

Actualités sur les maladies neuro-dégénératives

Dr Nicolas AUGUSTE
nicolasauguste@chu-st-etienne.fr
CMRR Saint-Etienne - Gériatrie
consultation mémoire - service NPG
Hôpital de la Charité

Vendredi 2 Mars 2018

5^{ème} journée d'échanges des Unités Cognitivo - Comportementales et Unités d'Hébergement Renforcé

CENTRE
MÉMOIRE
RESSOURCES
ET RECHERCHE



SAINTE-ETIENNE

 **FACULTÉ
DE MÉDECINE**
JACQUES-LOFRANI & SAINT-ETIENNE



La maladie d'Alzheimer en 2018

La recherche sur les maladies neurodégénératives est-elle en crise?

Début janvier, le laboratoire Pfizer annonçait abandonner les recherches sur les maladies neurodégénératives. Par ailleurs, plusieurs essais cliniques menés par d'autres laboratoires ont échoué.

franceinfo:

Samedi 6 janvier, le géant pharmaceutique Pfizer a annoncé mettre fin à ses recherches coûteuses et vaines sur les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Par ailleurs, nouvelle déception trois jours plus tard. Les résultats très attendus de trois essais cliniques sur une molécule du laboratoire danois Lundbeck étaient publiés dans le Journal of the American Medical Association (JAMA)...

La maladie d'Alzheimer en 2018

- Épidémiologie
- Processus physiopathologique
- Diagnostic
- Imagerie
- Traitements
- Prévention

La maladie d'Alzheimer en 2018

- **Épidémiologie**
- Processus physiopathologique
- Diagnostic
- Imagerie
- Traitements
- Prévention

Épidémiologie

- De nombreux facteurs:
- 1^{er} facteur de risque: **âge**

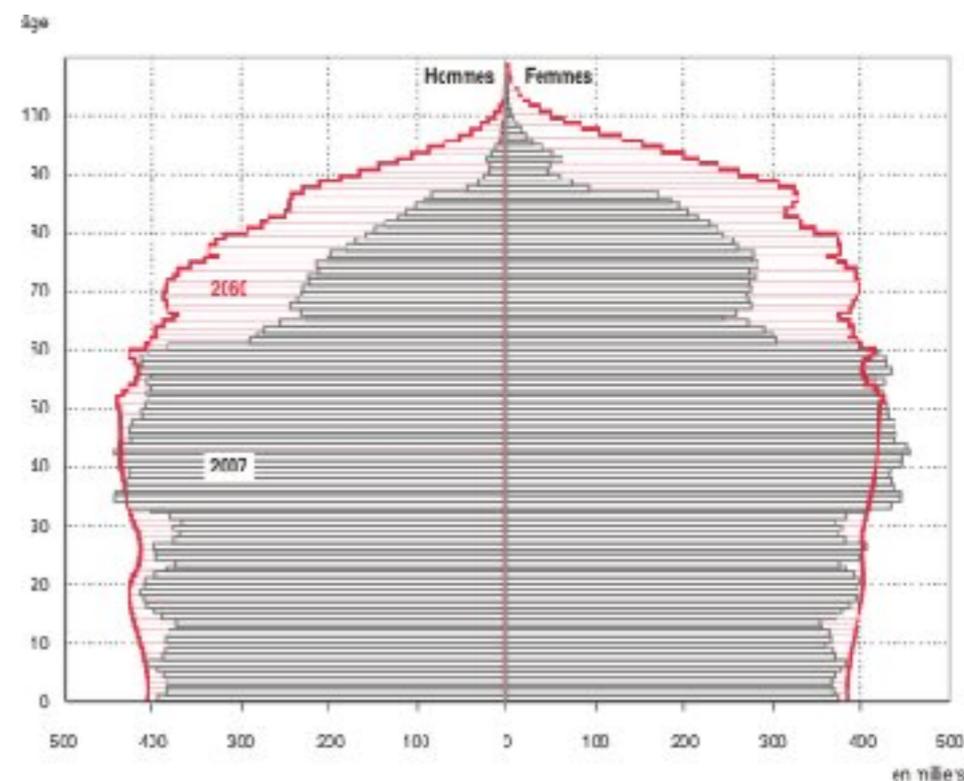
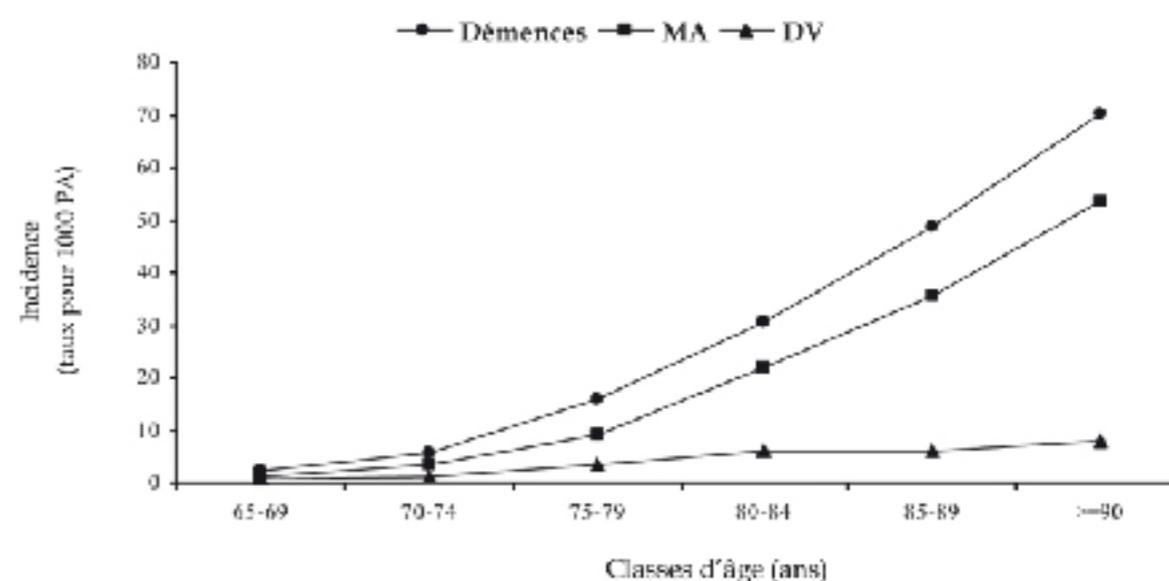
EURODEM, 2000; Fratiglioni et al.

Incidence:

