
UNITÉS DE SOINS, D'ÉVALUATION ET DE PRISE EN CHARGE ALZHEIMER

LIVRE BLANC

<http://www.uspalz.com/>

Mise à jour 2018



SOMMAIRE

- **La maladie d'Alzheimer au stade prodromal : comment pouvons-nous la diagnostiquer et la prendre en charge ? Devons-nous le faire ?** *J. Delrieu, M. Ceccaldi, S. Epelbaum, A. Gabelle, P. Krolak-Salmon, T. Lebouvier, C. Paquet, B. Vellas, S. Andrieu, J.F. Dartigues, P.J. Ousset, J. Touchon (Toulouse, Marseille, Paris, Montpellier, Lyon, Lille, Bordeaux)* 3
- **Quel est l'état de la recherche thérapeutique au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer ?** *J. Delrieu, P.J. Ousset (Toulouse)* 7
- **Quelle évaluation cognitive et fonctionnelle pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer prodromale ?** *S. Epelbaum (Paris)* 11
- **Comment faciliter le « repérage » de la maladie d'Alzheimer prodromale en soin primaire ?** *P. Krolak-Salmon, S. Oustric (Lyon, Toulouse)* 15
- **Quelle prise en charge non pharmacologique et pharmacologique proposer au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer,** *T. Lebouvier (Lille)* 17
- **Les biomarqueurs biologiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer,** *A. Gabelle, C. Paquet (Montpellier, Paris)* 22

LA MALADIE D'ALZHEIMER AU STADE PRODROMAL : COMMENT POUVONS-NOUS LA DIAGNOSTIQUER ET LA PRENDRE EN CHARGE ? DEVONS-NOUS LE FAIRE ?

J. DELRIEU¹, M. CECCALDI², S. EPELBAUM³, A. GABELLE⁴, P. KROLAK-SALMON⁵,
T. LÉBOUVIER⁶, C. PAQUET⁷, B. VELLAS¹, S. ANDRIEU⁸, J.F. DARTIGUES⁹, P.J. OUSSET¹⁰,
J. TOUCHON

1. Centre mémoire de recherches et de ressource de Toulouse; 2. Centre mémoire de recherches et de ressource de Marseille; 3. Centre des maladies cognitives et comportementales, groupe hospitalier de La Pitié-Salpêtrière; 4. Centre mémoire de recherches et de ressource de Montpellier; 5. Centre mémoire, de recherche et de ressource de Lyon; 6. Centre mémoire de recherches et de ressource de Lille; 7. Centre mémoire de recherches et de ressource Paris Nord Île-de-France; 8. Faculté de médecine Toulouse- Unité 1027, Toulouse, France; 9. Unité INSERM 593, Université de Bordeaux II, Bordeaux, France; 10. Gérontopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse; 11. University of Montpellier 1, Montpellier, France
Correspondance: delrieu.j@chu-toulouse.fr

Contexte

Au cours de la dernière décennie, des progrès significatifs ont été réalisés sur la plan diagnostique dans la maladie d'Alzheimer (MA) notamment avec l'apparition des biomarqueurs. Nous disposons actuellement des outils nous permettant de faire un diagnostic de MA à un stade pré-démontiel. Cependant, l'absence d'un guide pratique diagnostique pour la MA à un stade prodromal et la multiplicité des critères diagnostiques qui ont été révisés à de nombreuses reprises depuis 2007 rend encore les pratiques hétérogènes et le diagnostic trop tardif (1-4). Les essais thérapeutiques actuels, à la lumière des échecs répétitifs au cours des 10 dernières années, ont mis en lumière la nécessité d'une intervention à un stade précoce de la MA et un diagnostic précis basée sur l'utilisation des biomarqueurs (5-7). Le but de ce travail est de fournir des outils permettant un diagnostic plus précoce dans l'attente de l'arrivée de nouveaux traitements médicamenteux « disease modifying » dans quelques années.

Définition de la maladie d'Alzheimer prodromale

On distingue des critères d'IWG (International Working Group) de MA prodromale et les critères du NIA (National Institute of Aging) de MCI due to AD (trouble cognitif léger en lien avec une MA).

Les critères de MA prodromale sont les suivants (2): 1) Nécessité d'un trouble de la mémoire épisodique d'allure hippocampique, et 2) une préservation relative de l'autonomie, et 3) la positivité d'un biomarqueur

diagnostique (biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien ou imagerie amyloïde).

Les critères de MCI due to AD sont les suivants (4) : 1) la nécessité d'un diagnostic de MCI (présence d'une plainte cognitive, d'un déficit cognitif objectif, la préservation relative de l'autonomie, et l'absence de syndrome démentiel), et 2) la positivité d'un biomarqueur physiopathologique et/ou de neurodégénérescence permettant de réaliser un diagnostic de probabilité indéterminée, intermédiaire ou très élevée.

Ces critères diagnostiques partagent donc la nécessité pour le diagnostic de MA prodromale de la mise en évidence d'un trouble cognitif objectif, de la préservation relative de l'autonomie, de l'absence de syndrome démentiel, et la positivité d'un biomarqueur de la MA.

Comment diagnostiquer une maladie d'Alzheimer au stade prodromal ?

Apport des outils cliniques

Le bilan neuropsychologique

La première étape de l'évaluation cognitive est la caractérisation de la plainte cognitive du patient. Cette dernière peut être réalisée de manière subjective sans utiliser une échelle de plainte cognitive et notamment mnésique mais en accordant un soin particulier à la mise en relation de la plainte du patient et de son entourage. La consultation « Mémoire » de première intention doit pouvoir permettre l'évaluation de l'ensemble des domaines cognitifs. Le score MMSE (8) et l'épreuve des 5 mots (9) peuvent être

utilisés dans ce contexte. Une évaluation fonctionnelle de l'autonomie est également à réaliser pour l'élaboration d'une première hypothèse diagnostique syndromique (plainte cognitive isolée, MCI ou trouble neurocognitif mineur, syndrome démentiel ou trouble neurocognitif majeur)

Dans l'hypothèse d'un MCI ou d'un trouble neurocognitif mineur, une évaluation cognitive approfondie devra être réalisée de manière systématique. Le diagnostic de MA prodromale nécessite la mise en évidence d'un trouble cognitif objectif, l'évaluation cognitive devra donc évaluer l'ensemble des domaines cognitifs. Concernant l'évaluation de la mémoire, nous préconisons l'utilisation d'un test de mémoire antérograde normalisé, en modalité verbale ou visuelle, avec une épreuve de rappel différé ou de reconnaissance différée. L'utilisation d'un test mnésique avec encodage et indicage sémantique permet de caractériser et de discuter l'éventuel profil hippocampique d'un trouble de la mémoire et de gagner en spécificité par rapport au diagnostic potentiel de MA prodromale (10).

Nous proposons de réaliser les tests cognitifs illustrés dans la figure 1 pour le diagnostic de MA prodromale dans le bilan neuropsychologique approfondi.

Figure 1

Evaluation cognitive spécialisée (évaluation de l'ensemble des fonctions cognitives)

Evaluation globale: MMSE (8), MoCA (11).
Mémoire antérograde: nécessité d'un test normalisé avec rappel différé, RL/RI 16 items (12), DMS48 (13), rappel de la figure de Rey (14).
Fonctions exécutives: DSST (15), TMT-A et TMT-B (16), BREF (17), fluences verbales catégorielles et formelles en 2 minutes (18), copie de la figure de Rey (14).
Fonctions instrumentales: DO80 (19), fluences verbales catégorielles et formelles en 2 minutes (18), batterie brève des praxies gestuelles (20), copie de la figure de Rey (14).

Il est à noter que certains tests cognitifs apparaissent dans l'évaluation de plusieurs domaines cognitifs. En effet, par exemple, la copie de la Rey permet l'évaluation de la planification mais également l'évaluation des capacités visuo-spatiales.

L'évaluation fonctionnelle

Le diagnostic de MA prodromale nécessite la mise en évidence d'une préservation relative de l'autonomie. Une attention particulière doit être portée sur l'imputabilité entre la perte d'autonomie potentielle et les troubles cognitifs mis en évidence lors de l'évaluation neuropsychologique. Il existe actuellement peu de données relatives à l'autonomie et l'utilisation préférentielle de certaines échelles fonctionnelles au stade prodromal de la MA. L'utilisation des échelles cliniques ADL et IADL (21) peut être encouragée, cependant, la littérature scientifique ne préconise aucun cut-off permettant de réaliser un diagnostic binaire entre une perte d'autonomie et une préservation relative de l'autonomie. L'évaluation informelle et subjective du clinicien peut être suffisante dans un contexte de pratique

clinique (figure 2).

De nouvelles échelles plus sensibles à la perte légère d'autonomie comme l'IADL Amsterdam peuvent être utilisées mais ne semblent pas indispensables à la mise en évidence d'une préservation relative de l'autonomie et du diagnostic de MA prodromale (22). Des travaux doivent être menés encore pour préciser des critères opérationnels de perte d'autonomie. Lors de l'évaluation fonctionnelle, une attention doit être portée sur la présence de comorbidités, l'âge, la conduite automobile, les médicaments administrés au patient de manière à graduer et personnaliser les problématiques du patient.

Figure 2

Evaluation fonctionnelle de l'autonomie

Nécessité de la mise en évidence d'une préservation relative de l'autonomie: 1) Par des échelles comme l'ADL ou IADL ou 2) Par l'évaluation subjective du clinicien.

Nécessité de la prise en compte des comorbidités, de l'âge, des médicaments, du comportement, de la conduite automobile, de l'humeur, de troubles du sommeil de manière à personnaliser le plan de soins du patient

Apport des biomarqueurs

Il est utile de considérer 2 types de biomarqueurs : 1) les biomarqueurs diagnostiques dérivés de la physiopathologie présumée de la MA comme les biomarqueurs du LCR et l'imagerie amyloïde et, 2) les biomarqueurs de progression comme l'évaluation de trophicité des structures temporales internes en IRM (Imagerie par résonance Magnétique) ou l'évaluation du métabolisme cérébral avec la TEP-FDG (Tomographie par Emission de Positons).

Dans le cadre de la démarche diagnostique étiologique d'un trouble cognitif objectivée, la réalisation d'une IRM encéphalique est systématique à la fois pour ne pas méconnaître une étiologique curable ou lésionnelle de trouble cognitif mais également dans le but de chercher des arguments indirects en faveur d'une MA. L'utilisation de l'échelle de Scheltens qui vise à évaluer de manière visuelle l'atrophie des structures temporales internes doit être encouragée mais il n'existe pas actuellement de cut-off notamment normalisé en fonction de l'âge permettant de statuer le caractère pathologique du volume des structures temporales internes (23).

L'utilisation des biomarqueurs du LCR est indispensable à la réalisation d'un diagnostic de MA au stade prodromal. L'indisponibilité actuelle en pratique courante d'autres biomarqueurs diagnostiques comme l'imagerie amyloïde ne permet pas d'alternative pour la réalisation du diagnostic de MA prodromale. Cependant, nous ne pouvons considérer son utilisation comme systématique dans le bilan étiologique d'un MCI à l'heure actuelle. En effet, il est important de dissocier 2 situations :

- En cas de disponibilité d'un nouveau traitement <

disease modifying » dans quelques années : l'utilisation des biomarqueurs du LCR pourrait être très large et requise à la mise en place d'un traitement. Son utilisation pourrait être systématique en lien avec l'indication d'un traitement disponible dans un futur proche (par exemple mise en évidence d'un processus amyloïde avant la mise en place d'un traitement par anticorps monoclonal anti-amyloïde).

- En cas de non disponibilité d'un nouveau traitement « disease modifying » : dans le contexte de MCI, les biomarqueurs du LCR sont à réaliser selon le souhait du patient d'un diagnostic plus précis et de participer à un essai thérapeutique innovant.

L'utilisation des biomarqueurs du LCR doit donc être personnalisée au stade de MCI et n'est pas à réaliser chez les sujets sans trouble cognitif objectif.

L'utilisation des biomarqueurs doit être réalisée selon des procédures de réalisation et d'interprétation standardisées (figure 3). Pour l'interprétation, l'échelle PLM peut être utilisée, elle sera considérée comme positive si au moins 2 biomarqueurs du LCR (A β 42, tau, p-tau) sont anormaux (24).

Figure 3

Standardisation des procédures de ponction lombaire et d'interprétation

Conditions de réalisation de la PL:

- **IRM encéphalique avant la réalisation d'une PL systématiquement.**
- Utilisation d'une aiguille atraumatique et d'une anesthésie locale.
- Maintien possible de l'aspirine lors de la PL MAIS arrêt nécessaire des autres anti-agrégants plaquettaires et anticoagulants (leur arrêt temporaire peut être rendu possible par une réévaluation préalable de leur indication et d'un éventuel avis cardiologique).

Interprétation des biomarqueurs du LCR:

- Les biomarqueurs du LCR sont considérés comme positifs lorsque le score PLM > ou = 2 (24).
- L'utilisation du ratio A β 42/A β 40 est intéressante en cas de discordance des 3 biomarqueurs du LCR utilisés en pratique clinique (tau, p-tau et A β 42) (25).

Il existe de nombreuses perspectives par rapport à l'utilisation future des biomarqueurs de la MA. Dans un premier temps, la mise à disposition de biomarqueurs plasmatiques fiables permettrait une utilisation plus simple et plus large. Dans un second, l'avènement de biomarqueurs pronostiques pourrait permettre de mieux cibler la population à traiter par de nouveaux traitements ainsi que la fenêtre opportune d'intervention.

Comment faciliter le « repérage » de la maladie d'Alzheimer prodromale en soins primaires ?

Le rôle du médecin généraliste dans l'évaluation initiale de la plainte, des fonctions cognitives, de l'autonomie, du comportement, de la situation médicosociale mais également

dans le suivi est indispensable. Cependant, une des raisons expliquant la réalisation tardive du diagnostic de MA en France est un recours trop tardif aux structures diagnostiques de troubles cognitifs (centres et consultations « Mémoire »). Le parcours de soins d'un patient avec une MA prodromale semble manquer de clarté pour les acteurs de soins primaires actuellement. L'accent doit être mis sur la nécessité d'un diagnostic personnalisé au moment opportun, c'est-à-dire avant le diagnostic tardif de la MA, mais qui reste variable dans le temps en fonction du patient et du contexte.

De manière à promouvoir l'intérêt d'une stratégie diagnostique à un stade précoce aux acteurs de soins primaires, différents axes doivent être développés (figure 4).

Figure 4

Axes de développement visant à promouvoir l'intérêt d'un diagnostic précoce de MA auprès des acteurs de soins primaires

Nécessité d'une « boîte à outils » incluant des tests cognitifs et de l'autonomie permettant un repérage rapide des troubles cognitifs objectifs en soins primaires.
Information aux médecins généralistes sur les structures post-diagnostiques et sur les essais thérapeutiques innovants dans la MA prodromale.
Développement professionnel continu axé sur la MA pour les médecins généralistes.
Participation des acteurs de soins primaires à la recherche dans le domaine des troubles cognitifs et de la MA.

Quelle prise en charge non pharmacologique et pharmacologique proposer au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer ?

Place des traitements symptomatiques dans la MA prodromale

Actuellement, aucun traitement symptomatique de la MA (donépézil, rivastigmine, galantamine, et mémantine) n'a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la MA à un stade prodromal. Seulement, 3 études randomisées contrôlées ont étudié l'impact d'un traitement symptomatique dans le MCI sur le plan cognitif. Les résultats de ces études sont hétérogènes (2 études négatives et 1 positive), de plus le diagnostic de MA prodromale n'était pas renseigné par l'utilisation des biomarqueurs du LCR. Il est à noter également une autre étude visant à évaluer l'impact du donépézil sur le taux d'atrophie hippocampique dans le MCI amnésique (26). Cette étude a mis en évidence une différence en faveur du groupe traité sur le critère principal mais n'a pu démontrer une efficacité sur le plan cognitif. Actuellement, nous ne disposons d'aucune étude qui avait pour objectif de mettre en évidence une efficacité cognitive dans la MA prodromale diagnostiquée à la lumière des biomarqueurs diagnostiques du LCR. Dans ce contexte, il manque actuellement des données scientifiques pour pouvoir

conseiller l'utilisation d'un traitement symptomatique au stade prodromal de la MA ou dans plus généralement dans le MCI (figure 5). Cependant, la participation à un essai thérapeutique innovant peut-être proposée aux patients au stade prodromal de la MA.

