence à Bâle, qui a eu lieu pour la sixième fois à la mi-novembre 2017, a de nouveau attiré plus de 200 personnes intéressées. L'aperçu scientifique de l'actualité du diagnostic et de la thérapie ainsi que les résultats d'une enquête auprès des médecins généralistes sur la manière d'aborder le thème de la démence ont fourni la base de discussions animées pendant les pauses. Les ateliers avec la participation du «Hirtheater» ont donné lieu à une discussion pratique sur des sujets tels que «le mandat pour cause d'inaptitude» ou «les directives anticipées du patient» dans le contexte d'une maladie neurodégénérative.

Nouveaux aspects diagnostiques de la démence

Au début de sa présentation, le Pr Andreas Monsch, Bâle, a introduit un nouvel aspect conceptuel des troubles de la performance



Pr Dr R.W. Kressig und
Pr Dr A. Monsch

cérébrale. Le terme «déclin cognitif subjectif» (SCD ; Subjective Cognitive Decline) se situe entre «cognitionnement sain» et déficience cognitive légère (MCI ; Mild Cognitive Impairment). Les critères qui doivent impérativement être présents sont

une diminution persistante et subjective des performances cognitives, avec cependant des résultats normaux dans les tests cognitifs standardisés. Des critères supplémentaires (SCD-plus) tels que les biomarqueurs, la génétique ou la confirmation par des proches peuvent affirmer ce stade comme étant la maladie d'Alzheimer pré-clinique (MA). Les biomarqueurs jouent un rôle important dans un modèle de la maladie d'Alzheimer. L'idée sous-jacente est de définir, diagnostiquer et finalement traiter la maladie avant l'apparition des symptômes cliniques. Dans le cabinet du médecin de famille, la recherche de cas avec le BrainCheck (1), qui détecte les troubles de performance cérébrale dans près de 90% des cas, est au premier rang. Si le BrainCheck est positif, le test MoCA (Montreal Cognitive Assessment; www.mocatest.org) est l'outil diagnostique le plus approprié. Dans une étude de standardisation menée à la Memory Clinic de Bâle auprès de 283 personnes en bonne santé cognitive, des valeurs seuils sensibles pour «déficience cognitive» ont pu être

identifiées après avoir pris en compte l'âge, l'éducation et le sexe. Des tableaux présentant les résultats respectifs seront bientôt disponibles sur le site www.mocatest.ch

Le programme BrainCoach

L'inactivité cognitive est un facteur de risque important pour les troubles précoces de la performance cérébrale. C'est là où intervient le programme BrainCoach (www.braincoach-programm.ch) (2, 3). A l'aide de la technique «Motivational Interviewing» du programme BrainCoach, les médecins de famille peuvent encourager les personnes dites «cognitivement ennuyées», c'est-à-dire avec peu de stimulations cognitives dans leur entourage, à créer ou développer leurs réserves cognitives et les inspirer, grâce au «buffet cognitif», à trouver une activité qui leur donne du plaisir. Selon l'orateur, le facteur décisif est que la nouvelle activité soit intrinsèquement motivée du point de vue du patient et non pas uniquement de l'extérieur.

Actualités de la thérapie

Suite aux résultats prometteurs de l'étude de phase II sur l'inhibiteur des récepteurs 5-HT₆ par voie orale (Axovant), le Pr Dr Reto W. Kressig, de Bâle, avait prévu de présenter des résultats positifs de phase III dans la maladie d'Alzheimer. Malheureusement, cette étude a été interrompue en raison d'un manque d'efficacité du traitement, comme cela était survenu pour deux autres études qui testaient des molécules similaires. Par conséquent, le schéma déjà

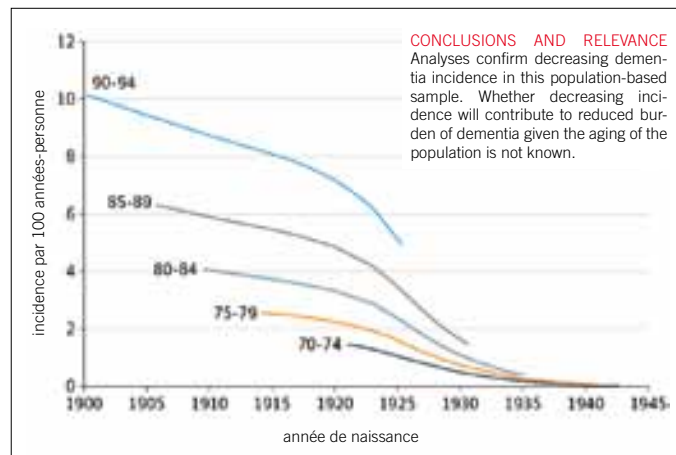


Fig. 1: La Einstein Aging Study montre la diminution de l'incidence de la démence dans différents groupes d'âge (adapté de réf. 9).

connu pour le traitement symptomatique, qui a permis d'acquérir de plus en plus d'expérience en Suisse entre-temps, reste inchangé. « Tirez le meilleur parti de ces options médicamenteuses, cela en vaut la peine », a souligné le conférencier.