2/1000 pers/an entre 65 et 69 ans

70/1000 pers/an après 90 ans

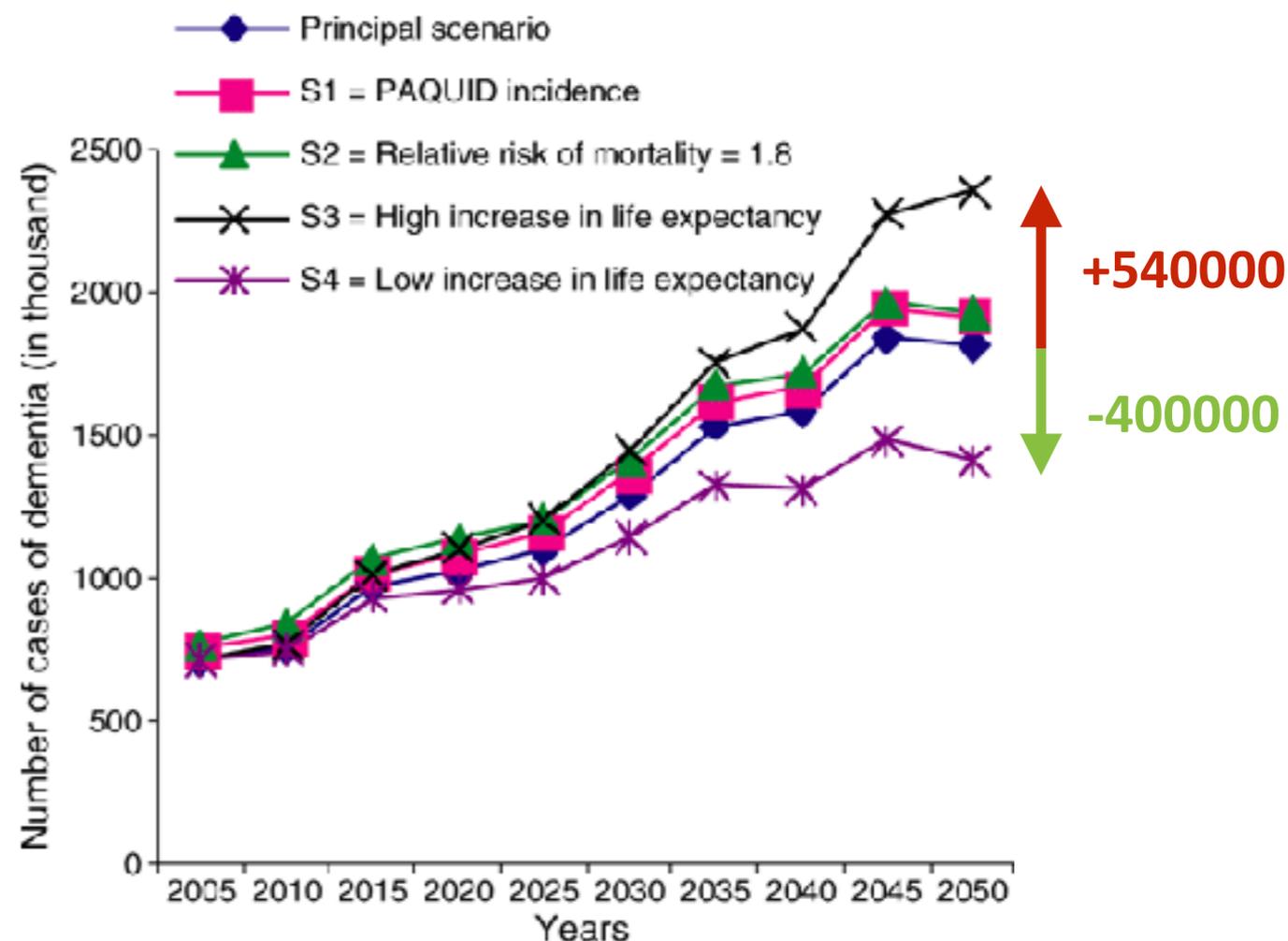
- **Vieillesse** de la population
- **Évolution de l'espérance de vie**



Épidémiologie

- **860 000** cas estimés en France, **225 000** nouveaux cas /an
Cohorte PAQUID, 770000 cas estimés en 1999
- Projection *Mura et al; European Journal of Neurology, 2010*

Année	MA
2010	754 000
2015	966 000
2020	1 026 000
2030	1 287 000
2040	1 579 000
2050	1 813 000

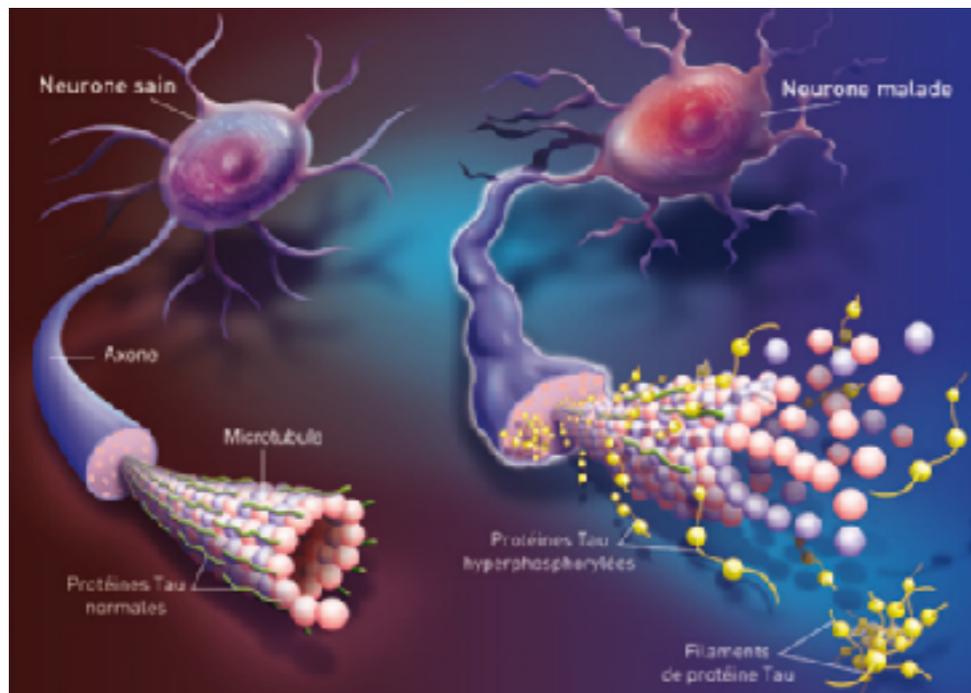


La maladie d'Alzheimer en 2018

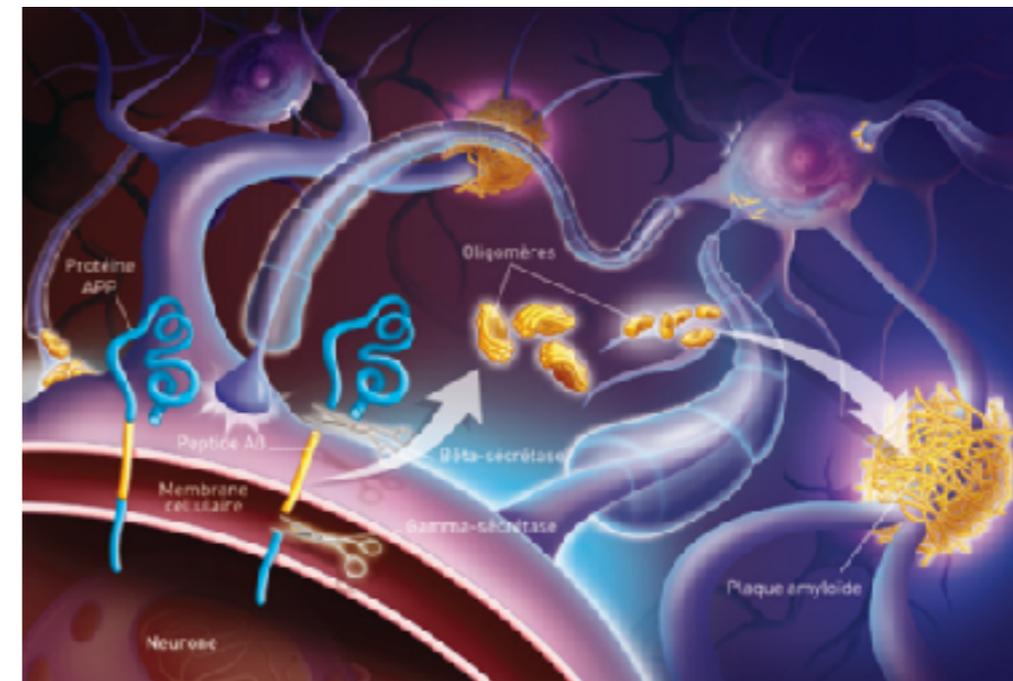
- Épidémiologie
- **Processus physiopathologique**
- Diagnostic
- Imagerie
- Traitements
- Prévention