Place d'une intervention non médicamenteuse dans la MA prodromale

Actuellement, nous ne disposons pas de résultats sur l'efficacité cognitive d'une prise en charge non médicamenteuse dans la MA prodromale. Cependant, l'incidence de la démence semble diminuer en lien probable avec les progrès fait concernant la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire au cours des dernières décennies (27).

La prise en charge non médicamenteuse de manière isolée sur le plan nutritionnel et de l'exercice physique a mis en évidence des résultats hétérogènes dans le MCI. Les résultats sont plus encourageants par rapport à la mise en place d'une intervention cognitive au stade de MCI (28). Cependant, la mise en place d'une intervention cognitive en pratique routinière est confrontée à l'hétérogénéité des pratiques et des outils utilisés dans un environnement routinier. De manière plus récente, des études d'intervention multidomaine ont été mises en place associant les interventions centrées sur la cognition, l'exercice physique et la nutrition (FINGER, MAPT, PreDIVA, HATICE).

Dans l'essai FINGER (29), un effet bénéfique clair a été mis en évidence par rapport à une intervention multidomaine associant de l'exercice physique, une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et un entraînement cognitif. Dans l'essai MAPT (30), des résultats positifs ont été observés chez les personnes présentant un score de risque élevé de démence CAIDE ou une imagerie amyloïde positive. Dans PreDIVA (31), un effet bénéfique de l'intervention multidomaine a été retrouvé chez les participants présentant hypertension non traitée au début de l'étude. Il peut donc être conseillé dans ce contexte la mise en place de d'une intervention multidomaine associant une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires, une intervention physique, cognitive, et nutritionnelle (figure 5).

Figure 5

Evaluation fonctionnelle de l'autonomie

<p>Pas d'indication à un traitement symptomatique dans la MA prodromale ou dans le MCI Proposition d'inclusion dans un essai thérapeutique Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires Intervention cognitive associant une intervention centrée sur l'activité physique, la nutrition, et l'entraînement cognitif.</p>
--

Quel est l'état de la recherche thérapeutique au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer ?

Parmi les essais terminés, aucun essai de phase III n'est à noter. En effet, la très grande majorité des essais thérapeutiques dans le domaine de la MA prodromale sont des essais de phase I et II ce qui est bien sûr symptomatique d'une thématique de recherche qui s'est développée de manière récente à semi-récente.

Les essais en cours dans la MA prodromale concernent le plus souvent des agents anti-amyloïde. Ces agents anti-amyloïde se partagent entre l'immunothérapie (aducanumab, crenezumab, ACC-001, BAN2401) et les inhibiteurs de β -sécrétase (verubecestat, lanabecestat, elenbecestat). Il est à noter plusieurs essais thérapeutiques de phase III (études EMERGE/ENGAGE avec l'aducanumab, étude CREAD avec le crenezumab, étude APECS avec le verubecestat, étude AMARANTH avec le lanabecestat, étude MISSION AD avec l'elenbecestat).

A la vue des échecs répétés des essais de phase III visant à évaluer l'efficacité d'un agent anti-amyloïde, le développement des essais avec des agents anti-Tau en phase clinique est en train de se multiplier. Ainsi, nous pouvons noter par exemple le BIIB092, un anticorps monoclonal humanisé ciblant le tau extra-cellulaire, et le MTAU9937A, un autre anticorps monoclonal anti-Tau.

Conclusion

L'intervention à un stade plus précoce mais symptomatique de la MA paraît nécessaire quand le sujet en fait la demande afin de bénéficier d'un diagnostic de précision, d'un suivi et d'une prise en charge spécifique, de l'accès à la recherche et à l'innovation. Il est cependant encore trop tôt pour le généraliser. Nous devrions avoir accès en 2018-2019 aux premiers résultats d'essais de phase III dans cette population cible. La positivité potentielle d'un de ces essais thérapeutiques nécessiterait la réalisation d'un diagnostic à un stade prodromal de la MA de façon plus systématique. Une harmonisation des pratiques et une implication plus forte des soins primaires sera donc nécessaire pour le repérage, le diagnostic, et la prise en charge de la MA prodromale.

Références

1. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016 Mar;12(3):292-323.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614-29.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010 Nov;9(11):1118-27.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease:

- recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2011 May;7(3):270-9.
5. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):311-21.
 6. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):341-50.
 7. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):322-33.
 8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.
 9. Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2002 Nov 9;31(36):1696-9.
 10. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology.* 2007 Nov 6;69(19):1859-67.
 11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9.
 12. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988 Jun;38(6):900-3.
 13. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology.* 2004 Apr 27;62(8):1317-22.
 14. Fastenau PS, Denburg NL, Hufford BJ. Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *Clin Neuropsychol.* 1999 Feb;13(1):30-47.
 15. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale—revised, Psychological Corp. In 1981.
 16. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;271-6.
 17. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
 18. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joaquette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(4):207-17.
 19. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'images D0 80. In: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée. 1997.
 20. Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C, groupe de réflexion sur les praxies du CMRR Ile-de-France Sud. [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. *Rev Neurol (Paris).* 2009 Jul;165(6-7):560-7.
 21. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 1963 Sep 21;185:914-9.
 22. Koster N, Knol DL, Uitdehaag BMJ, Scheltens P, Sikkes SAM. The sensitivity to change over time of the Amsterdam IADL Questionnaire(©). *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2015 Oct;11(10):1231-40.
 23. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Oct;55(10):967-72.
 24. Lehmann S, Dumurgier J, Schraen S, Wallon D, Blanc F, Magnin E, et al. A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):38.
 25. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercurysse O, Bombois S, Laplanche J-L, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):30.
 26. Dubois B, Chupin M, Hampel H, Lista S, Cavado E, Croisile B, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2015 Sep;11(9):1041-9.
 27. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet Lond Engl.* 2013 Oct 26;382(9902):1405-12.
 28. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2805-14.
 29. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, 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 Lond Engl.* 2015 Jun 6;385(9984):2255-63.
 30. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 May;16(5):377-89.
 31. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen J-W, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Aug 20;388(10046):797-805.

QUEL EST L'ÉTAT DE LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE AU STADE PRODROMAL DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

J. DELRIEU^{1,2}, P.J. OUSSET^{1,2}

1. Gériatopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; 2. UMR1027, Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France.
Correspondance: delrieu.j@chu-toulouse.fr

Introduction

L'état actuel des connaissances concernant la maladie d'Alzheimer (MA) et les échecs récents de nombreux essais thérapeutiques de phase 3 à un stade démentiel semblent indiquer la nécessité d'une intervention thérapeutique plus précoce. L'échec en 2016 du solanezumab (1), un anticorps monoclonal anti-amyloïde, dans l'étude EXPEDITION 3 à un stade démentiel léger de la MA en est le parfait exemple. L'évolution des critères diagnostiques de la MA au cours de la dernière décennie permet actuellement de réaliser un diagnostic plus précoce de MA : 1) à un stade prodromal (ou trouble cognitif léger du à la MA, MCI due to AD), 2) et également chez des sujets avec un bilan cognitif normal, à risque de développer une MA (ou MA pré-clinique). Ainsi, la recherche thérapeutique au cours des dernières années s'est développée au stade de MA prodromale mais également au stade de MA pré-clinique.

Dans ce travail, nous avons réalisé une recherche sur l'ensemble des essais thérapeutiques ciblant le stade prodromal de la MA. Nous avons utilisé la base de données clinical trial.gov en utilisant les mots clés suivants : prodromal alzheimer disease et MCI due to alzheimer disease. Nous avons ainsi recensé 22 essais thérapeutiques ciblant le MCI due to AD (2) et 20 la MA prodromale (3).

Les essais terminés

Parmi les essais terminés, aucun essai de phase III n'est à noter (à l'exception de l'étude Scarlet Road avec le gantenerumab qui a été stoppée de manière prématurée). En effet, la très grande majorité des essais thérapeutiques dans le domaine de la MA prodromale sont des essais de phase I et II ce qui est bien sûr symptomatique d'une thématique de recherche qui s'est développée de manière récente à semi-récente. De plus, la taille des effectifs de ces études

Tableau 1
Essais thérapeutiques d'immunothérapie terminés au stade prodromal de la MA

-	01767311	PRIME	SCarlet RoAD	NCT01227564	NCT02614131
Molécule	BAN2401	Aducanumab	Gantenerumab	ACC-001	Solanezumab
Sponsor	Eisai	Biogen	Roche	Pfizer	Lilly
Population cible	MCI-MA ou MA légère	MCI-AD			
MA légère	MA prodromale	MA prodromale	MCI-AD		
MA légère à modérée					
Effectif	26	188	797	63	130
Phase	1	1b	3	2	1
Statut	Terminée	Terminée	Dosing interrompu	Terminé	Terminée
Durée de l'étude	14 semaines	1 an, PRIME-LTE	2 ans	101 semaines	16 semaines
Critères d'inclusion	MCI-AD: CDR=0.5 MA légère: CDR 0.5-1 MMSE 22-30; Box mémoire ≥0.5	MA prodromale: MMSE 24-30; CDR 0.5; RLRI16 ≤27 MA légère: MMSE 20-26; CDR 0.5-1	MMSE ≥24 Mémoire épisodique RL/RI-16	MMSE≥25 NIA-AA	NIA-AA
Biomarqueur à l'inclusion	-	TEP amyloïde	LCR Aβ TEP optionnelle	TEP amyloïde	TEP amyloïde
Critère principal	Tolérance	Tolérance	CDR-SB	Charge amyloïde	Tolérance

Tableau 2
Essais thérapeutiques d'immunothérapie en cours dans la MA prodromale

-	01767311	PRIME-LTE	EMERGE/EN-GAGE	CREAD	NCT01227564	NCT01837641	NCT02624778
Molécule	BAN2401	Aducanumab	Aducanumab	Crenezumab	ACC-001	LY3002813	LY3002813
	Eisai	Biogen	Biogen	Genentech	Pfizer	Lilly	Lilly
Population cible	MCI-MA ou MA légère	MA prodromale ou légère	MA prodromale ou légère	MA prodromale à légère	MA prodromale	MCI-AD MA légère à modérée	MCI-AD MA légère à modérée
Effectif	800	188	1350	750	63	100	150
Phase	2	1b	3	3	2	1	1
Statut	En cours de recrutement	En cours; résultats à 2 et 3 ans	En cours de recrutement	En cours de recrutement	En cours de recrutement	En cours	En cours de recrutement
Durée de l'étude	1 an	Extension vers 5 ans	78 semaines	100 semaines	101 semaines	253 jours	18 mois
Critères d'inclusion	MCI-AD: CDR=0.5 MA légère: CDR 0,5-1 MMSE 22-30; Box mémoire ≥0.5	Sujets issus de l'étude PRIME	MMSE 24-30 RBANS<85	MMSE≥22 Mémoire épisodique RLRI16	MMSE≥25 NIA-AA	NIA-AA	NIA-AA
Biomarqueur à l'inclusion	TEP amyloïde	TEP amyloïde	TEP amyloïde	LCR Aβ TEP amyloïde	TEP amyloïde	TEP amyloïde	TEP amyloïde
Critère principal	ADCOMS	Tolérance	CDR-SB	CDR-SB	Charge amyloïde	Tolérance	TEP amyloïde

est relativement faible. Nous disposons donc actuellement de peu de données concernant l'efficacité et la tolérance des thérapies médicamenteuses spécifiquement dans la MA prodromale.

La très grande majorité des essais thérapeutiques terminés concerne des agents anti-amyloïde, le plus souvent une immunothérapie (gantenerumab, aducanumab, ACC-001, BAN2401, voir tableau 1). Parmi tous ces essais, un essai de phase Ib avec l'aducanumab (4) chez des participants avec une MA prodromale à légère a mis en évidence des résultats très encourageants sur le plan cognitif avec un effet positif significatif à 1 an sur des critères cliniques (MMSE et CDR-SB). Ce traitement a cependant quelques effets indésirables et notamment des oedèmes cérébraux vasogéniques (Amyloid Related Imaging Abnormalities-Edema, ARIA-E) dans environ 40% des participants notamment ceux traités à la posologie de 10 mg/Kg et étant porteur d'un allèle APOE-4. L'aducanumab est actuellement en cours d'évaluation dans les essais de phase III ENGAGE et EMERGE.

Les essais en cours

Les essais en cours dans la MA prodromale concernent également le plus souvent des agents anti-amyloïde. Ces agents anti-amyloïde se partagent entre l'immunothérapie (aducanumab, crenezumab, ACC-001, BAN2401, voir tableau 2) et les inhibiteurs de béta-sécrétase (verubecestat, lanabecestat, elenbecestat, voir tableau 3). Il est à noter plusieurs essais thérapeutiques de phase III (études

EMERGE/ENGAGE avec l'aducanumab, étude CREAD avec le crenezumab, étude APECS avec le verubecestat, étude AMARANTH avec le lanabecestat, étude MISSION AD avec l'elenbecestat). La durée de ces études est le plus souvent de 24 mois, le recrutement est pour la majorité de ces essais de phase III terminé ce qui devrait nous permettre d'avoir accès aux premiers résultats d'une phase III dans la MA prodromale en 2018-2019.

Les essais à venir

A la vue des échecs répétés des essais de phase III visant à évaluer l'efficacité d'un agent anti-amyloïde, le développement des essais avec des agents anti-Tau en phase clinique est en train de se multiplier. Ainsi, nous pouvons noter par exemple le BIIB092, un anticorps monoclonal humanisé ciblant le tau extra-cellulaire, et le MTAU9937A, un autre anticorps monoclonal anti-Tau. Malgré le développement des agents anti-Tau, Les thérapies anti-amyloïde sont très présentes notamment par la présence de l'immunothérapie passive mais également active (voir tableau 4).

Discussion et perspectives

L'utilisation d'un outil d'évaluation globale de la cognition tel que le Mini Mental State (MMS) (10) ou la Montréal Cognitive Assessment (MOCA) (11, 12) est nécessaire, plus pour s'assurer de la préservation relative du fonctionnement cognitif global qu'à des fins de diagnostic

Tableau 3

Essais thérapeutiques de phase 3 en cours visant à évaluer l'efficacité d'un inhibiteur BACE au stade prodromal de la MA

	APECS	AMARANTH	MISSION AD
Molécule	Verubecestat	Lanabecestat	Elenbecestat
Sponsor	Merk	Lilly	Esai
Population cible	MA prodromale	MA prodromale à légère	MA prodromale à légère
Effectif	1350	2202	1330
Phase	3	3	3
Statut	En cours de recrutement	En cours de recrutement	En cours de recrutement
Durée de l'étude	104 semaines	104 semaines	24 mois
Critères d'inclusion	MMSE 24-30		
MA prodromale	MMSE 20-30		
Critères NIA-AA	MMSE 24-30		
Biomarqueur à l'inclusion	LCR A β		
Ou TEP amyloïde	TEP amyloïde	TEP amyloïde	
Critère principal	CDR-SB	ADAS-Cog13	CDR-SB

Tableau 4

Essais thérapeutiques à venir dans la MA prodromale

	GRADUATE	251AD201	GN39763	AB1601	-
Molécule	Gantenerumab	BIIB092	MTAU9937A	ABvac40	Vaccin anti-amyloïde
Sponsor	Genentech	Biogen	Genentech	Araclon	Lundbeck
Population cible	MA prodromale	MCI-MA MA légère	MCI-MA MA légère	MA très légère aMCI	MA prodromale MA légère
Effectif	799	528	360	120	60-80
Phase	3	2	2	2	2
Statut	2018	2018	2018	2018	2018
Durée de l'étude	104 semaines	76 semaines	73 semaines	24 mois	18 mois
Critères d'inclusion	MMSE \geq 24	NIA-AA MMSE 22-30	NIA-AA RBANS < ou = 85 MMSE > ou = 20	MMSE 24-30 RBANS < 85 IRM	MMSE > 24
Biomarqueur à l'inclusion	TEP amyloïde	TEP amyloïde ou LCR	TEP amyloïde ou LCR	TEP amyloïde LCR	TEP amyloïde LCR
Critère principal	CDR-SB	Tolérance	CDR-SB et tolérance	Tolérance et réponse immunitaire	TEP amyloïde

spécifique. Cet outil sera aussi utile à titre de référence lors du suivi du patient.