La recherche thérapeutique actuelle se concentre sur l'identification de la maladie d'Alzheimer préclinique afin de pouvoir exploiter les options thérapeutiques à ce stade précoce. La plupart des traitements modificateurs de la maladie ciblent l'amyloïde, mais des médicaments associés à la protéine tau et d'autres sont également à l'étude (4).

Options de traitement non médicamenteux

En raison du nombre limité de pharmacothérapies, les options de traitement non médicamenteux deviennent encore plus importantes. En tête de liste se trouvent l'activité physique et la musicothérapie. Les techniques d'imagerie ont montré que la danse et le sport peuvent induire la plasticité de l'hippocampe, mais que seule la danse est capable de promouvoir les capacités d'équilibre (5).

L'étude FINGER (6) a montré que des interventions différentes, en comparaison avec les conseils de santé réguliers, peuvent améliorer ou préserver de façon mesurable les fonctions cognitives des sujets à haut risque. On estime que le traitement efficace en particulier des facteurs de risque vasculaire explique que la prévalence de la démence soit restée stable depuis la fin des années 1980 et que le taux de mortalité chez les patients atteints de démence soit en décroissance (7). La diminution de l'incidence est plus nette pour les hommes que pour les femmes (8). La diminution de l'incidence de la démence dans différents groupes d'âge a également été présentée de façon impressionnante dans une étude longitudinale des Etats-Unis (fig. 1) (9).

Enquête suisse auprès des médecins généralistes sur la démence

Dans le contexte de la stratégie nationale sur les démences, une enquête soutenue par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et



PD Dr K. Bally und
Dr S. Giezendanner

le Forum Alzheimer, a été menée auprès des membres de l'association professionnelle des médecins de famille et de l'enfance suisses (MFE) et a montré qu'un collectif représentatif de médecins généralistes détecte les troubles de la performance cérébrale et les traite à temps. 21 %

des médecins sollicités ont participé, ce qui explique que ce collectif soit représentatif. Le **PD Dr Klaus Bally** et la **Dr Stéphanie Giezendanner**, Bâle, ont présenté les résultats de cette étude pour la première fois au Forum de Bâle sur la démence. Les données seront publiées prochainement.

Neuroimagerie: Perspectives sur l'évolution des maladies démencielles

De nombreuses maladies neurodégénératives sont causées par l'accumulation pathologique de certaines protéines du système nerveux central et en particulier du cerveau, ce qui est également le cas dans la maladie d'Alzheimer. L'utilisation de la neuroimagerie

permet actuellement de visualiser des agrégations de protéine tau ou de protéine bêta-amyloïde. Deux caractéristiques pathologiques typiques de la MA s'observent: d'une part l'accumulation extracellulaire de la protéine bêta-amyloïde sous forme de plaques que l'on peut détecter des décennies avant la première apparition de symptômes; d'autre part l'accumulation intracellulaire pathologique de la protéine tau dans les neurofibrilles qui est en corrélation avec la neurodégénérescence (10). La tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (18F-FDG) en médecine nucléaire sert de biomarqueur, ce qui permet de tirer des conclusions par rapport à l'intégrité synaptique. Le PET-scan peut également montrer la présence de bêta-amyloïde et de plus en plus aussi celle de la protéine tau au moyen de traceurs. En tant que biomarqueur médical non nucléaire l'IRM volumétrique s'est établie et permet de détecter une perte de volume due à la neurodégénérescence (4).



PD Dr P. Unschuld

protéine E4 (APOE4), l'âge, la génétique, les comorbidités et la réserve cognitive. Un modèle hypothétique prévoit un classement du décours de la maladie en 4 stades de risque: 1° sain; 2° préclinique (cognitivement normal, biomarqueurs pathologiques); 3° prodrome: cognitivement limité, mais capable de faire face à la routine quotidienne (MCI; biomarqueurs positifs) et 4° tableau clinique complet de la MA (11). Ces méthodes diagnostiques sont de plus en plus utilisées dans la pratique quotidienne, explique le **PD Dr Paul G. Unschuld, Zurich**.