Physiopathologie - rappel

Dégénérescences neurofibrillaires



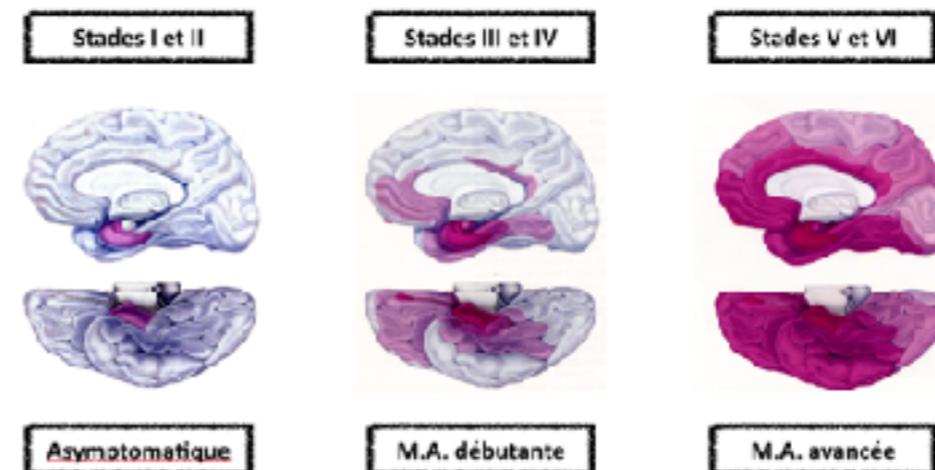
Plaques amyloïdes



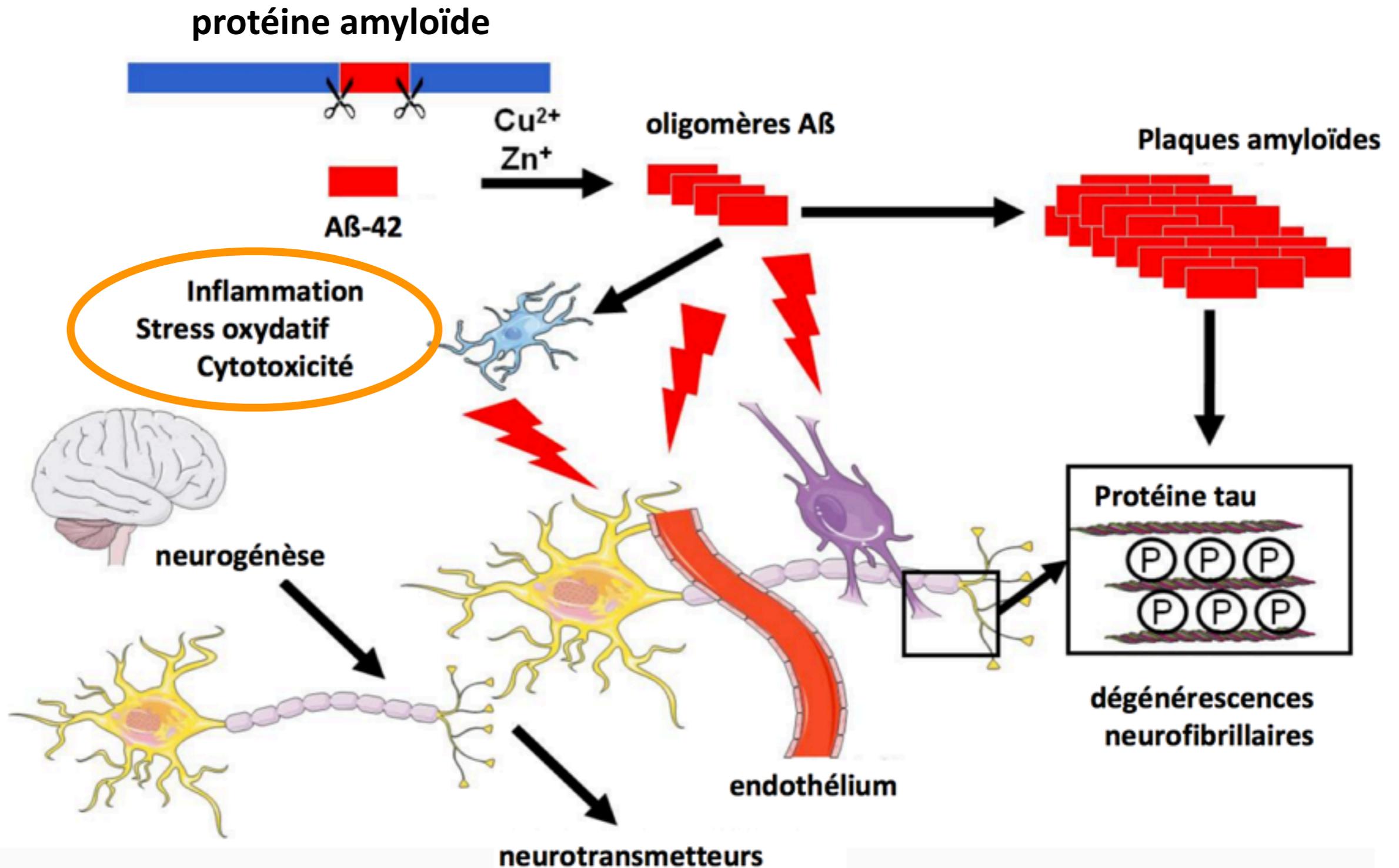
Séquences d'apparition des dégénérescences neurofibrillaires au cours de la M A selon Delacourte (1999)

	1. CORTEX TRANS ENTORHINAL Atteinte isolée de l'atrophie avec l'âge les plus de 76 ans.		5. CORTEX TEMPORAL MOYEN Montée en puissance des troubles cognitifs.
	2. CORTEX ENTORHINAL Pas de signe clinique. Pas toujours de dépôts amyloïdes observés.		6. CORTEX TEMPORAL MOYEN Troubles du comportement possibles.
	3. HIPPOCAMPE Si dépôts amyloïdes : haut risque d'Alzheimer, sinon ils sont stables.		7. CORTEX ASSOCIATIF POLYMODAL Aphasie (troubles du langage) et apraxie (coordination).
	4. CORTEX TEMPORAL ANTERIEUR Troubles légers mais pathologiques. Stade préclinique.		8. CORTEX TEMPORAL MOYEN Troubles du comportement possibles.
	5. CORTEX TEMPORAL INFÉRIEUR Dépôts amyloïdes abondants dans le cortex. Troubles cognitifs.		9. CORTEX ASSOCIATIF UNIMODAL Malade modérée à sévère. Troubles moteurs, et de la reconnaissance.
			10. REGIONS CORTICALES ET SOUS-CORTICALES Stade terminal de la maladie d'Alzheimer.

Progression des dépôts amyloïdes dans la M. A. selon Braak et Braak (1991)



La cascade amyloïde



MALADIE D'ALZHEIMER

Lien entre les lésions et les symptômes

Lésions protéiques

Perte neuronale



M.A. asymptomatique

M.A. au stade MCI

Démence de type M.A.

légère

modérée

sévère

Diagnostic de MA
pré-dementielle

Diagnostic « actuel » de MA
Traitements symptomatiques

Traitements étiopathogéniques visant les lésions

La maladie d'Alzheimer en 2018

- Épidémiologie
- Processus physiopathologique
- **Diagnostic**
- Imagerie
- Traitements
- Prévention