L'évaluation de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives

L'intervention à un stade plus précoce mais symptomatique de la MA paraît nécessaire. Cependant, plusieurs éléments sont à noter parmi les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques actuels et à venir:

1) l'hétérogénéité des critères d'inclusion utilisés (MA prodromale vs MCI due to AD par exemple), 2) la majorité des études n'est pas ciblée sur la MA prodromale mais sur le « bloc » MA prodromale à légère.

Est-il possible d'envisager dans ce contexte la positivité d'un traitement à un stade prodromal ou dans le « bloc » MA prodromale à légère alors que cette molécule à échoué à mettre en évidence une efficacité au stade démentiel léger? Les chances paraissent faibles même si elles ne sont pas nulles.

Le futur de la recherche thérapeutique dans la MA prodromale passe probablement par le « ciblage » exclusif de

ce stade de la pathologie en raffinant les critères d'inclusion pour évaluer le stade de sévérité de la MA par l'utilisation de biomarqueurs de progression (évaluation de l'atrophie cérébrale en IRM, du métabolisme cérébral et de la pathologie tau en TEP). En effet, le stade de sévérité cognitive (c'est-à-dire clinique) est différent du stade de sévérité de la MA (c'est à dire neuropathologique) car soumis à nombreux facteurs comme la réserve cognitive par exemple. En effet, les sujets participant aux essais thérapeutiques sont le plus souvent des sujets de très bon niveau socio-culturel sensibilisés à la problématique de la recherche clinique ce qui probablement a tendance à sous-estimer la sévérité des sujets participant à la recherche clinique. Actuellement, l'imagerie TEP-Tau est en pleine expansion. La TEP-Tau permettrait dans les essais thérapeutiques à la fois de statuer sur la présence d'une lésion neuropathologique de la MA mais également sur sa sévérité si l'on s'en réfère aux stades de Braak.

Conclusion

La recherche thérapeutique à un stade prodromal est actuellement très dynamique. Nous disposons actuellement

de peu de données car les études déjà terminées à ce stade sont des essais de phase 1 et 2 le plus souvent et donc avec une faible taille d'échantillon. Nous devrions avoir accès en 2018-2019 aux premiers résultats d'essais de phase III dans cette population cible. En cas de positivité d'un de ces essais thérapeutiques, une restructuration des centres « Mémoire » et des consultations « Mémoire » sera probablement nécessaire pour permettre l'accès au plus grand nombre à ces thérapies innovantes. Une information sera alors nécessairement à délivrer au « grand public » et aux acteurs de soins primaires pour permettre un diagnostic plus précoce de cette pathologie à un stade prodromal.

Références

1. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. Doody RS, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Solanezumab Study Group. *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):311-21.
2. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. Sevigny J et al. *Nature*. 2016 Sep 1;537(7618):50-6.
3. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Albert MS et al. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9.
4. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Dubois B et al. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118-27.

QUELLE ÉVALUATION COGNITIVE ET FONCTIONNELLE POUR LE DIAGNOSTIC DE MALADIE D'ALZHEIMER PRODROMALE ?

S. EPELBAUM^{1,2}

1. Département de Neurologie, Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France;

2. Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), UMR-S975 ; Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
Correspondance: stephane.epelbaum@aphp.fr

Après deux décennies d'échecs des essais thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer (MA) au stade du trouble neurocognitif majeur (anciennement démentiel) la plupart des nouvelles études incluent maintenant des patients au stade du trouble neurocognitif mineur ou de mild cognitive impairment (MCI) aussi appelé prodromal (1, 2, 3). Ce stade est défini par la mise en évidence d'un trouble cognitif d'apparition progressive en l'absence d'une cause évidente (psychiatrique notamment) lors d'un bilan neuropsychologique alors que l'autonomie est préservée. Il survient après une phase globalement « silencieuse » sur le plan clinique et donc appelée préclinique (4, 5). Durant ce stade, probablement le plus long de MA, l'existence de « changements cognitifs subtils », c'est-à-dire relatif à un déclin intra-personnel qui n'est toutefois pas identifiable en comparaison à un groupe contrôle cognitivement normal. L'évaluation cognitive et fonctionnelle à proposer dans ces phases débutantes de la MA repose sur une littérature de plus en plus riche grâce à des études épidémiologiques portant sur le déclin cognitif d'une part et à l'émergence des marqueurs paracliniques de la maladie d'Alzheimer d'autre part.

L'évaluation cognitive de la MA prodromale

A ce stade, il convient d'essayer de mettre en évidence l'un des tableaux caractéristiques de la MA (1) : Le syndrome amnésique de type hippocampique qui est la forme la plus fréquente, le trouble langagier de type logopénique ou l'atteinte neurovisuelle de l'atrophie corticale postérieure ou syndrome de Benson. D'autres présentations cliniques frontales ou apraxiques isolées sont aussi possibles bien que plus rares. A ce stade débutant de la MA, ces syndromes cliniques sont en général présents isolément et les autres domaines cognitifs sont préservés ce qui explique la préservation de l'autonomie. Le bilan neuropsychologique devra donc être assez général pour pouvoir mettre en évidence chacun de ces tableaux et permettre d'exclure une forme plus avancée de la maladie.

L'évaluation de la plainte cognitive

Il est admis que la plainte cognitive n'est qu'un facteur de risque modéré de MCI ou de démence (le risque relatif de conversion annuelle des patients ayant une plainte cognitive isolée vers l'un de ces syndromes a été calculé de 2,07 dans une récente méta-analyse (6)). La caractérisation de la plainte avec des outils validés tels que l'échelle de McNair (7) ou encore la Healthy Aging Brain Care Monitor (HABC-M) (8). Dans une étude récente, nous avons montré que la discordance entre la perception du déclin cognitif du sujet par rapport à celle d'un de ses proches évaluées aussi par l'HABC-M était liée à un risque doublé d'avoir des lésions amyloïdes cérébrales en PET AV45 (9) chez des personnes ayant une plainte cognitive subjective. De ce fait, il est important de considérer, en plus de l'évaluation de la plainte du patient, celle qui émane de l'entourage.

L'évaluation cognitive globale

L'utilisation d'un outil d'évaluation globale de la cognition tel que le Mini Mental State (MMS) (10) ou la Montréal Cognitive Assessment (MOCA) (11, 12) est nécessaire, plus pour s'assurer de la préservation relative du fonctionnement cognitif global qu'à des fins de diagnostic spécifique. Cet outil sera aussi utile à titre de référence lors du suivi du patient.

L'évaluation de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives

Bien que peu spécifiques de la MA prodromale, ces fonctions, altérées des années avant l'émergence d'un processus démentiel (13) peuvent aider au diagnostic surtout si les tests utilisés pour mettre en évidence un déclin, comme le Digit Symbol Substitution Test, DSST (14) est utilisé de

façon longitudinale au cours d'un suivi clinique. Les tests chronométrés sont à privilégiés (DSST, Trail making test [TMT] (15, 16)) car pouvant rendre compte de variations plus subtiles au cours du spectre de la MA. Des tests simples évaluant le fonctionnement du lobe frontal sous divers aspects tels que la Batterie Rapide d'Efficiéce Frontale (BREF) (17) peuvent aussi être proposés.

L'évaluation de la mémoire épisodique

L'atteinte de ce domaine cognitif est centrale et souvent précoce dans la MA prodromale. De très nombreux tests existent et ont été validés dans cette indication. En consultation neurologique, le praticien pourra réaliser un test des 5 mots (18, 19, 20) qui est un bon outil de dépistage du trouble mnésique « organique » car il est spécifique, bien que peu sensible à ces troubles (21). Ce bilan de débrouillage en consultation devra ensuite être complété par un bilan neuropsychologique. Parmi les tests neuropsychologiques évaluant la mémoire, le rappel libre/rappel indicé 16 items (RL/RI16) (22, 23) a de multiples avantages. Il permet de distinguer les formes très débutantes de maladie d'Alzheimer aussi bien dans un contexte de recherche (24, 25), en clinique (26, 27) et même en population générale (28), de prédire un déclin cognitif ultérieur, tout en étant très spécifique de la MA au sein de diverses pathologies neurodégénératives (29). Dans ce dernier article, il est intéressant de noter qu'alors que le MMS des patients au stade prodromal de la MA restaient en moyenne (+/- ET) dans la limite basse des normes à 26,1 (+/- 1.6) contre 19.1 (+/-0.5) au stade démentiel, les scores du RL/RI16 ne différaient pas entre ces deux groupes (rappels libres à 10.2/48 (0.5) vs. 10.9/48 (1.5), rappels totaux à 27.4 (1.1) vs. 28.9 (2.8) et nombre d'intrusions à 8.4 (0.7) vs. 6.1 (2) respectivement au stade démentiel vs. Prodromal de la MA). Cela indique que le trouble de mémoire épisodique de type hippocampique est sévère dès ce stade prodromal de la MA. Concernant le classique syndrome amnésique de type « hippocampique » ou « temporal interne » défini par une chute du rappel libre ET du rappel total qui ne se normalise donc pas grâce aux indices sémantiques (26) il faut mentionner qu'il peut faire suite à une baisse isolée du rappel libre qui le précède d'environ deux ans (25). En complément du RL/RI16, il convient de confirmer l'atteinte de la mémoire dans une autre modalité que verbale. Pour ce faire, le DMS48 (30), le score en mémoire de la figure de Rey (31) ou encore le test des portes (32) peuvent être administrés. Pour les patients présentant faible niveau d'alphabétisation ou de maîtrise du français, certains tests, comme le RL/RI16 ou encore la figure de Rey risquent d'être considérés à tort comme altérés (faux positifs). Le DMS48 et le test des portes semblent moins sensibles à ces facteurs socio-éducatifs.

L'évaluation du langage

De nombreuses études montrent que les aspects lexico-sémantiques du langage sont fréquemment altérés au cours de la maladie d'Alzheimer (33, 34). Leur atteinte au cours du stade prodromal de la maladie est en général au second plan par rapport à l'amnésie. Il faut utiliser des échelles courtes et assez simples telles que la DO 80 (35) ou encore les fluences verbales catégorielles et lexicales (36) qui seront complétées par un bilan orthophonique plus détaillé si nécessaire. Il est intéressant de noter que les fluences verbales sont, chez les individus de hauts niveaux socio-éducatifs, parmi les premiers tests cognitifs à décliner, jusqu'à 16 ans avant le diagnostic de démence (13).

L'évaluation des autres fonctions instrumentales

Là encore, ces fonctions ne sont que rarement perturbées au stade prodromal de la MA, sauf en cas de présentation atypique (atrophie corticale postérieure par exemple) (1). De ce fait, l'utilisation d'une batterie simple et standardisée de tests pour explorer les capacités visuo-constructives (31) et gestuelles (37) peut être proposée pour éliminer l'une de ces formes atypiques où un diagnostic différentiel tel que la maladie à corps de Lewy ou le syndrome cortico-basal débutant.

L'évaluation de l'autonomie

Si l'amnésie de type hippocampique constitue le démarrage de la phase prodromale de la MA, la perte d'autonomie en constitue la fin. Contrairement à la mémoire, il s'agit d'un concept plus difficile à évaluer car hautement dépendant du statut antérieur de l'individu et de son milieu socio-professionnel et familial. Des échelles existent toutefois dans cette indication : l'échelle des activités of daily living (ADL) (38) permet d'évaluer la capacité à réaliser les actes basiques de la vie quotidienne (se laver, s'habiller, s'alimenter, faire ses besoins, se nourrir et se mouvoir seul). Ces fonctions sont intègres dans la phase prodromale de la MA. L'échelle des Instrumental activities of daily living (IADL) évalue des aspects plus élaborés du fonctionnement quotidien qui ne sont pas indispensables pour vivre mais permettent la vie en communauté. Il s'agit entre autres fonctions, de la gestion de son budget, de l'utilisation du téléphone, de faire ses courses, son ménage ou encore de pouvoir prendre ses médicaments seuls (39). Bien que très utile, cette échelle ne prend pas en compte des aspects plus récents de notre vie quotidienne, relatif à la dématérialisation et à l'essor du numérique. A ce titre, une échelle plus fine, comme l'IADL d'Amsterdam, notamment dans sa version courte (40, 41, 42), permet une évaluation bien plus fine et précise de l'autonomie des patients au quotidien, pourvu qu'une personne de l'entourage du

patient soit disponible pour renseigner le questionnaire. En conclusion, on retiendra pour l'autonomie, en plus des échelles (si possible Amsterdam IADL, sinon IADL) que l'avis clinique d'un spécialiste garde toute sa place dans cette évaluation. Il sera notamment important de déterminer avec un membre de l'entourage, si le patient est ou non en capacité de rester seul à son domicile et d'accomplir sans mise en risque pour lui ou son entourage, les actions nécessaires au bon fonctionnement du quotidien. L'existence de modifications subtiles de l'autonomie, telles qu'une plus grande lenteur à accomplir les démarches administratives, ou un changement dans le raffinement des recettes de cuisine, bien que pouvant être cliniquement pertinentes, ne constituent pas une altération suffisante pour parler de trouble neurocognitif majeur ou démence, mais sont plutôt compatible avec la phase prodromale de la MA.