Les biomarqueurs sont utilisés non seulement dans le diagnostic, mais aussi pour saisir l'effet de nouvelles thérapies, p.ex. celui de la réduction des plaques de bêta-amyloïde par des traitements aux anticorps (12). On a observé que la colocalisation des bêta-amyloïdes avec du fer, représentée dans l'IRM au moyen de la technique QSM (Quantitative Susceptibility Mapping), était associée avec la présence d'un syndrome MCI (13). Il peut y avoir un lien entre l'augmentation des dépôts de fer dans le cerveau et la progression de la maladie (14).

Un regard vers l'avenir révèle d'autres techniques par lesquelles les processus pertinents peuvent être mappés: Certaines différences métaboliques entre la matière grise et la matière blanche, qui sont estimées être en relation avec une mémoire épisodique moins puissante, peuvent être détectées au moyen de l'MRSI, l'imagerie par spectroscopie à résonance magnétique (15). La possibilité de corriger certaines perturbations de champ (p.ex. dues à la respiration) en temps réel permettent d'examiner en particulier les sous-champs de l'hippocampe affectés particulièrement tôt par la MA avec une sensibilité et une résolution particulièrement élevées (16).

Enfin et surtout, comme tous les orateurs l'ont souligné, il convient également de mentionner les aspects éthiques de la MA. Quels sont les implications d'un diagnostic par biomarqueurs à l'étape préclinique de la MA pour les patients, leur bien-être personnel et la réaction de leur environnement social (p.ex. stigmatisation)? (17). Ceci s'applique notamment aux études utilisant des protocoles de recherche diagnostique, où les patients recrutés n'ont pas encore de traitements efficaces à disposition.

Le «Hirtheater»: aspects très pratiques des maladies démentielles

Le «Hirtheater», sous la direction de **Franziska Maria von Arb**, a donné l'occasion de discuter des questions pratiques concernant



F.M. von Arb, M.Sc.

«le mandat pour cause d'inaptitude» ou «les directives anticipées du patient». Les différents stades d'une maladie démentielle ont été mis en scène d'une manière excellente par Verena Bosshard, Urs Häusermann et Sandra Moser et ont permis d'aborder des questions médicales, légales et éthiques. Les visiteurs du Forum ont été invités à prendre part à la scène et à la modifier, si nécessaire

afin de trouver des solutions satisfaisantes pour les patients, les proches, les soignants et les médecins. En supposant qu'apprendre avec plaisir soit plus efficace, les connaissances acquises par le «Hirtheater» étaient certainement grandes.

▼ Dr. Ines Böhm

Source : 6^{ème} «Basler Demenzforum», 16.11.2017 à Bâle.

Références:

- Ehrensperger MM et al. BrainCheck – a very brief tool to detect incipient cognitive decline: optimized case-finding combining patient- and informant-based data. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:69.
- Mistridis P et al. Use it or lose it! Cognitive activity as a protective factor for cognitive decline associated with Alzheimer's disease. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14407.
- Thomann A et al. Hirnleistungsstörungen. BrainCheck und BrainCoach in der Hausarztpraxis. *HausarztPraxis* 2017;2:8-12
- Cummings et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimer Dementia* 2017;3:367-84
- Rehfeld K et al. Dancing or Fitness Sport? The Effects of Two Training Programs on Hippocampal Plasticity and Balance Abilities in Healthy Seniors. *Front. Hum. Neurosci* 2017;11:305
- Ngandu T et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial *Lancet* 2015;385:2255-63
- Qui c et al. *Neurology* 2013;80:1888-94; Matthews FE et al. *Nat Commun* 2016;7:11398
- Matthews FE et al. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun* 2016;7:11398
- Derby CA et al. Trends in Dementia Incidence in a Birth Cohort Analysis of the Einstein Aging Study. *JAMA Neurol* 2017;74:1345-1351
- Villemagne et al. u imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol* 2015;14:114-24
- Dubois B. Preclinical Alzheimer's disease Definition natural history and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016;12:292-323
- Sevigny J et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-56
- van Bergen JMG et al. Colocalization of cerebral iron with Amyloid beta in Mild Cognitive Impairment. *Sci Rep* 2016;6:35514
- Ayton S et al. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline. *Brain*. 2017;140:2112-2119
- Karlavich J. Addressing the ethical, policy, and social challenges of preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:1487-93