Le diagnostic en

1984

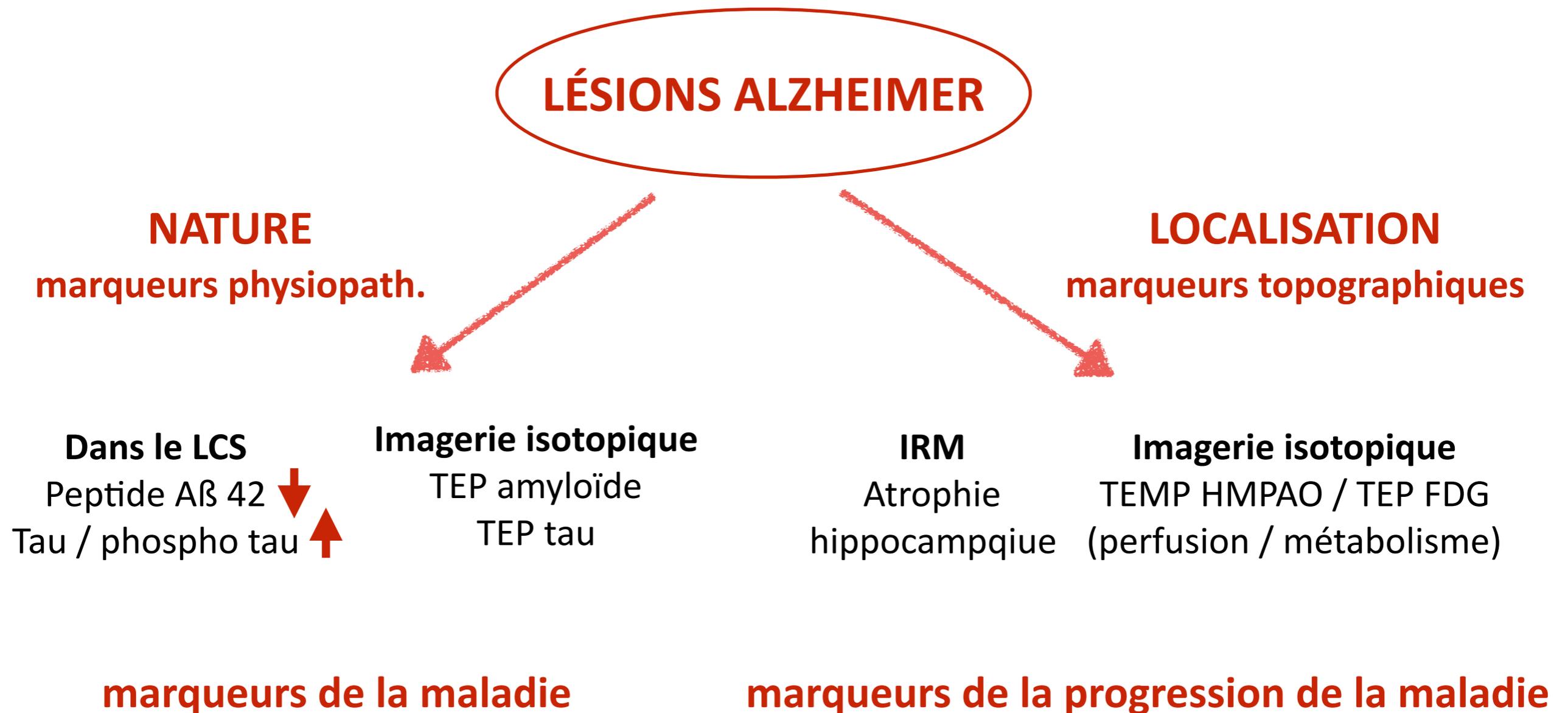
- **Critères cliniques du NINCDS-ADRDA**
 - Déficit de 2 (ou +) domaines (mémoire + autre) avec déclin progressif
 - Perte d'autonomie
 - Conscience préservée
 - Entre 40 et 90 ans
 - Absence d'autre pathologie pouvant expliquer les symptômes (T, hgie, AVC...: scanner)
- **diagnostic de MA défini:** critères cliniques + biopsie cérébrale ou autopsie
- **3 règles: diagnostic clinique**
 - ne peut pas être certifié
 - ne peut être que probable
 - ne peut être posé qu'**au stade démentiel**

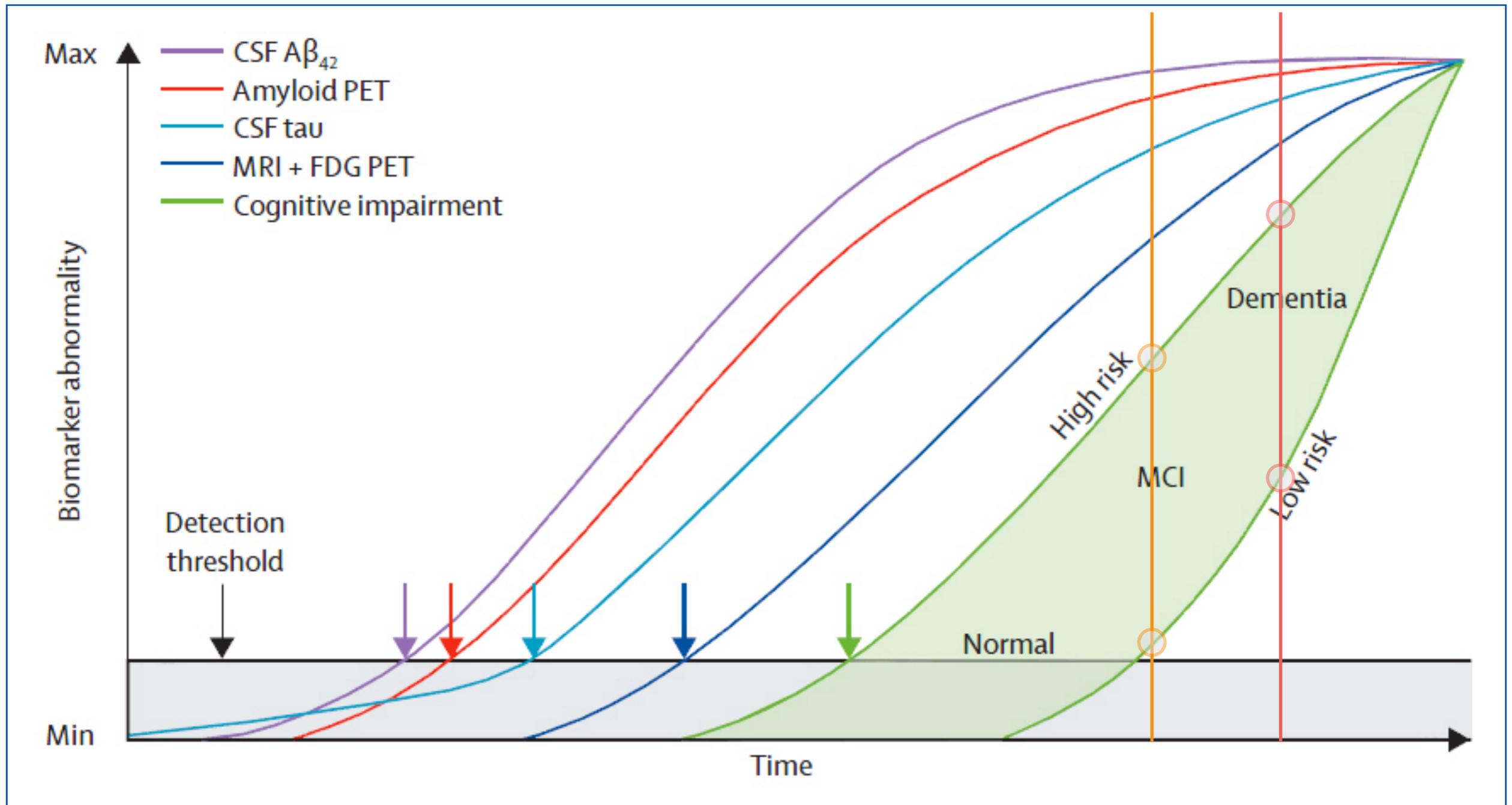
Le diagnostic aujourd'hui

- **2 exigences:** diagnostic + tôt; + précis
- **Marqueurs spécifiques de MA:**
 - Trouble cognitif spécifique: **atteinte mnésique hippocampique** dans 85% des cas
(Rappel libre affaibli, non normalisé par l'indiçage) Sd présent au stade prodromal, prédictif d'une évolution vers une MA
 - **Identification de biomarqueurs de MA**