Références

- Dubois, B., H. H. Feldman, C. Jacova, H. Hampel, J. L. Molinuevo, K. Blennow, S. T. DeKosky, S. Gauthier, D. Selkoe, R. Bateman, S. Cappa, S. Crutch, S. Engelborghs, G. B. Frisoni, N. C. Fox, D. Galasko, M. O. Habert, G. A. Jicha, A. Nordberg, F. Pasquier, G. Rabinovici, P. Robert, C. Rowe, S. Salloway, M. Sarazin, S. Epelbaum, L. C. de Souza, B. Vellas, P. J. Visser, L. Schneider, Y. Stern, P. Scheltens and J. L. Cummings. «Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria.» *Lancet Neurol* 2014;13(6): 614-629.
- Sachdev, P. S., D. Blacker, D. G. Blazer, M. Ganguli, D. V. Jeste, J. S. Paulsen and R. C. Petersen. «Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach.» *Nat Rev Neurol* 2014;10(11): 634-642.
- Cummings, J. «Lessons Learned from Alzheimer Disease: Clinical Trials with Negative Outcomes.» *Clin Transl Sci*, 2017.
- Dubois, B., H. Hampel, H. H. Feldman, P. Scheltens, P. Aisen, S. Andrieu, H. Bakardjian, H. Benali, L. Bertram, K. Blennow, K. Broich, E. Cavedo, S. Crutch, J. F. Dartigues, C. Duyckaerts, S. Epelbaum, G. B. Frisoni, S. Gauthier, R. Genthon, A. A. Gouw, M. O. Habert, D. M. Holtzman, M. Kivipelto, S. Lista, J. L. Molinuevo, S. E. O'Bryant, G. D. Rabinovici, C. Rowe, S. Salloway, L. S. Schneider, R. Sperling, M. Teichmann, M. C. Carrillo, J. Cummings, C. R. Jack, Jr., G. Proceedings of the Meeting of the International Working, A. D. the American Alzheimer's Association on «The Preclinical State of, July and U. S. A. Washington Dc. «Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.» *Alzheimers Dement* 2016;12(3): 292-323.
- Epelbaum, S., R. Genthon, E. Cavedo, M. O. Habert, F. Lamari, G. Gagliardi, S. Lista, M. Teichmann, H. Bakardjian, H. Hampel and B. Dubois. «Preclinical Alzheimer's disease: A systematic review of the cohorts underlying the concept.» *Alzheimers Dement*, 2017.
- Mitchell, A. J., H. Beaumont, D. Ferguson, M. Yadegarfar and B. Stubbs. «Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis.» *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(6): 439-451.
- McNair, D. and R. J. Kahn. Self-assessment of cognitive deficits. Assessment of Geriatric Psychopharmacology, J. Crook, S. Ferris and R. Bartus. New Canaan, Mark Powley Associates Inc, 1983.
- Monahan, P. O., C. A. Alder, B. A. Khan, T. Stump and M. A. Boustani. «The Healthy Aging Brain Care (HABC) Monitor: validation of the Patient Self-Report Version of the clinical tool designed to measure and monitor cognitive, functional, and psychological health.» *Clin Interv Aging* 2014;9: 2123-2132.
- Cacciamani, F., C. Tandemetik, G. Gagliardi, H. Bertin, M. O. Habert, H. Hampel, L. Boukadida, M. Revillon, S. Epelbaum, B. Dubois and I. N.-P. s. group. «Low Cognitive Awareness, but Not Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease.» *J Alzheimers Dis* 2017;59(2): 753-762.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.» *J Psychiatr Res* 1975;12(3): 189-198.
- Nasreddine, Z. S., N. A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings and H. Chertkow. «The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment.» *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4): 695-699.
- Smith, T., N. Gildeh and C. Holmes. «The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting.» *Can J Psychiatry* 2007;52(5): 329-332.
- Amieva, H., H. Mokri, M. Le Goff, C. Meillon, H. Jacquin-Gadda, A. Foubert-Samier, J. M. Orgogozo, Y. Stern and J. F. Dartigues. «Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline.» *Brain* 2014;137(Pt 4): 1167-1175.
- Wechsler, D. WAIS-R manual. New York, USA, 1981.
- Reitan, R. M. «Validity of the Trail Making Test as an indicator of brain damage.» *Percept Mot Skills* 1958;8: 271-276.
- Van Der Flier, W. M., D. M. Van Den Heuvel, A. W. Weverling-Rijnsburger, A. Spilt, E. L. Bollen, R. G. Westendorp, H. A. Middelkoop and M. A. Van Buchem. «Cognitive decline in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage.» *Neurology* 2002;59(6): 874-879.
- Dubois, B., A. Slachevsky, I. Litvan and B. Pillon. «The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside.» *Neurology* 2000;55(11): 1621-1626.
- Mazzoleni, R., J. C. Peeters, A. Lakaye, C. Decock, P. Uytendhoef and J. Jacquy. «[The five-word test in memory deficiency].» *Rev Med Brux* 2004;25(5): 437-441.
- Cowppli-Bony, P., C. Fabrigoule, L. Letenneur, K. Ritchie, A. Alperovitch, J. F. Dartigues and B. Dubois. «[Validity of the five-word screening test for Alzheimer's disease in a population based study].» *Rev Neurol (Paris)* 2005;161(12 Pt 1): 1205-1212.
- Mormont, E., J. Jamart and L. Robaye. «Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting.» *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25(2): 78-84.
- Jacus, J. P., B. Hamon-Vilcot, M. F. Basset-Berges, E. Campistron, C. Malick and M. Baud. «[Five-word test: insufficiently sensitive but very specific for organic memory disorders].» *Presse Med* 2006;35(6 Pt 1): 948-954.
- Grober, E., H. Buschke, H. Crystal, S. Bang and R. Dresner. «Screening for dementia by memory testing.» *Neurology* 1983;33(6): 900-903.
- Van der Linden, M., F. Coyette, J. Poitrenaud, M. Kalafat, F. Calicis, C. Wynn and S. Adam. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage. Solal. Marseille, France. 2004;1: 25-47.
- Grober, E., R. B. Lipton, C. Hall and H. Crystal. «Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia.» *Neurology* 2005;64(4): 827-832.
- Papp, K. V., D. M. Rentz, E. C. Mormino, A. P. Schultz, R. E. Amariglio, Y. Quiroz, K. A. Johnson and R. A. Sperling. «Cued memory decline in biomarker-defined preclinical Alzheimer disease.» *Neurology* 2017;88(15): 1431-1438.
- Sarazin, M., C. Berr, J. De Rotrou, C. Fabrigoule, F. Pasquier, S. Legrain, B. Michel, M. Puel, M. Volteau, J. Touchon, M. VERNY and B. Dubois. «Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study.» *Neurology* 2007;69(19): 1859-1867.
- Lemos, R., J. Maroco, M. R. Simoes, B. Santiago, J. Tomas and I. Santana. «The free and cued selective reminding test for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A prospective longitudinal study.» *J Neuropsychol*, 2015.
- Auriacombe, S., C. Helmer, H. Amieva, C. Berr, B. Dubois and J. F. Dartigues. «Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: the 3C study.» *Neurology* 2010;74(22): 1760-1767.
- Teichmann, M., S. Epelbaum, D. Samri, M. Levy Nogueira, A. Michon, H. Hampel, F. Lamari and B. Dubois. «Free and Cued Selective Reminding Test - accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: a large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD).» *Alzheimers Dement*, 2017.
- Barbeau, E., M. Didic, E. Tramon, O. Felician, S. Joubert, A. Sontheimer, M. Ceccaldi and M. Poncet. «Evaluation of visual recognition memory in MCI patients.» *Neurology* 2004;62(8): 1317-1322.
- Rey, A. «L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique.» *Archives de Psychologie* 1941;28: 286-340.
- Greene, J. D., A. D. Baddeley and J. R. Hodges. «Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test.» *Neuropsychologia* 1996;34(6): 537-551.
- Martin, A. and P. Fedio. «Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge.» *Brain Lang* 1983;19(1): 124-141.
- Murdoch, B. E., H. J. Chenery, V. Wilks and R. S. Boyle. «Language disorders in dementia of the Alzheimer type.» *Brain Lang* 1987;31(1): 122-137.
- Deloche, G. and D. Hannequin. DO 80: Test de dénomination orale d'images. Paris, 1997.
- Cardebat, D., B. Doyon, M. Puel, P. Goulet and Y. Joannette. «[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level].» *Acta Neurol Belg* 1990;90(4): 207-217.
- Mahieux-Laurent, F., C. Fabre, E. Galbrun, A. Dubrulle, C. Moroni and C. I.-d.-F. S. groupe de reflexion sur les praxies du. «[Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419

- controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients].» *Rev Neurol (Paris)* 2009;165(6-7): 560-567.
38. Patterson, M. B., J. L. Mack, M. M. Neundorfer, R. J. Martin, K. A. Smyth and P. J. Whitehouse. «Assessment of functional ability in Alzheimer disease: a review and a preliminary report on the Cleveland Scale for Activities of Daily Living.» *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992;6(3): 145-163.
39. Lawton, M. P. and E. M. Brody. «Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.» *Gerontologist* 1969;9(3): 179-186.
40. Sikkes, S. A., D. L. Knol, Y. A. Pijnenburg, E. S. de Lange-de Klerk, B. M. Uitdehaag and P. Scheltens. «Validation of the Amsterdam IADL Questionnaire(c), a new tool to measure instrumental activities of daily living in dementia.» *Neuroepidemiology* 2013;41(1): 35-41.
41. Koster, N., D. L. Knol, B. M. Uitdehaag, P. Scheltens and S. A. Sikkes. «The sensitivity to change over time of the Amsterdam IADL Questionnaire(c).» *Alzheimers Dement* 2015;11(10): 1231-1240.
42. Jutten, R. J., C. F. W. Peeters, S. M. J. Leijdesdorff, P. J. Visser, A. B. Maier, C. B. Terwee, P. Scheltens and S. A. M. Sikkes. «Detecting functional decline from normal aging to dementia: Development and validation of a short version of the Amsterdam IADL Questionnaire.» *Alzheimers Dement (Amst)* 2017;8: 26-35.

COMMENT FACILITER LE « REPÉRAGE » DE LA MALADIE D'ALZHEIMER PRODROMALE EN SOIN PRIMAIRE ?

P. KROLAK-SALMON¹, S. OUSTRIC²

1. CMRR de Lyon, France; 2. Département de Médecine Générale de Toulouse, France
Correspondance: pierre.krolak-salmon@chu-lyon.fr

La première Action Conjointe Européenne sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (Alzheimer Cooperative Valuation in Europe) avait introduit le concept de « timely diagnosis » ou diagnostic « au moment opportun ». Mais le terme « timely » contient la notion d'approche personnalisée du diagnostic, selon les besoins et les vœux de la personne malade et de ses proches. Cette approche diagnostique adaptée à la personne pourrait réconcilier la vision très pragmatique du terrain en soins primaires, le quotidien de la démence et des troubles psycho-comportementaux, et la promotion d'un diagnostic à des stades plus légers de ces maladies à partir de plaintes ou de situations à risques considérées comme suspectes par les médecins généralistes.

Quatre grands freins au repérage et surtout au diagnostic des troubles neurocognitifs légers en soin primaire ont été récemment mis en évidence (Actions Conjointes Européennes « ALCOVE » - 2009-2013 et « Act On Dementia » - 2016-2019 ; Enquête nationale DIU « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées », Garnier-Cussard et Col., en préparation) : une appréhension médiocre des bénéfices apportés par le diagnostic au « moment opportun », un éclairage nécessaire sur les parcours diagnostiques confondant soins courants et recherche, une maîtrise partielle des supports post-diagnostiques et un défaut d'information sur les essais thérapeutiques notamment médicamenteux. La mesure n°1 du plan « Maladies Neurodégénératives » consacrée au « Diagnostic et Supports Post-Diagnostiques » s'est emparée de ces thématiques pour promouvoir une stratégie diagnostique graduée et personnalisée en collaboration étroite avec la Fédération des Centres Mémoire (FCM émanant de l'ancienne Fédération des CMRR) et le Collège de Médecine Générale (Krolak-Salmon et Col., la Presse Médicale, Sous Presse).

Bénéfices et risques liés au diagnostic au moment opportun

L'enquête nationale récente menée par Garnier-Cussard et collaborateurs auprès de 183 médecins généralistes, 176 médecins spécialistes, 281 professionnels de santé (psychologues, orthophonistes notamment) et 79 proches aidants a montré que plus de 90% des participants considéraient légitime un diagnostic au stade prodromal ou du trouble neurocognitif léger. Les médecins généralistes ayant répondu à l'enquête estimaient qu'une démarche diagnostique était légitime pour 89.6% d'entre eux en cas de présentation clinique évoquant un trouble neurocognitif léger. Cette démarche diagnostique était soutenue par 98.3% des médecins spécialistes, 94.3% des professionnels de santé et 89.9% des proches aidants. La justification diagnostique était plus controversée au stade sévère de la maladie. Les bénéfices liés au diagnostic étaient supérieurs aux risques dans cette population ($p < 0.001$). Les bénéfices attendus sont centrés sur le droit de savoir, le fait d'être acteur de son programme de soins à un moment où l'on peut en comprendre les enjeux, bénéficier d'un diagnostic différentiel, d'une information sur les différents aspects de la maladie, sur le pronostic, participer à un programme de soins et bénéficier d'aides médico-sociales (aides à domicile, soutien financier notamment), pouvoir considérer des mesures anticipées alors que l'on est encore en possession de ses capacités de réflexion et de jugement, le droit d'accéder à une information précise sur la recherche et en particulier les essais cliniques. Les risques, bien qu'estimés moins importants que les bénéfices, considéraient la possibilité d'une réaction dysthymique à l'annonce diagnostique, envisageaient de possibles erreurs diagnostiques et surtout une stigmatisation de la part du patient lui-même, de son entourage et de la société. Les revues récentes de littérature concernant les risques dysthymiques suite à l'annonce diagnostique montrent que ce risque est controversé et les résultats des quelques études prospectives sont discordants. Il n'apparaît pas de signal fort concernant ce risque après une

annonce bien conduite adossant au diagnostic les éléments de prise en charge nécessaires (Gomersall T et coll. 2017).

Un parcours diagnostique individualisé

Le diagnostic syndromique de trouble neurocognitif léger et son diagnostic étiologique sont des processus complexes dépendant d'un faisceau d'arguments cliniques, neuropsychologiques, biologiques et neuroradiologiques. Les indications de chaque étape diagnostique depuis les soins primaires, les Consultations Mémoire ou spécialisées, l'intervention des hôpitaux de jour, jusqu'au bilan psychométrique, analyse du liquide céphalorachidien et parfois imagerie métabolique (SPECT ou TEP) dépendent de la présentation clinique du patient, du stade de la maladie, de la chronologie d'installation des symptômes, mais aussi de sa demande diagnostiques et les conséquences en terme de prise en soins, de la demande d'information pronostique et d'accès à la recherche. Les médecins généralistes ont besoin de mieux appréhender ce parcours diagnostique afin de pouvoir expliquer à leurs patients, au-delà des enjeux, ce qui va pouvoir leur être proposé et à quelles fins. Ainsi, sous l'égide du Plan « Maladies Neurodégénératives », la Fédération des Centres Mémoire et le Collège de Médecine Générale, avec le soutien des Sociétés Savantes (Société Française de Neurologie, Fédération Française de Neurologie, Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, Société de Psycho-gériatrie de Langue Française) ont conçu une stratégie diagnostique graduée (hiérarchisée) et personnalisée depuis la consultation auprès du médecin généraliste pour plainte cognitive ou situation à risques jusqu'aux évaluations spécialisées et complémentaires préconisées par la Haute Autorité de Santé (2011), voire des examens de troisième ligne pour les cas atypiques (imagerie métabolique, analyse du liquide céphalorachidien, électroencéphalographie notamment). Cette stratégie diagnostique doit permettre de rassurer un grand nombre de patients, de considérer les stades légers et majeurs des troubles neurocognitifs, d'établir des diagnostics différentiels de maladies neurodégénératives, en particulier les troubles dysthymiques ou autres processus expansifs. La stratégie considère une information au patient, aux proches et à l'ensemble des professionnels tout au long du parcours, avec un renfort d'informations pour les patients au stade léger du trouble neurocognitif pour considérer les supports post-diagnostiques de soins courants, mais également une information sur les mesures anticipées et sur l'accès à la recherche..

Un diagnostic pour agir

Tout diagnostic doit donner lieu à des actions centrées sur le patient et son entourage. Les premières mesures doivent considérer l'annonce du diagnostic, l'explication

des changements qui est souvent salutaire pour le patient et l'entourage, une source d'apaisement de tensions intrafamiliales, explications des signes et symptômes, de certains éléments pronostiques, du parcours diagnostique et du parcours de soins. L'ensemble des mesures sanitaires et médico-sociales extrêmement développées en France, aide à soulager le patient et ses proches. Il apparaît déterminant de mieux expliquer ces parcours post-diagnostiques, de les présenter de façon intégrée à la population mais également aux médecins généralistes et à l'ensemble des professionnels de soins primaires. L'ensemble de ces mesures vise à établir des démarches de préventions secondaires et tertiaires des traitements spécifiques médicamenteux ou non médicamenteux. Si l'impact de ces mesures sur les délais d'atteinte des stades sévères et les délais d'institutionnalisation reste controversé, la communauté médicale et scientifique est unanime sur le fait que ces parcours aident à préserver la qualité de vie ou à ralentir sa dégradation (Nice 2017 ; Cochrane, 2014, 2015, 2016, 2017).

Accéder à la recherche

L'information sur la recherche non médicamenteuse et médicamenteuse sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées devrait être promue auprès des médecins généralistes. Comme devant toute maladie incurable, si des essais thérapeutiques sont accessibles, il est du devoir du médecin généraliste ou spécialiste d'informer le patient et son entourage sur les protocoles en cours ou du moins, sur les possibilités d'accéder à une information précise. La communauté médicale et scientifique doit mieux s'organiser pour communiquer auprès des professionnels de soins primaires les coordonnées des centres conduisant ce type de recherche, les grands principes de la recherche clinique et des essais randomisés contre placebo voire, peut-être grâce à des applications ou sites internet pédagogiques, expliquer les grandes hypothèses physiopathologiques et thérapeutiques. A l'instar du SIDA et de certains cancers, la communauté doit décloisonner les parcours de soins et l'accès à la recherche clinique en maillant le territoire au-delà des CMRR et en impliquant certainement les Consultations Mémoire de proximité et les médecins neurologues libéraux.

Références

- Brooker, D. La Fontaine, J. [and] Evans, S. [et al] (2014). Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: ALzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. July 2014, Vol.29(7),pp.682-93.
- Robinson, L., Tang, E., Taylor, JP. Dementia: timely diagnosis and early intervention. *BMJ* 2015; 350
- Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, Dell'Agnello G. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(3):617-31
- Gomersall T, Smith SK, Blewett C, Astell A. 'It's definitely not Alzheimer's': Perceived benefits and drawbacks of a mild cognitive impairment diagnosis. *British Journal of Health Psychology* 2017 [Epub ahead of print]

QUELLE PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE PROPOSER AU STADE PRODROMAL DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

T. LÉBOUVIER

CHRU de Lille

Correspondance: thibaud.lebouvier@chru-lille.fr

Introduction

De nombreuses initiatives tendent à promouvoir le diagnostic précoce, ou plus récemment le diagnostic au moment opportun. Le moment opportun est celui où le patient et/ou leurs proches prennent conscience du déclin cognitif et peuvent tirer un maximum profit de l'information (1, 2). Il correspond pour la plupart des patients à la phase pré-déméntielle de la maladie d'Alzheimer (MA). En apparence, encourager le diagnostic au stade prodromal est une position difficile à défendre car à ce jour, aucune étude n'a démontré qu'il en existait un bénéfice pour le patient, l'aidant ou la société (2, 3). Pis, les traitements médicamenteux symptomatiques de la MA, dont l'intérêt est régulièrement remis en cause, ne sont pas indiqués au stade prodromal.

C'est donc également le moment opportun pour faire le point sur la prise en charge pharmacologique et non-pharmacologique au stade prodromal. Ce travail se limitera aux traitements disponibles en soin courant en décembre 2017 et n'abordera pas les nouvelles molécules testées en recherche clinique.

Traitement pharmacologique au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer

Les critères de MA pré-déméntielle étant relativement récents, les traitements symptomatiques disponibles au stade de démence n'ont pas été testés dans ce que nous définissons aujourd'hui comme la MA prodromale. Le diagnostic de MA prodromale repose désormais sur la combinaison d'un profil cognitif spécifique et de la positivité de biomarqueurs (4, 5). Or les traitements symptomatiques ont été évalués dans le trouble cognitif léger (mild cognitive impairment [MCI]), qui correspond à de multiples étiologies dégénératives ou non dégénératives.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Tous les essais thérapeutiques sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans le trouble cognitif léger sont négatifs sur leur(s) critère(s) de jugement principal(ux) (6-11). Le critère de jugement retenu par les principales études publiées est le taux de conversion en démence ou maladie d'Alzheimer clinique sur des périodes d'étalant de 2 à 4 ans (7-9), ou un critère cognitif et fonctionnel sur des périodes de 24 à 48 semaines (6, 10). A l'exception remarquable de l'étude de Feldman sur la rivastigmine (8), la plupart des études montrent cependant un effet bénéfique sur des critères secondaires pré-spécifiés cognitifs (6, 7, 9, 10) ou sur des échelles subjectives (6, 10). Un effet potentiel sur les tests d'attention est notamment observé dans plusieurs études mais sans reproductibilité en ce qui concerne la fenêtre d'efficacité. De façon générale cependant, l'effet cognitif est moins marqué que ce qui a été rapporté dans les études au stade de démence. Enfin toutes les études mettent en évidence un taux d'effets secondaires digestifs plus important engendrant parfois un taux supérieur d'arrêt du traitement (Tableau 1).

Conséquence logique de la négativité des études dans le trouble cognitif léger, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ne sont pas validés au stade prodromal de la MA, en Europe comme aux Etats-Unis.

On peut légitimement spéculer sur ce qu'auraient été les résultats des études sus-mentionnées dans la MA prodromale. La diversité étiologique du trouble cognitif léger a en effet probablement altéré les résultats. Dans les études moins de la moitié des patients souffrant de trouble cognitif léger ont une TEP amyloïde positive (12) et seulement 23 à 69% d'entre eux ont des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer positifs dans le liquide cébrospinal (13). Certaines des études suscitées ont inclus des troubles cognitifs légers amnésiques, qui représentent un risque de conversion en MA supérieur (14). Pour autant, ces études ne semblent pas avoir montré de résultats supérieurs à celles incluant des

Tableau 1
Principaux essais thérapeutiques testant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase au stade prodromal

Etude, année	Patients et critères d'inclusion	Molécule	Durée	Critère de jugement principal (résultats)	Critères de jugement secondaire et analyses post-hoc
Salloway, 2004	270 MCI	Donépézil vs placebo	24 sem	NYU paragraph delayed recall test (négatif) ACS-CGIC-MCI (négatif)	ADAS-Cog* Test d'attention et de rapidité* PGA* Effets secondaires†
Petersen, 2005	769 MCI amnésiques	Donépézil vs vitamin E vs placebo	3 ans	Conversion en MA possible ou probable à 3 ans (négatif)	Conversion en MA à 6 mois et 1 an* MMSE, CDR-SB, GDS, ADAS-Cog et tests de mémoire, de langage à 18 mois*, MMSE à 24 mois* Conversion en MA dans le sous-groupe ApoE4 de 6 mois à 3 ans* Effets secondaires†
Feldman 2007	1018 MCI amnésiques	Rivastigmine vs placebo	4 ans	Conversion en MA (négatif) Déclin cognitif sur une batterie composite (négatif)	Effets secondaires digestifs†
Winblad, 2008 (double étude)	2048 MCI : 990 dans l'étude 1 et 1048 dans l'étude 2	Galantamine vs placebo	2 ans	Conversion en démence (CDR \geq 1) (négatif)	Conversion en démence à 1 et 2 ans dans l'étude 1* Tests d'attention* Effets secondaires digestifs†
Doody, 2009	821 MCI amnésiques	Donépézil vs placebo	48 sem	ADAS-Cog* CDR-SB (négatif)	PGA et PDQ à 24 sem* Effets secondaires digestifs†
Dubois, 2015	216 MCI amnésiques avec profil hippo-campique	Donépézil vs placebo	1 an	Atrophie hippocampique (positif)	Effets secondaires digestifs†

ADCS CGIC-MCI: Alzheimer disease Cooperative Study Clinician's Global Impression of Change for MCI; ADAS-Cog: modified AD Assessment Scale-cognitive subscale; CDR-SB: Clinical Dementia Rating scale sum of boxes; GDS: Global Deterioration Scale ; MA: maladie d'Alzheimer ; MCI: trouble cognitive léger ; PGA: Patient Global Assessment ; PDQ: Perceived Deficits Questionnaire; *différence significative en faveur du traitement ; †différence significative en défaveur du traitement

troubles cognitifs légers « tout-venant » (7, 8, 10). L'étude de Petersen est la seule à avoir montré une efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans le sous-groupe des patients ApoE4+7, facteur de risque génétique majeur de MA, une donnée qui n'a pas été confirmée par les études ultérieures.

Enfin l'étude Hippocampe se distingue des autres par ses critères d'inclusion et son critère de jugement principal (15). L'essai a recruté des patients ayant un trouble cognitif léger et des troubles de la mémoire épisodique verbale de profil hippocampique (16), marqueur clinique le plus spécifique de la MA prodromale. Vraisemblablement sous-dimensionnée pour cet objectif secondaire, l'étude n'a montré aucun effet du donépézil sur une batterie exhaustive de tests cognitifs. En revanche les résultats montrent une moindre atrophie hippocampique à un an dans le groupe traité, relançant le débat sur l'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer et le caractère neuroprotecteur des traitements cholinergiques (17).

Malgré ces résultats encourageants, les données actuelles ne permettent pas de recommander les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase au stade prodromal. En outre,

il est peu probable que des études testant les traitements cholinergiques dans la MA prodromale voient le jour à courte échéance. Les molécules sont dans le domaine public, et les patients atteints de maladie prodromale volontaires pour les essais thérapeutiques manquent déjà pour les essais thérapeutiques testant des traitements potentiellement curatifs (disease-modifying).

Mémantine

D'emblée, les premiers essais sur la mémantine au stade de démence débutante (MMSE 20-23) n'avaient pas montré d'efficacité sur la cognition, la dépendance ou le comportement (méta-analyse in (19)). En conséquence la mémantine est recommandée au stade modéré à sévère (MMSE<20) de la MA. La probabilité pour que cet antagoniste glutamatergique montre un effet au stade prodromal était par conséquent faible. Un essai randomisé exploratoire, portant sur 60 sujets entre 50 et 79 ans présentant un trouble cognitif léger amnésique, a tout de même été réalisé. L'étude probablement sous-dimensionnée semble montrer une tendance sur des tests informatisés

d'attention et de rapidité d'action (20). Le traitement y est remarquablement bien toléré.

En tout état de cause, il n'existe pas d'argument pour recommander l'usage de la mémantine au stade prodromal de la MA, ni même pour encourager des études spécifiques.

Autres traitements

Le traitement pharmacologique des symptômes psychologiques et comportementaux de la MA est mal codifié au stade de démence et la plupart des essais thérapeutiques pharmacologiques objectivent des résultats mineurs ou nuls. Au stade prodromal, les essais sont inexistantes. Cependant on observe un intérêt croissant pour les symptômes neuropsychiatriques au stade du trouble cognitif léger depuis quelques années. Il existe une controverse stimulante sur l'apathie ou la dépression en tant que signes prodromaux ou facteurs aggravants de la maladie d'Alzheimer. Des essais thérapeutiques bien conduits devront établir si des interventions pharmacologiques précoces sur ces symptômes peuvent influencer sur le cours de la maladie (21).

L'association entre troubles du sommeil et déclin cognitif léger (21, 22), et le lien récemment établi entre sommeil et clairance de l'amyloïde (23) incitent à évaluer le sommeil au stade prodromal de la maladie et à rechercher le syndrome d'apnées obstructives, le syndrome des jambes sans repos et toutes les causes traitables de désorganisation du sommeil.

Enfin le traitement des facteurs de risque vasculaire dans la MA est un sujet trop vaste pour être traité ici de façon exhaustive. En dehors des cas où il existe un retentissement sur les organes, et notamment sur le cerveau (leucopathie vasculaire, infarctus), où le traitement est recommandé de façon formelle, l'intérêt d'un traitement systématique et scrupuleux des facteurs de risque dans la MA prodromale est loin d'être établi (24). Le rôle protecteur du traitement des facteurs de risque vasculaire a été évoqué par certaines études observationnelles (25) mais démenti par d'autres (26). En attendant les résultats d'études interventionnelles en cours, il semble raisonnable de traiter systématiquement les facteurs de risque vasculaire en suivant les recommandations selon l'âge (27).

Essais thérapeutiques non-pharmacologiques au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer

Les données sur les interventions non-pharmacologiques au stade de MA prodromale sont encore plus rares que pour les interventions pharmacologiques. Les résultats susceptibles d'être extrapolés à la maladie d'Alzheimer prodromale proviennent de quelques essais sur le trouble cognitif léger, mais la littérature retrouve peu d'études randomisées bien conduites. Il s'agit néanmoins d'un champ en pleine expansion (28).

Interventions cognitives

Le champ des interventions cognitives souffre de la faiblesse méthodologique de nombre d'études (problème du groupe témoin) et de la diversité des interventions, empêchant de généraliser les résultats obtenus avec une méthodologie particulière à l'ensemble des techniques de prise en charge. En outre, à l'exception remarquable de l'étude ETNA3 (29), la plupart des publications dans le domaine sont anglo-saxonnes, et il est difficile d'établir la correspondance entre les interventions cognitives proposées et les techniques de prise en charge proposées en France, basées principalement sur l'orthophonie.

Selon la nomenclature anglo-saxonne, il existe trois grandes catégories d'interventions cognitives : la stimulation cognitive (cognitive stimulation), la réadaptation cognitive (cognitive rehabilitation) et l'entraînement ou la remédiation cognitive (cognitive training). La stimulation cognitive est la modalité ayant fait l'objet du plus de publications. Elle se pratique en groupe, rarement de façon individuelle, et consiste en des sessions de discussions ou de jeux thématiques débutant par une séquence « d'orientation à la réalité ». Cette technique a montré des résultats positifs sur des critères de jugement cognitifs, de qualité de vie et même médico-économiques au stade de démence débutante à modérée, incitant le NICE à la recommander dans son guide de bonnes pratiques (30). Les ateliers mémoire et les activités proposées en accueil de jour sont les prises en charge qui se rapprochent le plus de cette technique en France. La stimulation cognitive a peu été testée au stade de trouble cognitif léger où elle semble moins adaptée.

La réadaptation cognitive est une technique de prise en charge individualisée très pratique visant à développer des stratégies de compensation pour pallier à une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Elle s'adresse par conséquent plus au stade de démence.

C'est le domaine de l'entraînement cognitif qui suscite le plus d'intérêt au stade de trouble cognitif léger. L'entraînement cognitif est basé sur des exercices standardisés ciblant spécifiquement une ou plusieurs fonctions cognitives et visant à améliorer les performances. Le rationnel sous-jacent est que l'amélioration des performances en situation de test ou d'exercice se traduira dans les activités de la vie quotidienne. La prise en charge orthophonique proposée en France est celle qui se rapproche le plus de l'entraînement cognitif. Une méta-analyse récente des essais randomisés d'entraînement cognitif dans le trouble cognitif léger montre des résultats positifs sur la performance mnésique, les fonctions exécutives, la rapidité de l'action, l'attention et le raisonnement sur les tests neuropsychologiques (31). Les essais d'entraînement cognitif sur support informatique au stade de trouble cognitif léger ont également fait l'objet d'une méta-analyse propre, qui objective sensiblement les mêmes résultats sur les performances cognitives en situation de test, avec un effet léger à modéré de l'intervention (32).

Outre la qualité méthodologique limitée de ces études, l'absence de critère de jugement reflétant les bénéfices de l'entraînement sur les activités de la vie quotidienne est une limitation majeure.

Interventions nutritionnelles et activité physique

C'est dans le domaine des interventions nutritionnelles que l'on trouve la seule étude non-pharmacologique à ce jour ayant utilisé comme critère d'inclusion la MA prodromale, définie selon les critères IWG-1 (33). Première du genre, cette étude méthodologiquement indiscutable supplante toutes les autres études dans le domaine. Elle évalue sur 311 patients l'effet de plusieurs compléments nutritionnels formant le principe actif du Souvenaid (acides docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque, uridine, choline, vitamines B9, B12, B6, C, E, phospholipides et sélénium) sur une durée de 2 ans. Malgré une tendance en faveur des compléments, l'étude est négative dans son critère de jugement principal (évolution du score Neuropsychological test battery NTB). Cependant, elle montre des résultats positifs sur certains critères de jugement secondaire cognitifs/fonctionnels (évolution du score CDR-SB) et sur l'atrophie hippocampique et le volume ventriculaire (28).

Enfin malgré un fort rationnel, une méta-analyse récente montre que l'exercice physique dans différentes modalités n'a à ce jour pas montré d'efficacité pour prévenir le déclin cognitif, notamment au stade de trouble cognitif léger (34). Là encore, l'absence d'étude spécifique sur la MA prodromale et la puissance limitée des études disponibles empêchent de conclure.