Le diagnostic « recherche »

Apports des biomarqueurs





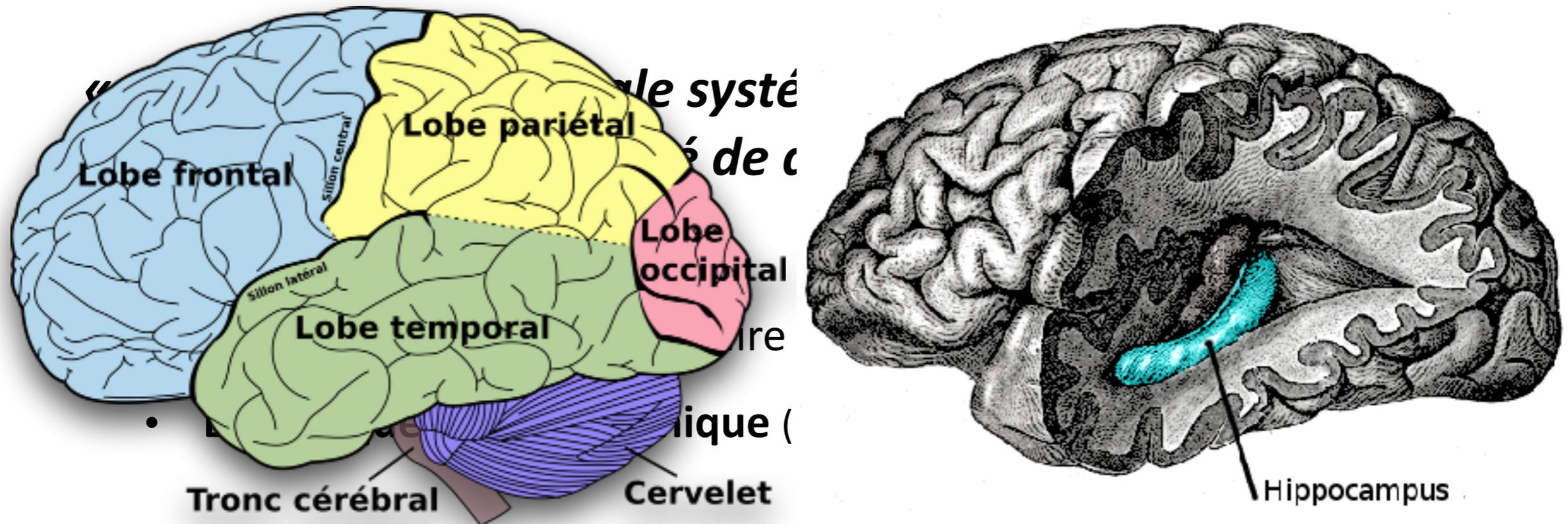
Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers.

Jack Knopman & al. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):207-16.

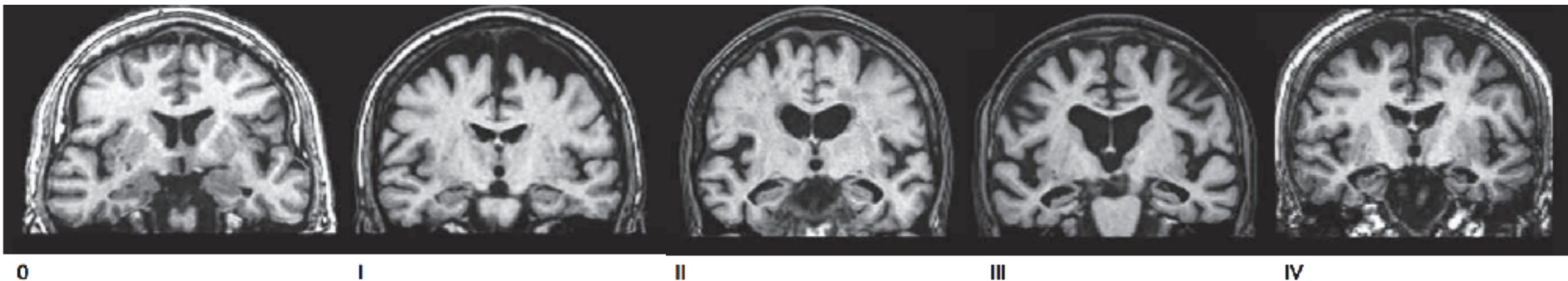
La maladie d'Alzheimer en 2018

- Épidémiologie
- Processus physiopathologique
- **Diagnostic**
- Imagerie
- Traitements
- Prévention

L'IRM cérébrale



Stades visuels d'atrophie hippocampique de Scheltens: stade 0 à IV



L'imagerie isotopique

Autre biomarqueur topographique: évaluation de l'activité neuronale selon:

métabolisme: TEP ^{18}F FDG

perfusion: TEMP $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

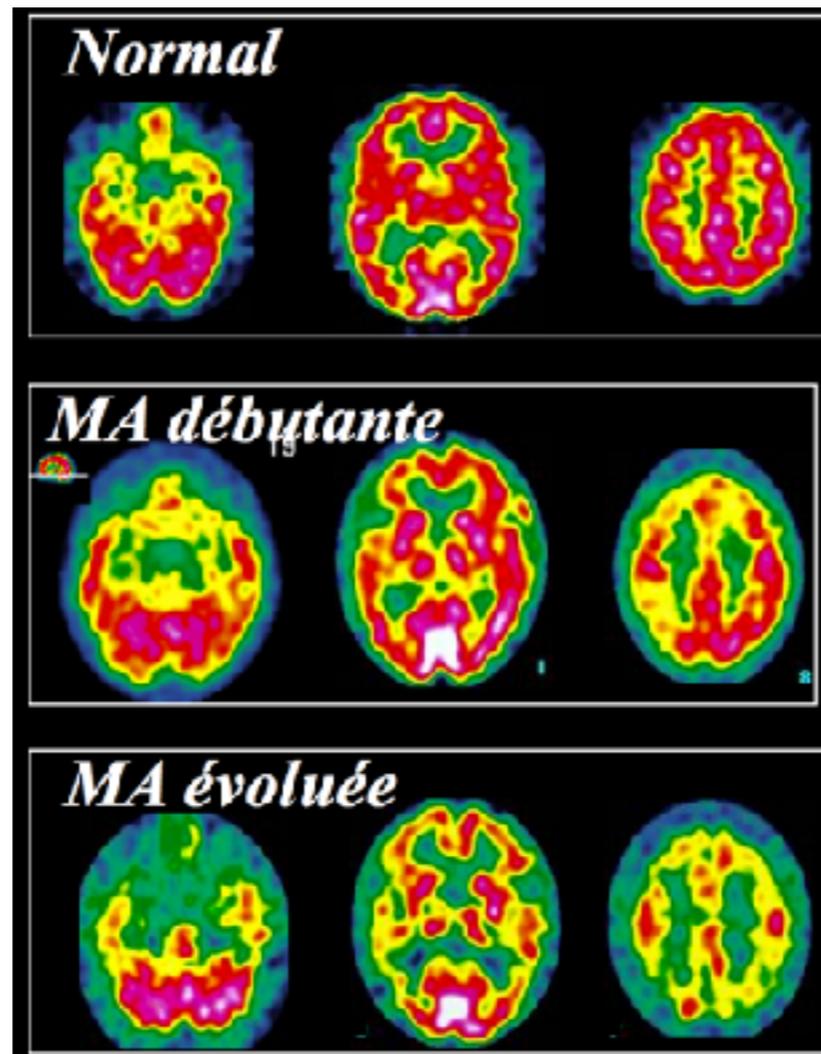


Diagnostic précoce

études avec dg histopathologique

Sensibilité: 90%

Spécificité: 89%



**En cas de profil
clinique atypique**

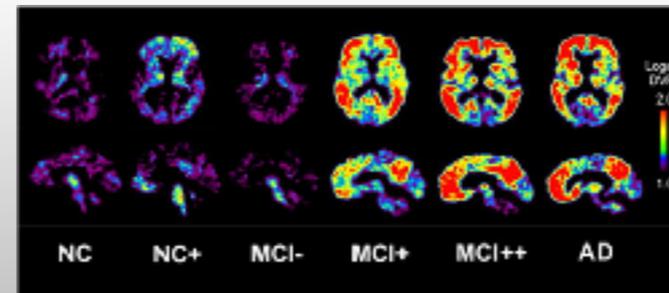
études avec dg histopathologique

Sensibilité: 80%

Spécificité: 85%

L'imagerie TEP amyloïde

Traceur de ref: ^{11}C -PIB (2004) (1/2 vie: 20 min)