Interventions combinées

Les grandes études d'intervention multimodale publiées au cours des précédentes années se sont focalisées sur la prévention primaire du déclin cognitif chez des sujets vulnérables. Aucune ne s'est intéressée spécifiquement à la population des maladies d'Alzheimer prodromales. Cela étant, la définition des sujets vulnérables dans les critères d'inclusion permet d'envisager qu'un certain nombre pourraient présenter une MA prodromale. Cela ouvre la voie à des analyses de sous-groupes d'intérêt, qu'on doit cependant considérer avec prudence lorsqu'il ne s'agit pas d'analyses pré-spécifiées.

Les premiers résultats de l'étude FINGER testant une intervention multimodale chez des sujets âgés de 60 à 77 ans pendant 2 ans sont positifs, montrant une amélioration des performances cognitives supérieure dans le groupe traité par rapport aux témoins sur le score NTB. La pertinence clinique de ce résultat reste sujette à caution et on attend avec intérêt les résultats de l'étude d'extension sur la prévention du déclin cognitif et de la démence à long terme. L'étude est néanmoins intéressante pour notre sujet puisque les

critères d'inclusion retenaient des sujets non-déments ayant des performances cognitives inférieures aux normes³⁵. Les études exploratoires du sous-groupe se soumettant à une IRM, une TEP amyloïde et FDG, chez lequel un diagnostic de MA prodromale pourra éventuellement être posé, seront particulièrement intéressantes³⁶.

Seconde du genre, l'étude PreDIVA, publiée en 2016, teste une intervention multimodale chez des sujets non-déments âgés de 70 à 78 ans suivis pendant 6 ans. Négative dans son critère de jugement principale (incidence de la démence à 6 ans), elle montre néanmoins un effet possible sur les démences non-MA, significativement moins fréquentes dans le groupe traité, ce qui laisse envisager l'absence d'effet bénéfique prolongé de l'intervention sur les sujets ayant une MA prodromale à l'inclusion (37).

L'étude MAPT, qui teste une intervention multidomaine et/ou des compléments nutritionnels chez des sujets de plus de 70 ans non déments, est également négative dans son critère de jugement principal (déclin cognitif). Mais au contraire de la précédente, l'analyse non pré-spécifiée de sous-groupes montre que le déclin cognitif est significativement moins important dans le groupe ayant une TEP amyloïde positive traité par l'intervention multidomaine +/- les compléments nutritionnels. Les critères d'inclusion de MAPT sont suffisamment larges pour qu'on puisse estimer que parmi les sujets inclus ayant une TEP amyloïde positive, un certain nombre remplisse les critères de MA prodromale (38).

Synthèse et perspectives

En somme, il est impossible en 2017 de formuler des recommandations de prise en charge au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer basées sur des preuves. Même s'ils sont rapidement passés dans l'usage, il faut rappeler la récence des nouveaux critères diagnostiques de MA prodromale (4, 5, 33, 39). La longueur des études avec des critères de jugement cognitifs, les difficultés à recruter ces patients prodromaux et la priorité actuellement donnée aux traitements disease-modifier dans les essais ajoutent aux difficultés.

Il est cependant troublant de constater le manque criant de données dans certains domaines : l'absence d'essais confrontant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérases aux critères diagnostiques et de jugement modernes de la MA, notamment au stade prodromal ; l'absence d'étude validant les modalités de prise en charge orthophonique proposées en France, notamment au stade prodromal, qui semble le plus intéressant pour ce type d'interventions. Ces exemples devraient susciter des essais académiques bien conduits. L'absence de données devrait progressivement être comblée dans certains domaines, comme celui des interventions non-pharmacologiques mono- ou multimodales, où les premières études au stade de MA prodromale commencent à être publiées.

Dans l'état actuel des connaissances, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ne sont pas recommandés au stade prodromal de la MA. Même en l'absence de preuve établie, il est raisonnable de dépister et traiter les troubles du sommeil, de traiter les facteurs de risque vasculaire selon les recommandations des sociétés savantes pour les sujets âgés, et d'encourager à appliquer les différentes composantes des interventions multimodales (nutrition équilibrée, exercice physique, entraînement cognitif). A défaut de protocole standardisé, outre les mesures favorisant les interactions sociales, la prise en charge orthophonique est probablement ce que l'on peut proposer de plus proche des techniques d'entraînement cognitif ayant montré des signaux d'efficacité encourageants.

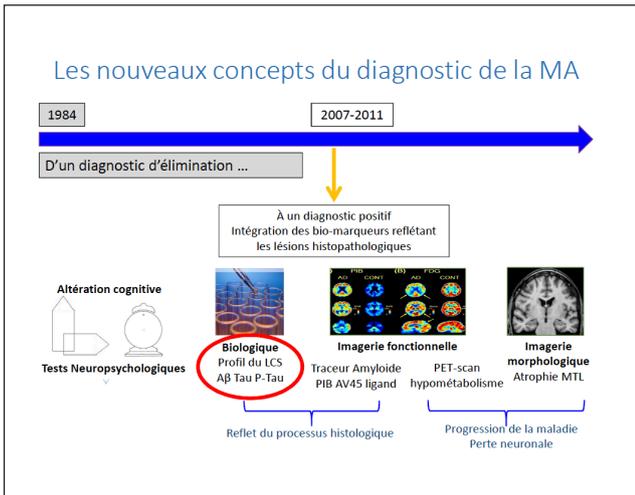
Références

1. Brooker, D., La Fontaine, J., Evans, S., Bray, J. & Saad, K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 29, 682–693 (2014).
2. Winblad, B. et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology* 15, 455–532 (2016).
3. Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A. & Dell'Agnello, G. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J. Alzheimers Dis.* 49, 617–631 (2015).
4. Dubois, B. & Albert, M. L. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology* 3, 246–248 (2004).
5. Albert, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *in* 7, 270–279 (2011).
6. Salloway, S. et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 63, 651–657 (2004).
7. Petersen, R. C. et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 352, 2379–2388 (2005).
8. Feldman, H. H. et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *The Lancet Neurology* 6, 501–512 (2007).
9. Winblad, B. et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 70, 2024–2035 (2008).
10. Doody, R. S. et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 72, 1555–1561 (2009).
11. Russ, T. C. & Morling, J. R. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD009132 (2012).
12. Schreiber, S. et al. Comparison of Visual and Quantitative Florbetapir F 18 Positron Emission Tomography Analysis in Predicting Mild Cognitive Impairment Outcomes. *JAMA Neurol* 72, 1183–1190 (2015).
13. Ritchie, C. et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD010803 (2017).
14. Tifratene, K., Robert, P., Metelkina, A., Pradier, C. & Dartigues, J.-F. Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology* 85, 331–338 (2015).
15. Dubois, B. et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 11, 1041–1049 (2015).
16. Sarazin, M. et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology* 69, 1859–1867 (2007).
17. Hampel, H. et al. Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: Emerging evidence from translational and clinical research. *Alzheimer's & Dementia* 1–14 (2017). doi:10.1016/j.jalz.2017.08.016
18. Bracco, L., Bessi, V., Padiglioni, S., Marini, S. & Pepeu, G. Do cholinesterase inhibitors act primarily on attention deficit? A naturalistic study in Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis.* 40, 737–742 (2014).
19. Schneider, L. S., Dagerman, K. S., Higgins, J. P. T. & McShane, R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 68, 991–998 (2011).
20. Ferris, S., Schneider, L., Farmer, M., Kay, G. & Crook, T. A double-blind, placebo-controlled trial of memantine in age-associated memory impairment (memantine in AAMI). *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 448–455 (2007).
21. Lanctôt, K. L. et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimers Dement (N Y)* 3, 440–449 (2017).
22. Osorio, R. S. et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology* 84, 1964–1971 (2015).
23. Liguori, C. et al. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 71, 1498–1505 (2014).
24. Richard, F. & Pasquier, F. Can the treatment of vascular risk factors slow cognitive decline in Alzheimer's disease patients? *J. Alzheimers Dis.* 32, 765–772 (2012).
25. Deschaintre, Y., Richard, F., Leys, D. & Pasquier, F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 73, 674–680 (2009).
26. Richard, E., Kuiper, R., Dijkgraaf, M. G. W., van Gool, W. A. Evaluation of Vascular care in Alzheimer's disease. Vascular care in patients with Alzheimer's disease with cerebrovascular lesions—a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 57, 797–805 (2009).
27. Valenti, R., Pantoni, L. & Markus, H. S. Treatment of vascular risk factors in patients with a diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Med* 12, 304 (2014).
28. Soininen, H. et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 16, 965–975 (2017).
29. Amieva, H. et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *Int Psychogeriatr* 1–11 (2015). doi:10.1017/S1041610215001830
30. Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E. & Orrell, M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* CD005562 (2012). doi:10.1002/14651858.CD005562.pub2
31. Reijnders, J., van Heugten, C. & van Boxtel, M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Research Reviews* 12, 263–275 (2013).
32. Hill, N. T. M. et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* appiaj201616030360 (2016). doi:10.1176/appi.ajp.2016.16030360
33. Dubois, B. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6, 734–746 (2007).
34. de Souto Barreto, P., Demougeot, L., Vellas, B. & Rolland, Y. Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series A* (2017). doi:10.1093/geron/glx234
35. 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* 385, 2255–2263 (2015).
36. Kivipelto, M. et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's & Dementia* 9, 657–665 (2013).
37. van Charante MD, E. P. M. et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 388, 797–805 (2016).
38. Andrieu, S. et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 16, 377–389 (2017).
39. Dubois, B. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614–629 (2014).

LES BIOMARQUEURS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

A. GABELLE¹, C. PAQUET²

1. CHU Montpellier, France; 2. CHU Lariboisière Fernand-Widal.
Correspondance: a-gabelle@chu-montpellier.fr



Faisabilité de la PL?

Alzheimer's & Dementia

ELSEVIER

Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study

Flora H. Dierker¹, Pablo Montorio-Lago², Clivia Paquet³, Sebastian Engelborghs⁴, Alberto Lleó⁵, Lucrécia Hamner⁶, José I. Molinuevo⁷, Erik Storm⁸, Lucy Farrell⁹, Beza H. G. B. Kamukoyi¹⁰, Magda Todorik¹¹, Constance Skarsgård¹², Ragnar Adami¹³, Anders Wallin¹⁴, Martin Ingelsson¹⁵, Frank Jan de Jong¹⁶, Michael Jonsson¹⁷, Michael Khalil¹⁸, Laura Uthman¹⁹, Martin Ingelsson²⁰, Erik J. Hoff²¹, Gerwin Rok²², Alexandre de Mendonça²³, Janice M. Paquet²⁴, Andrea Ingemar²⁵, Marika Tapp²⁶, Hanne Struyf²⁷, David A. Akshof²⁸, Lutz Frölich²⁹, Mircea Balasa³⁰, Lenhart Munch³¹, Jos W. R. Twisk³², Stefan Porsner³³, Henrik Zetterberg³⁴, Wieje M. van der Flier³⁵, Charlotte E. Teunissen³⁶, Philip Scheltens³⁷, Kaj Blennow³⁸

Abstract

Introduction: Lumbar puncture (LP) is increasingly performed in memory clinics. We investigated patient acceptance of LP, incidence of and risk factors for post-LP complications in memory clinic population.

Methods: We prospectively enrolled 368 patients (50% women, age 66 ± 11 years, mini mental state examination 25 ± 5) in 23 memory clinics. We used logistic regression analysis using generalized estimated equations to investigate risk factors for post-LP complications, such as typical post-lumbar puncture headache (PLPH) and back pain.

Results: A total of 1065 patients (31%) reported post-LP complaints; 589 patients (17%) reported back pain, 649 (19%) headache, of which 286 (9%) reported typical PLPH. Only 42 patients needed medical intervention; 11 (0.3%) received a blood patch, 23 (0.7%) were hospitalized. The most important risk factor for PLPH was medical history of headache. An traumatic needle and age >65 years were protective. Gender, time after LP or volume of cerebrospinal fluid had no effect.

Discussion: The overall risk of complications is relatively low. Risk factors shown in this study are taken into account. LPs can be safely performed in memory clinics.

© 2016 The Alzheimer's Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Pratiques sont très hétérogènes

Faisabilité de la PL

Pratiques sont très hétérogènesmêmes pour les situations à risques

CAT patients sous AAG ?

	Aspirine	Autre antiagrégant (Plavix [®] , Ticlid [®] , Effient [®] , Brilique [®])
Pas de PL	1,42%	4,74%
PL sous traitement	76,3%	58,8%
Arrêt préalable	19,4%	2,7%
Relai par autre traitement	2,8%	9,48%

Conduite à tenir en cas de bithérapie antiagrégante :

- Pas de PL
- Arrêt global
- Arrêt des deux
- Arrêt indifférent
- Arrêt aspirine
- Autre

Amélioration des pratiques

Alzheimer's & Dementia

ELSEVIER

Cerebrospinal Fluid Biomarkers

Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases

Sebastian Engelborghs^{1,2,3}, Ellis Niemantsverdriet^{4,5}, Hanne Struyf⁶, Kaj Blennow⁷, Raf Brouns⁸, Manuel Comabella⁹, Irena Dujmovic¹⁰, Wiesje van der Flier¹¹, Lutz Frölich¹², Daniela Galimberti¹³, Sharmilee Ganapavan¹⁴, Bernhard Hemmer¹⁵, Erik Hoff¹⁶, Jakob Hort¹⁷, Ellen Jacobsen¹⁸, Martin Ingelsson¹⁹, Frank Jan de Jong²⁰, Michael Jonsson²¹, Michael Khalil²², Jens Kutilek²³, Alberto Lleó²⁴, Alexandre de Mendonça²⁵, José Luis Molinuevo²⁶, Guy Nagels^{27,28,29}, Claire Paquet³⁰, Lucilla Parnetti³¹, Gerwin Rok³², Pedro Rosa-Neto^{33,34}, Philip Scheltens³⁵, Constance Skarsgård³⁶, Erik Storm³⁷, Hayretin Tannani³⁸, Pieter Jelle Visser^{39,40}, Anders Wallin⁴¹, Bengt Winblad⁴², Henrik Zetterberg^{43,44}, Flora Duits⁴⁵, Charlotte E. Teunissen^{46,47}

Fiche HAS 2018

Réalisation de la PL : synthèse

Réaliser la PL après une Imagerie – Avant 13h (même horaire pour un même centre)

Type d'aiguille PL

- Utilisation des aiguilles atraumatiques

Gestion de la douleur

- Utilisation anesthésiant local
- Calinox/Entonox : pb de la confusion post gaz/impact négatif de l'anesthésiant gazeux?
- Nouvelle approche : Hypnoalgésie

Quantité de LCS

- volume minimum nécessaire au dosage = 500µl
- volume prélevé : aucune influence sur la survvenue du sd post-PL jusqu'à 30 ml



Strupp / Neurologie et al. 2001

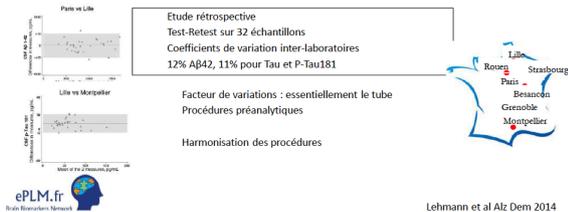
Réalisation de la PL : synthèse



- PL non urgente
- Aspirine : maintient
- Clopidrogel : arrêt 5 j avant, relais pas aspirine
- Asp+clopidrogel : arrêt clopidrogel 5j avant
- Asp+prasugrel : arrêt prasugrel 7j avant
- Asp+ticagrelor : arrêt ticagrelor 5j avant

Reprise aussi précoce que possible
Au mieux le jour même

Biomarqueurs utilisables en pratique courante ?



Qui utilisent les biomarqueurs en routine ?

Journal of Alzheimer's Disease 40 (2014) 857-861
DOI:10.1016/j.jad.2013.07.027
IOS Press

Short Communication

Who Needs Cerebrospinal Biomarkers? A National Survey in Clinical Practice

Anne Cécile Troussière^{1,3}, David Wallon^{1,3}, François Mouton-Liger^{1,4,5,1}, Rachida Yatim¹,
Philippe Robert¹, Jacques Hugon^{1,4,5}, Didier Hannequin¹, Florence Pasquier¹ and Claire Paquet^{1,4,5}

Table 1
Indications in clinical practice of biomarkers of Alzheimer's disease in the cerebrospinal fluid in France

Indications of CSF AD biomarker prescriptions, n (%)	Total n=143	Research memory centre n=65	Memory consultation n=78
Atypical dementia	129 (90.2)	63 (96.9)	66 (84.6)
Doubtful cases	122 (85.3)	59 (90.7)	63 (80.7)
MCI	72 (50.3)	42 (64.6)	30 (38.4)
Systematically for AD	6 (0.04)	5 (0.07)	1 (0.01)
Systematically for MCI	15 (10.4)	11 (16.9)	4 (0.05)
At the request of the patient	17 (11.8)	9 (13.8)	8 (10.2)
Clinical Research	71 (49.6)	49 (75.5)	22 (28.2)
Others	43 (30)	26 (40)	17 (21.7)
Referred by a colleague for CSF AD biomarkers	22 (15.3)	13 (20)	9 (11.5)

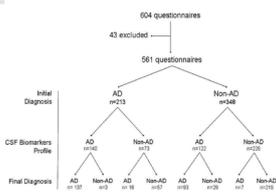
Apport des biomarqueurs en pratique clinique

1^{ère} partie : Avant la demande des biomarqueurs

- Age et sexe du patient
- Examens réalisés avant la demande
- Hypothèses possibles et la plus probable
- Degré de certitude du clinicien dans son diagnostic

2^{ème} partie : Après les résultats des biomarqueurs

- Hypothèses possibles et la plus probable
- Changement dans le diagnostic (DR)
- Degré de certitude du clinicien dans son diagnostic
- Modification de la prise en charge thérapeutique



Mouton-Liger et al. 2014

- Concordance entre diagnostic initial avant PL et après résultats = 65,2%
- Amélioration du degré de certitude avant/après PL de 22% (6.3 à 8.1/10)
- 34% de changement de diagnostic principal
 - Si discordance, clinicien suit le diagnostic biologique dans 77 %
 - Reffet de l'impact direct des biomarqueurs sur le diagnostic final

Quand utiliser les biomarqueurs du LCS?

- En pratique CMP/CMRR, fonction du stade
 - Stade de MA 20-26 = Oui car
 - Bcp de données MA versus contrôles
 - MA vs diagnostics différentiels
 - Prise en charge + possibilité inclure essais thérapeutiques
 - MCI amnésique qui décline = Oui car
 - Importance de la prévention secondaire
 - Prise en charge + possibilité essais thérapeutiques
 - Au stade de plainte objective = en recherche
 - Chez sujets à risque, histoire familiale + APOε4+ = Non Intérêt

Apport des biomarqueurs en pratique clinique



Mise au point

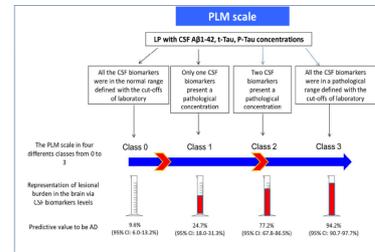
Les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal dans la maladie d'Alzheimer : un outil de recherche utile dans la pratique clinique courante des consultations mémoire pour les cas complexes

Alzheimer's disease cerebro-spinal fluid biomarkers: A clinical research tool sometimes useful in daily clinical practice of memory clinics for the diagnosis of complex cases

E. Magnin^{1,2,3}, J. Dumurgier⁴, E. Bouaziz-Amar⁵, S. Bombois⁶, D. Wallon⁷, A. Gabelle⁸, S. Lehmann⁹, F. Blanc¹⁰, O. Bousiges¹¹, D. Hannequin¹², B. Jung¹³, C. Miquet-Alfonsi¹⁴, M. Quillard¹⁵, F. Pasquier¹⁶, K. Peoc'h¹⁷, J.-L. Laplanche¹⁸, J. Hugon¹⁹, C. Paquet²⁰, pour le groupe ePLM (étude des biomarqueurs de la Ponction Lombaire Multicentrique)



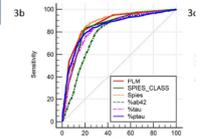
Une échelle d'interprétation : La PLM scale



La PLMscale est un modèle de prédiction simple, intuitif

Permet de faciliter l'interprétation des données en routine et d'harmoniser les diagnostics

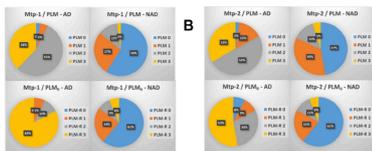
MA positive si PLM scale ≥ 2
Se 87% et Sp 89% (AUC 0,92)



Validation européenne et sur 200 cas autopsiques
Optimisation avec PLMscale en utilisant le ratio Aβ42/Aβ40

Lehman et al., ART 2015, Gabelle et al., a et b under-review

Une échelle optimisée: PLM-ratio scale



904 participants
342 AD, 562 NAD
400 in Mtp-1 and 504 Mtp-2.

The distribution of AD and NAD differed between the PLM and the PLM_r scales (p<0.0001).

The percentage AD well classified (class 3) increased with PLM_r from 38% to 83% in Mtp-1 and from 33% to 53% in Mtp-2.
A sharp reduction of the discordant profiles going from 34% to 16.3% and from 37.5% to 19.8%, for Mtp-1 and Mtp-2 respectively, was observed.

The AUC of the PLM_r scale was 0.94 in Mtp-1 and 0.87 in Mtp-2.

Gabelle et al., under review

Intérêts des biomarqueurs du LCS en recherche...

- Valeur pour le diagnostic positif (Hulstaert 1999; Andreassen 2001)
- Valeur pour les diagnostics différentiels : DFT, DCL, démence vasculaire (Grossmann 2003; Pijnenburg 2006; Bibl 2010, Gabelle 2011)
- Pour prédire la conversion du MCI vers la MA même à un stade précoce de la maladie (plainte objective cognitive-comportementale) (Andreassen 2003; Hansson 2010, Zetterberg 2011);
- Pour prédire les MA précliniques avec une plainte subjective (Van Harten 2013)
- Valeur pronostique du déclin cognitif (Fagan 2007) en particulier des concentrations élevées de Tau et p-Tau dans le LCS corrélées à une évolution plus rapide plus agressive du processus (Gunnarsson 2013)

❖ Le seul biomarqueur reflétant les 2 lésions



Comment interpréter les profils atypiques?

Données conflictuelles?

Dans notre base de données ND-Biobank Montpellier/ collaboration ePLM.fr
Discordance des 3 biomarqueurs = 33%
Discordance PET-FDG et PL = 20%
Discordance Tau LCR et Tau atrophie hippocampique = 15%

Quel « poids » donné à chaque biomarqueur?

Probabilité non informative de MA physiopathologique quand on a une dissociation Aβ positive et Tau négative ou inversement
Nouvelles données sur les SNAP et les PART

Que pensez d'une baisse isolée d'Aβ42?

Etude sur les 677 avec PL de MTP revu en terme de « confirmation diagnostic » :
Aβ42 inférieur au Cut-Off de façon isolée = 11%
Revalidation des dosages (pré-analytique) et des diagnostics
→ 1/3 MA et 2/3 non MA...

Intérêt du ratio CSF Aβ42/Aβ40

ePLM.fr
Brain Biomarkers Network

alzheimer's research therapy

RESEARCH

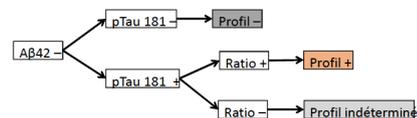
Open Access

Cerebrospinal fluid amyloid-β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study

Jelen Duvnjak^{1,2}, Susanna Schram³, Audrey Gabelle⁴, Oliver Henning⁵, Stéphane Bontol⁶, Jörn-Lutz Lapinski⁷, Karol Popp⁸, Bernd Sabirbekov⁹, Karina V. Pustovarski¹⁰, Constance Delisle¹¹, Florence Pasquier¹², Jacques Touchet¹³, Jacques Rogge¹⁴, Genevieve¹⁵ and Sivan-Leyfshay¹⁶

- Intérêt du dosage du peptide Aβ40 en pratique clinique.
- 367 patients ayant eu une PL pour exploration d'un trouble cognitif
- Tube en polypropylène commun aux 3 centres (Sarstedt, 62.610.201).

▪ Pas de supériorité dans l'usage systématique du ratio Aβ42/40 % Aβ1-42 seul



- En revanche en cas de discordance entre peptide Aβ42 et protéine Tau :
 - L'utilisation du ratio Aβ42/40 permet une conclusion biologique dans >50% des cas.
 - Réduction des résultats indéterminés de 22% à 10% dans notre population.
 - Améliore la congruence avec le diagnostic final du clinicien.

ePLM.fr Brain Biomarkers Network

Effet de l'âge sur les profils des biomarqueurs du LCS

Etude PLM-âge : 966 patients (528 MA et 438 non-MA)

Plus les patients MA sont jeunes plus les anomalies des biomarqueurs du LCS ont un poids diagnostique par rapport aux patients âgés
La relation entre l'âge et les biomarqueurs du LCS est inversée entre les MA et les non-MA
L'impact de l'âge est plus important chez les femmes.

Quartiles age	AUC Aβ 1-42
≤63	82
63-71	78
71-78	71
≥78	67

Validité des critères HAS pour l'utilisation des biomarqueurs LCS chez sujets jeunes

Dumngier, Neurobiology of the disease 2012

ePLM.fr Brain Biomarkers Network

MA à PL normale?

Données PLM de 01/2004 à 06/2011 sur 2661 patients dont 1098 avec diagnostic de MCI-AD ou AD probable AVANT les résultats des biomarqueurs à PL
37 soit 3,3% sur 3 ans de suivi et probablement moins si FU plus long et si génétique...

Bombois et al. In press

Quand utiliser les biomarqueurs du LCS?

- Selon recommandations HAS: sujets jeunes <65 ans, cas atypiques, déclin/évolution rapide, recherche
- D'après NIA et IGW2 critères en recherche et quelque soit le stade
 - PL Aβ42+Tau ou PET-amyloïde donc en France = PL
- En pratique clinique CMP/CMRR
 - 2^{ème} ligne après BNP et IRM
 - Proposée 37% à la 1^{ème} cs, 27% à la 2^{ème} cs, 15% après 1 an suivi
 - Etude ISAC : confiance envers biomarqueurs de la PL

Les biomarqueurs pronostiques

Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases

2016 Neuron Article

We found robust increases of neurofilament light chain (NFL) in CSF and blood in murine models of α-synucleinopathies, tauopathy, and β-amyloidosis. Blood and CSF NFL levels were strongly correlated, and NFL increases coincided with the onset and progression of the corresponding proteopathic lesions in brain. Experimental induction of α-synuclein lesions increased CSF and blood NFL levels, while blocking Aβ lesions attenuated the NFL increase. Consistently, we also found NFL increases in CSF and blood of human α-synucleinopathies, tauopathies, and Alzheimer's disease. Our results suggest that CSF and particularly blood NFL can serve as a reliable and easily accessible biomarker to monitor disease progression and treatment response in mouse models and potentially in human proteopathic neurodegenerative diseases.

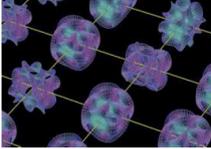
Figure 5. Increase of NFL in CSF and Blood Serum of Human α-Synucleinopathies, Tauopathies, and β-Amyloidosis. (A) NFL in CSF and (B) NFL in serum of healthy controls (HC, n = 35), sporadic Parkinson's disease (SPD, n = 33), dementia with Lewy bodies (DLB, n = 20), multiple system atrophy (MSA, n = 17), progressive supranuclear palsy (PSP, n = 24), corticobasal syndrome (CBS, n = 10), mild cognitive impairment (MCI, n = 35), and Alzheimer's disease (AD, n = 16) (see Table S1 for subject details). Group means ± SEM and individual values are presented. ANCOVA, controlling for age, revealed for CSF NFL: F(7,183) = 4.1, and serum NFL: F(7,188) = 19.5, both p < 0.001. Bonferroni's post hoc comparison was performed between HC and all the disease groups for CSF and serum. Note: data were log10 transformed for this analysis. Outliers were excluded (CSF n = 2, serum n = 4) (see Experimental Procedures). In addition, one CSF sample was not available, and three serum samples did not yield any signal above the level of detection. (*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001; ns, not significant). See

NfL = marqueur de dommage des axones myélinisés de large calibre
Objectif: Tester si concentration CSF NfL associé déclin cognitif, atteinte neurodégénérative IRM et altération SB

Concentrations les + élevées NfL = déclin le + rapide

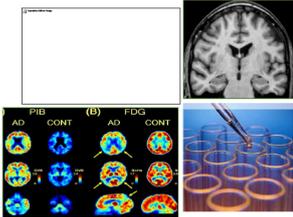
Objectif : pertinence de ces marqueurs, information similaire ou complémentaire dans la MA

CSF Tau, NfL, Ng tous prédicteurs de MA AUC 85.5%
 CSF Tau et Ng très corrélés et associés amyloïde, déclin cognitif et atrophie hippocampique
 En particulier chez les sujets avec atteinte amyloïde
 NfL reflète neurodégénérescence indépendamment de Aβ



Les biomarqueurs plasmatiques

BACKGROUND: PLASMA AMYLOID BIOMARKERS



A sensitive, specific, inexpensive and easy-to-use biomarker appeared to be the gold standard for clinical diagnosis, screening for clinical trials and for identifying at-risk to develop AD participants

Among biomarkers, plasma amyloid seemed to be very interesting

BACKGROUND: PLASMA AMYLOID BIOMARKERS

- Predictive value of plasma Aβ for AD diagnosis, for MCI and for cognitive decline in at-risk AD population yields conflicting results:
 - Elderly with a higher plasma Aβ₄₂ level and a lower plasma Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio at baseline have an increased risk of dementia (Lambert, 2009)
- A decreased of plasma Aβ₄₂ level is associated with the progression from controls and MCI to AD (Song F, 2011)
- Conflicting results (Van Oijen M 2006, Sundelof J 2008, Hansson 2010-2012)
- Few studies have done the comprehensive correlation between plasma Aβ, CSF, brain biomarkers of the AD process.

OBJECTIVES

The aims of the BALTAZAR study were to :

- assess the plasma levels of amyloid Aβ₄₂ and Aβ₄₀ in a large clinically-based cohort of amnesic MCI (aMCI), non-amnesic MCI (naMCI) and AD patients
- investigate the correlations between plasma Aβ₄₂ and Aβ₄₀ and CSF Aβ₄₂, Tau, p-Tau, brain imaging (MRI) and cognitive assessments

METHODS

Prospective study, 23 memory centers

	Baseline	M6	M12	M24	M36
Design	Clinical evaluation Cognitive Battery Plasma samples CSF samples MRI	Clinical evaluation Cognitive Battery	Clinical evaluation Cognitive Battery Plasma samples	Clinical evaluation Cognitive Battery	Clinical evaluation Cognitive Battery Plasma samples MRI
		↓	↓	↓	↓
		If conversion from MCI to dementia, plasma samples and MRI			

Inclusion criteria : 3 clinical groups
 AD : age ≥ 45y, probable AD NINCDS-ADRDA criteria; mild to moderate stage MMSE >15
 MCI : age ≥70y with MCI diagnostic according to Petersen's criteria
 MCI amnesic : memory impairment on FCSRT (age, sex and education)
 MCI non-amnesic : no memory impairment
 To follow more recent diagnosis criteria, we reclassified MCI participants based on NIA Albert's criteria and A/T/N Jack's classification

METHODS

Demographical, health status and medications including potential confounding factors: vascular factors, BMI, disability, depression

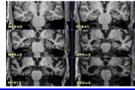
Battery of cognitive tests at baseline, each 6 months during 3y of FU : MMSE, DMS48, verbal fluency, DO80, FCSRT, TMTA, TMTB, WAIS, working memory, clock test...