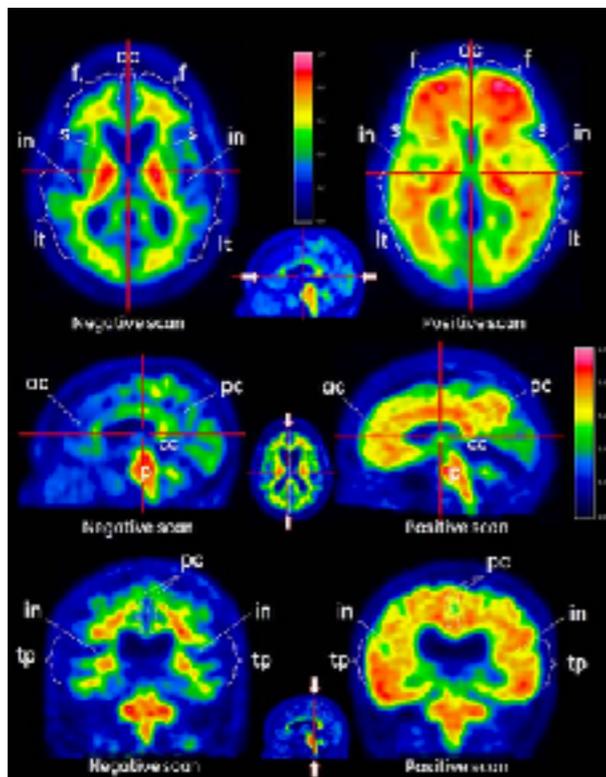
*Mathis C. (2007)
Nucl. Med. Biol*

^{18}F flutemetamol (VIZAMYL^o)



GE Healthcare

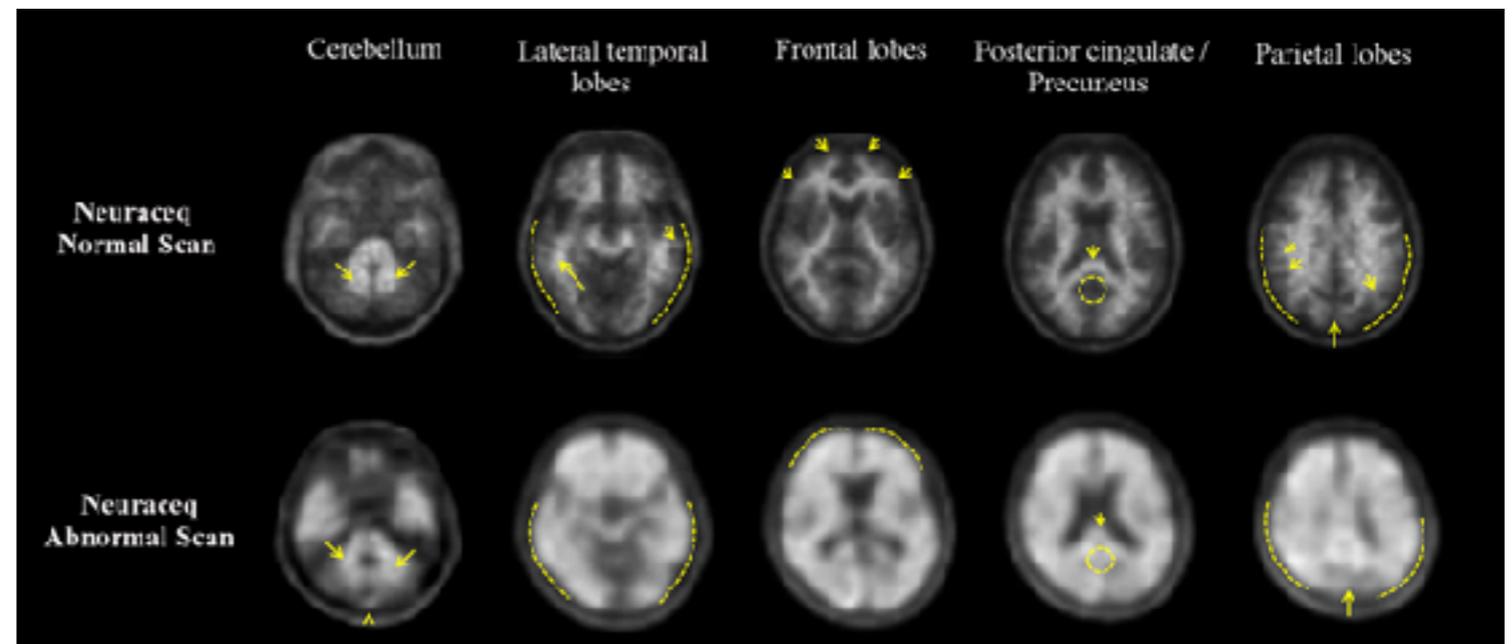
AMM (EMA) Juin 2014



^{18}F florbetaben (NEURACEQ^o)



AMM (EMA) Fev 2014



Pas de diagnostic de certitude, A β non corrélé   la sévérité des symptômes

TEP amyloïde: résultat prédictif du déclin cognitif

Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease

Brain 2014; 137; 221-231

Yen Ying Lim,¹ Paul Maruff,^{1,2} Robert H. Pietrzak,³ David Ames,^{4,5} Kathryn A. Ellis,^{1,4,5}