Plasma and CSF samples were drawn the same day
All the measurements of plasma and CSF were centralized and analyses were performed blind to the participant's diagnosis

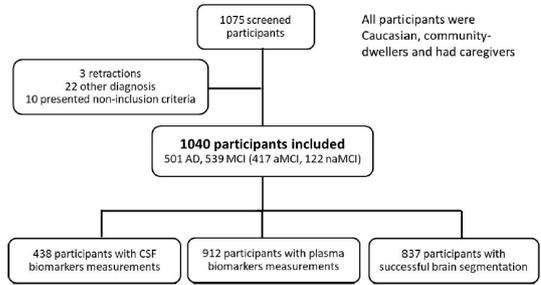
Plasma Aβ₄₂ and Aβ₄₀ were measured by xMAP technics
At baseline, M12 and M36

CSF biomarkers Aβ₄₂, Tau and p-Tau by ELISA.

MRI 1.5T brain imaging at baseline, M12, M24, M36
The global and hippocampal atrophy were assessed by MRI
Analysis was also centralized and blind to diagnosis



RESULTS : FLOW-CHART



The analysis is cross-sectional, as the clinical, neuropsychological and imaging follow-up is still ongoing.

RESULTS : DEMOGRAPHICS AT BASELINE

Characteristics, % (N)	Whole sample N=1040	AD N=501	aMCI N=417	naMCI N=122	p*
Age	77.5 (6.6)	77.3 (7.7)	77.7 (5.5)	77.9 (5.2)	0.58
Women	58.2 (605)	56.9 (285)	55.6 (232)#	72.1 (88)#	0.004
Educational level					
Primary	20.1 (207)	25.4 (125)	15.9 (66)	13.3 (16)	<.0001
Secondary	37.8 (389)	39.8 (196)	37.0 (154)	32.5 (39)	
High school diploma or above	42.1 (433)	34.9 (172)	47.1 (196)	54.2 (65)	
BMI (kg/m ²)	25.0 (3.9)	25.0 (4.2)	25.2 (3.7)	24.5 (3.7)	0.30
APOE genotype					
No apoe4 allele	55.1 (510)	49.8 (200)	55.1 (222)	73.3 (88)	<.0001
1 apoe4 allele	38.6 (357)	42.3 (170)	39.0 (157)	25.0 (30)	
2 apoe4 alleles	6.27 (58)	7.96 (32)	5.96 (24)	1.67 (2)	
Comorbidities					
Hypertension	73.0 (748)	73.6 (359)	71.1 (295)	77.7 (94)	0.33
Diabetes	15.9 (150)	17.0 (76)	16.1 (62)	10.8 (12)	0.27
Dyslipidemia	38.1 (392)	38.1 (189)	37.7 (155)	39.3 (48)	0.95
History of stroke or TIA	7.48 (77)	8.27 (41)	7.04 (29)	5.74 (7)	0.58
History of depression	23.4 (241)	21.8 (108)	23.8 (98)	28.7 (35)	0.27
Global cognitive assessment					
MMSE (/30)	24.4 (3.8)	22.2 (3.8)	26.1 (2.5)#	27.4 (2.1)#	<.0001
ADL score (/6)	5.81 (0.54)	5.72 (0.67)	5.90 (0.38)	5.85 (0.31)	<.0001
IADL score (/14)	11.8 (2.8)	10.8 (3.3)	12.7 (2.0)#	13.1 (1.6)#	<.0001
GDS (/30)	7.68 (5.06)	7.52 (5.03)	7.70 (5.04)	8.33 (5.31)	0.34
Hippocampal volume (R+L) (cm ³)	4.26 (1.24)	3.93 (1.26)	4.44 (1.17)#	5.00 (0.87)#	<.0001

RESULTS : BETWEEN-GROUPS DIFFERENCES OF PLASMA Aβ

1/ Based on clinical and neuropsychological characteristics

Biomarkers, M (SD)	Whole sample N=912	AD N=426	Amnestic MCI N=373	Non-amnestic MCI N=113	p*
Plasma biomarkers (N=912)					
Aβ ₁₋₄₂ (pg/mL)	37.8 (11.6)	36.9 (11.7)	38.2 (11.9)	39.7 (10.5)	0.01
Aβ ₁₋₄₀ (pg/mL)	267 (73)	263 (80)	269 (68)	272 (52)	0.04
Aβ ₁₋₄₂ /Aβ ₁₋₄₀ ratio	0.156 (0.107)	0.160 (0.120)	0.154 (0.105)	0.148 (0.039)	0.21
CSF biomarkers (N=438)					
Aβ ₄₂ (pg/mL)	817 (353)	722 (282)	864 (390)	1004 (351)	<.0001
Tau (pg/mL)	505 (245)	588 (257)	470 (221)	326 (136)	<.0001
p-Tau (pg/mL)	73.7 (34.2)	81.9 (37.7)	70.5 (31.1)	54.2 (17.1)	<.0001
p-Tau/Aβ ₄₂ ratio	0.114 (0.085)	0.134 (0.088)	0.108 (0.085)	0.0634 (0.0355)	<.0001

The levels of plasma Aβ₁₋₄₂ and Aβ₁₋₄₀ differed between the three groups and significantly decreased from naMCI, aMCI to AD participants. No difference for the ratio is observed.

RESULTS : BETWEEN-GROUPS DIFFERENCES OF PLASMA Aβ

2) MCI classified with the Albert's classification

MCI unlikely due to AD: CSF Aβ₄₂ normal range and CSF Tau or no hippocampal atrophy
MCI high likelihood due to AD: CSF Aβ₄₂ positive (<700pg/ml) and CSF Tau abnormal >400 pg/ml or CSF P-Tau >60 pg/ml or hippocampal atrophy (Scheltens>2)

Biomarkers, M (SD)	MCI unlikely due to AD N=58	MCI due to AD high likelihood N=108	p1	p3
Plasma/serum biomarkers				
Aβ ₁₋₄₀ (pg/mL)	281 (60)	272 (69)	0.45	0.26
Aβ ₁₋₄₂ (pg/mL)	38.9 (12.5)	35.6 (10.1)	0.08	0.03
Ratio Aβ ₁₋₄₀ /Aβ ₁₋₄₂	8.06 (3.72)	8.26 (3.59)	0.76	0.72
Ratio Aβ ₁₋₄₂ /Aβ ₁₋₄₀	0.140 (0.041)	0.137 (0.052)	0.70	0.57

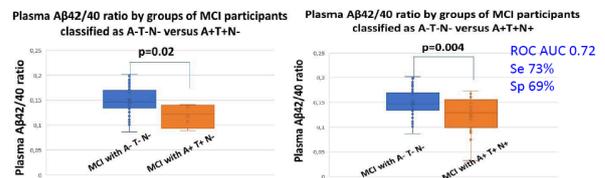
P1: Crude data, ANOVA; P3= age, sex, APOE4 status and education

The levels of plasma Aβ₁₋₄₂ are different between MCI unlikely due to AD and MCI due to AD with high likelihood independently of age, sex, APOE4 status and educational level

RESULTS : BETWEEN-GROUPS DIFFERENCES OF PLASMA Aβ

3) MCI classified based on ATN classification

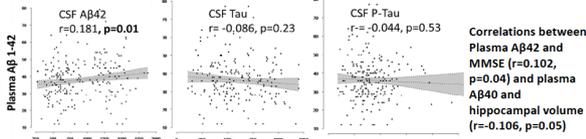
A+ : Only amyloid+ CSF Aβ₄₂ <700pg/ml
T+ : Only Aggregated-Tau with CSF P-Tau >60pg/ml
N+ : with CSF Tau>400 pg/ml and hippocampal atrophy (Scheltens>2)



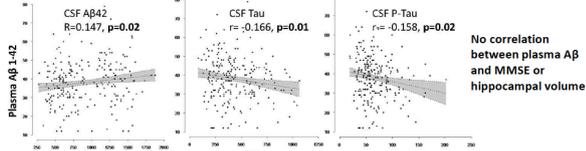
The levels of plasma Aβ₁₋₄₂, Aβ₁₋₄₂/1-40 ratio are different between ATN all negative versus A+ and at least T or N engagement, independently of age, sex, APOE4 status and educational level

RESULTS : CORRELATIONS BETWEEN PLASMA and CENTRAL BIOMARKERS

In clinically defined AD patients



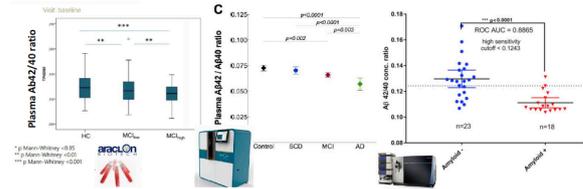
In clinically defined MCI patients



DISCUSSION

Synergic and complementary results independently of technics used :

- Araclon (HC, MCI low and MCI high probability to develop AD)
- Simoa assay (HC, SCD, MCI and AD) from the BIOFINDER study (Hansson' Team)
- SILK proteomic technic (PET-Aβ+, HC) from the Bateman' Lab



Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis

Vitaliy Ovod^{1,2}, Kara N. Ramsey^{1,3}, Kwasi G. Mawunoyega¹, Jim G. Bollinger⁴, Terry Hicks⁴, Theresa Schneider⁴, Melissa Sullivan⁴, Katrina Paunier⁴, David M. Holtzman^{1,2,4}, John C. Morris^{4,5}, Tammie Benzinger⁴, Anne M. Fagan^{1,2,4}, Bruce W. Patterson⁴, Randall J. Bateman^{1,2,4,6}

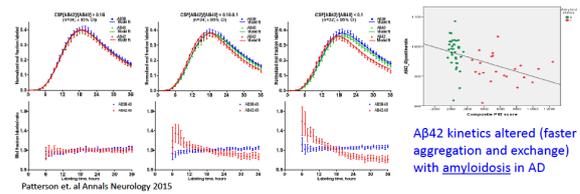
2017
Washington University in St. Louis
School of Medicine
Alzheimer's & Dementia

Demographics of plasma Aβ study participants

Zenith	Amyloid negative N=23	Amyloid positive N=18	Total N=41
Age	74.4	78.4	76.2
% Male/Female	47/53	67/33	56/44
ApoE4 %	4.3	66.6	29.5
CDR	0.07	0.66	0.32
MMSE	28.81	26.37	27.77



Vitaliy Ovod, MS Terry Hicks Theresa Schneider Tom Kastan, PhD Kwasi Mawunoyega, PhD Jim Bollinger, PhD



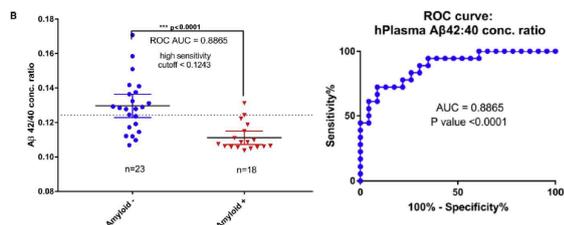
Altered Aβ kinetics in plasma have the same pattern as CSF β-amyloid kinetics

Blood plasma Aβ42/40 concentrations are consistently lower with AD plaques, similar to CSF

Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis

Vitaliy Ovod^{1,2}, Kara N. Ramsey^{1,3}, Kwasi G. Mawunoyega¹, Jim G. Bollinger⁴, Terry Hicks⁴, Theresa Schneider⁴, Melissa Sullivan⁴, Katrina Paunier⁴, David M. Holtzman^{1,2,4}, John C. Morris^{4,5}, Tammie Benzinger⁴, Anne M. Fagan^{1,2,4}, Bruce W. Patterson⁴, Randall J. Bateman^{1,2,4,6}

2017
Washington University in St. Louis
School of Medicine
Alzheimer's & Dementia



DISCUSSION

Interest of plasma amyloid biomarkers for diagnosis with good sensitivity and specificity

Those technics are available in Montpellier

Interesting to develop this aspect at least for pre-screening subjects for clinical trials prior to PET-amyloid?

*Ce livre a été édité à l'occasion du congrès National des unités de soins,
d'évaluation et de prise en charge ALZHEIMER dont les partenaires sont*

MSD
Lilly
Biogen

CONGRÈS NATIONAL 2018
DES UNITÉS DE SOINS, D'ÉVALUATION
ET DE PRISE EN CHARGE*

Alzheimer

PARIS

Mercredi 12 et jeudi
13 décembre 2018

Palais des Congrès d'Issy-les-Moulineaux
Métro : Mairie d'Issy ligne 12

Retrouvez-nous sur facebook 

www.uspalz.com

* Consultations Mémoire, UHR, Accueils de jour, PASA, Unités de soins spécialisés en EHPAD, MAIA, UCC, plateforme de répit, SIAAD, CMRR, Hôpital de jour, ESA...

AGISSONS CONTRE LA DÉPENDANCE IATROGÈNE ÉVITABLE CHEZ LA PERSONNE AGÉE HOSPITALISÉE

Le saviez-vous ?

Lors d'une hospitalisation environ **30% des sujets de plus de 70 ans** perdent la capacité à réaliser une ou plusieurs activités de base de la vie quotidienne¹ en raison de la pathologie aiguë... mais aussi des modalités de prise en charge.

Cette dépendance est **évitable** dans la moitié des cas².

Prévenir la dépendance à l'hôpital, c'est la mission de tous

① J'évalue le statut fonctionnel du patient à des moments clés grâce à l'échelle A.D.L.³

Moments clés <i>(par interrogatoire du patient ou de la famille ou par évaluation directe de l'équipe)</i>	Activité	État
J-15 Entrée Une fois/semaine pendant le séjour Sortie	Toilette	1: Aucune aide
		0.5: Aide pour une seule partie du corps
		0: Aide pour plusieurs parties du corps ou toilette impossible
	Habillage	1: Aucune aide
		0.5: Aide pour lacer ses chaussures, boutonner, fermer une fermeture éclair
		0: Aide pour prendre ses vêtements ou s'habiller
	Aller au W.C. (s'essuyer et se rhabiller)	1: Aucune aide humaine (peut utiliser canne, fauteuil roulant...)
		0.5: Besoin d'une aide
		0: Ne va pas au W.C.
	Locomotion	1: Aucune aide pour entrer et sortir du lit, s'asseoir ou se lever (peut utiliser une aide technique de marche)
0.5: Besoin d'aide		
0: Ne quitte pas le lit		
Contenance	1: Contrôle complet urine et selle	
	0.5: Incontinence occasionnelle	
	0: Incontinence totale, nécessité de sondage ou surveillance permanente	
Alimentation	1: Aucune aide	
	0.5: Aide pour couper la viande ou beurrer le pain	
	0: Aide complète ou alimentation artificielle	

② Je reste vigilant face aux principales situations à risque de dépendance iatrogène évitable (HOSPITAL) et propose un plan de prévention personnalisé pour le patient

Situations à risque	Attention !!!
H Habillage/ toilette	Ne pas faire la toilette à la place du patient quand il en est capable 
O Orientation	Ne pas négliger le risque de confusion : rappeler date et lieu 
S Sondes et protections urinaires	Ne pas mettre de protection ou de sonde urinaire si ce n'est pas nécessaire 
P Perfusions, oxygène, sondes et scopes	Ne pas maintenir un dispositif médical sans le réévaluer 
I Immobilité	Ne pas laisser le patient au lit sans le mobiliser 
T Traitements	Ne pas renouveler systématiquement un traitement 
A Alimentation	Ne pas mettre le patient au régime 
L Lieu de sortie non anticipé	Ne pas oublier d'anticiper la sortie dès l'entrée 

Pour retrouver toutes les informations de la brochure, rendez-vous sur www.equipe-regionale-veillessement.ars.midipyrenees.sante.fr > rubrique "dépendance iatrogène"



¹ Margilic et al. J Am Geriatr Soc 1993 ² Sourd et al. J Frailty Aging 2014 ³ Katz et al. JAMA 1963



<http://www.uspalz.com/>