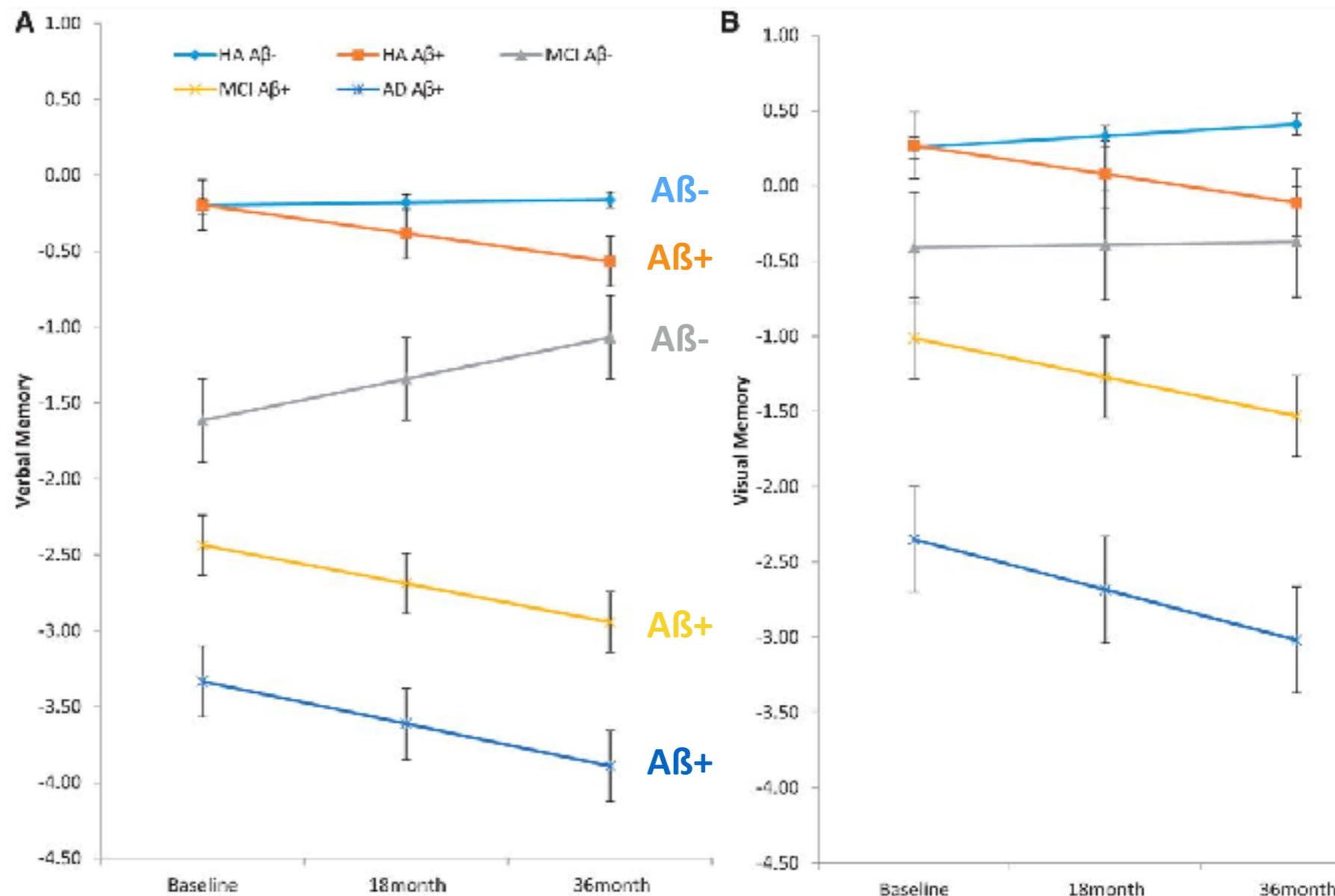
320 sujets âgés

57 MCI

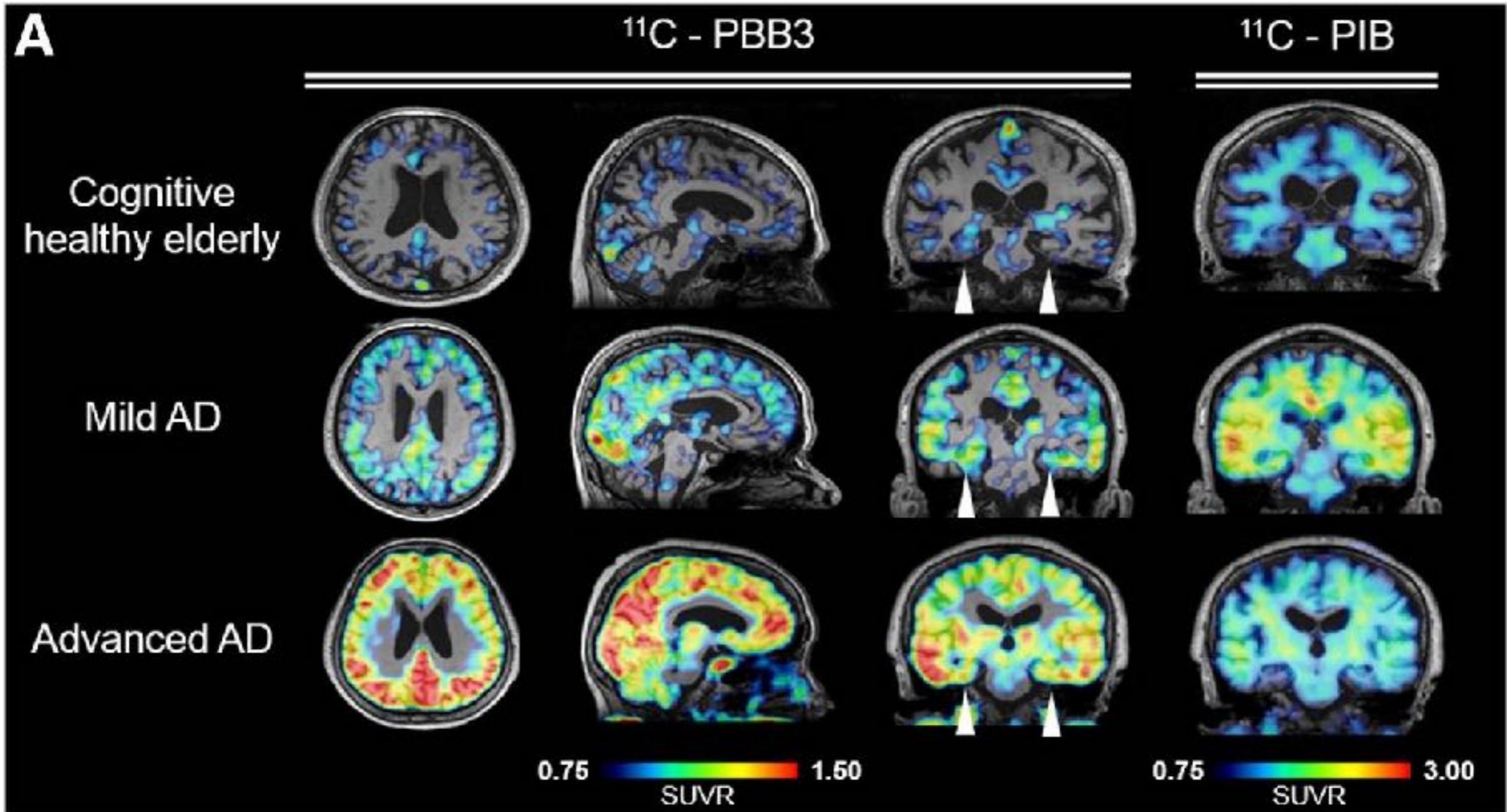
36 MA

A T0, 18 mois et 36 mois:

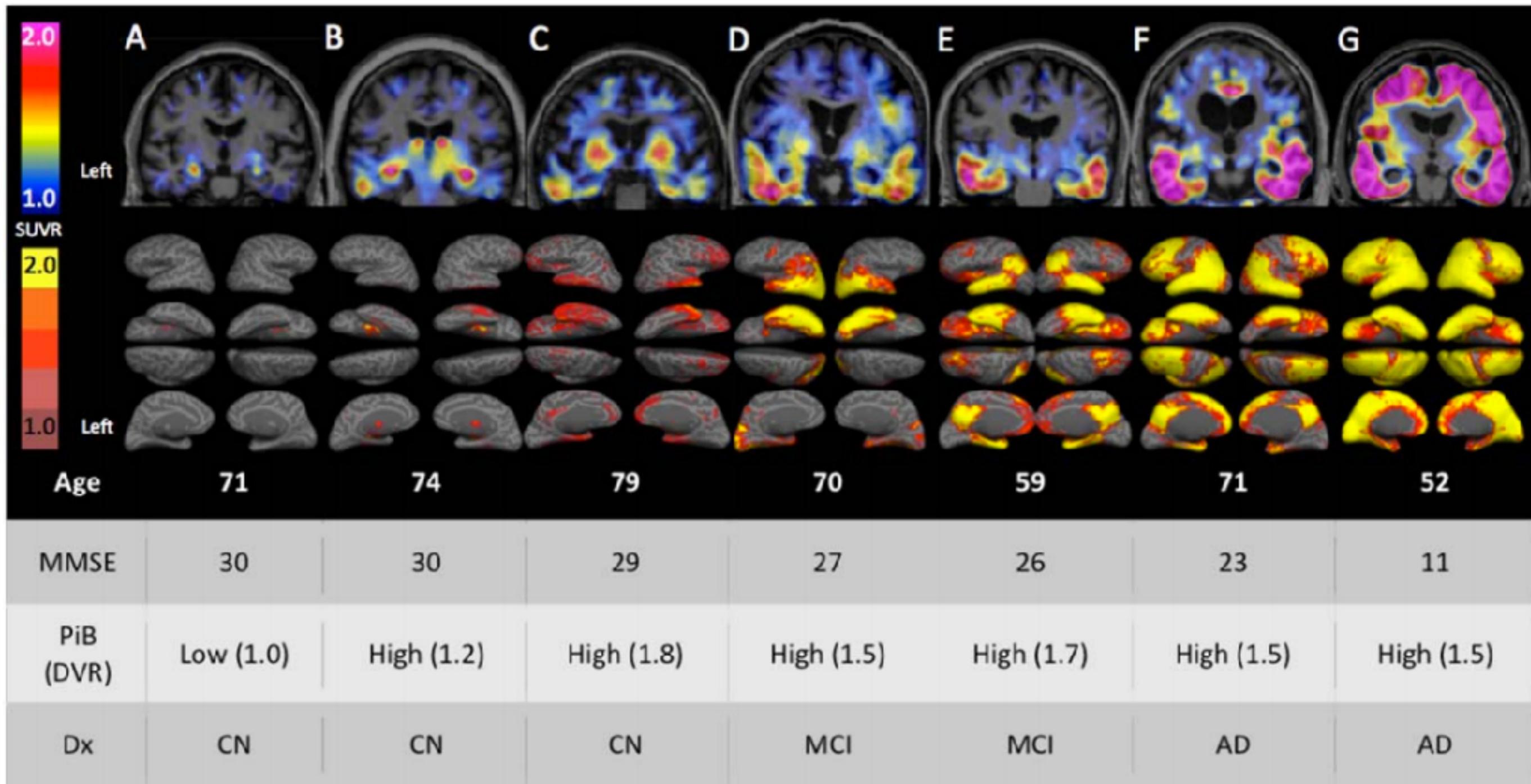
- Tests neuropsychologiques
- TEP amyloïde



TEP Tau



TEP Tau



Imagerie en TEP au 18F T807 de 3 témoins (CN, dont 2 avec marquage amyloïde élevé), 2 MCI et une MA (avec confirmation de dépôts amyloïdes en TEP au PiB).

Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease.

Johnson et al. Ann Neurol. 2016 Jan;79(1):110-9

La maladie d'Alzheimer en 2018

- Épidémiologie
- Processus physiopathologique
- Diagnostic
- Imagerie
- **Traitements**
- Prévention

Les traitements symptomatiques

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
N Engl J Med 2012; 366:893-903

ORIGINAL ARTICLE

Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease

Robert Howard, M.D., Rupert McShane, F.R.C.Psych., James Lindsay, D.M.,

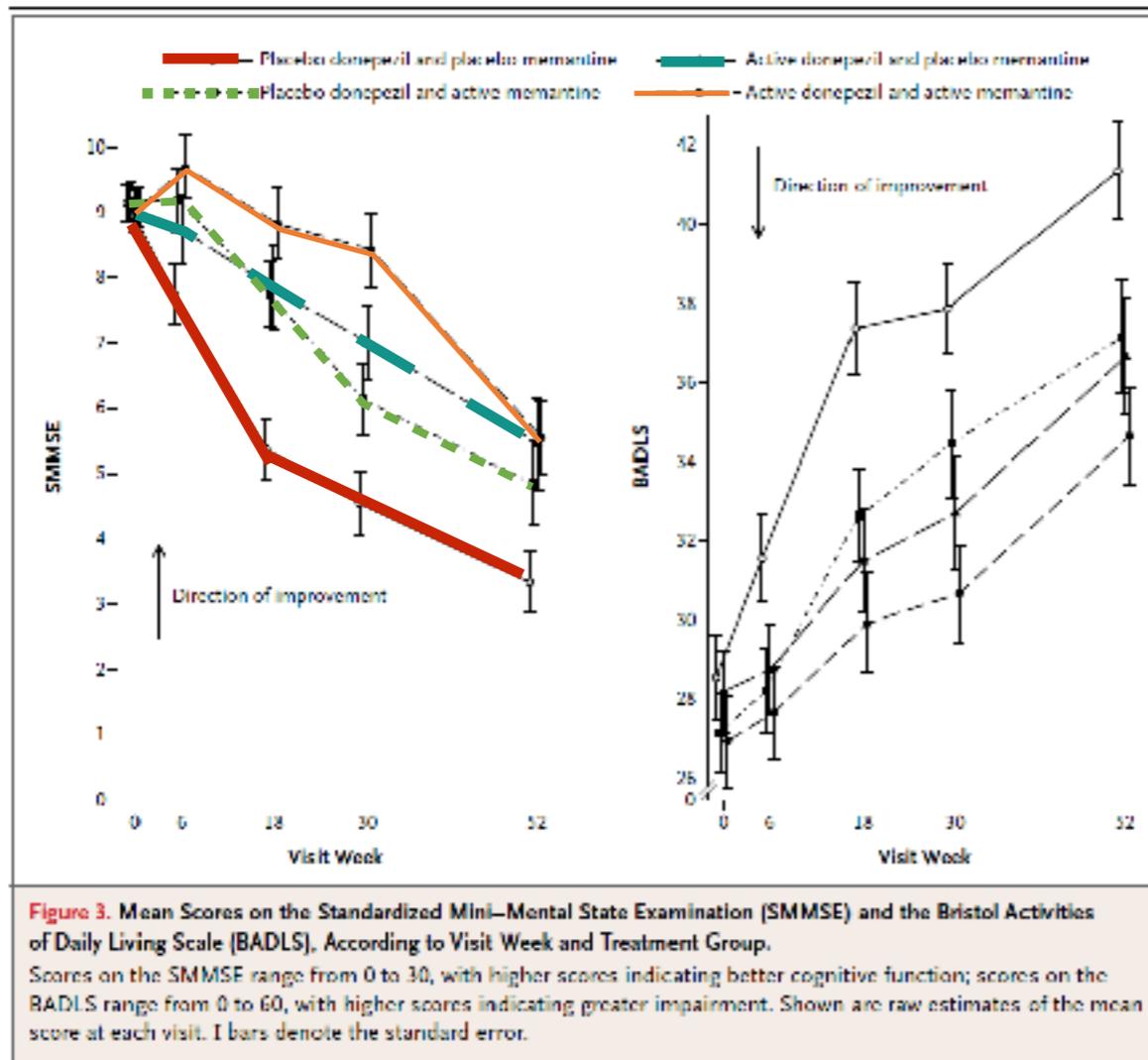
Lancet Neurol 2015; 14: 1171-81

Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses

Robert Howard, Rupert McShane, James Lindsay, Craig Ritchie, Ashley Baldwin, Robert Barber, Alistair Burns, Tom Dening, David Findley, Clive Holmes, Robert Jones, Roy Jones, Ian McKeith, Ajay Mathanathan, John O'Brien, Paul Schofield, Edward Juszczyk, Camélie Zuliani, Robert Mills, Martin Knapp, Clive Ballard, Richard G. Brown, Nabeel Kureji, Jessica Adams, Tony Johnson, Peter Barthelemy, Patrick P. Phillips

- Étude sur les patients atteints d'une **MA sévère (MMSE entre 5 et 13)** sous donépézil depuis au moins 3 mois (moyenne 24 mois)
- Critères principaux de jugement:
 - A 12 mois: MMSE (**cognitif**): niveau minimum de détection clinique 1,4 pt
 - A 12 mois: BADLS (**fonctionnel**): niveau minimum de détection clinique 3,5 pts
 - Sur 5 ans (DOMINO analyses post hoc) **Nombre d'entrées en institution/an**
- Critère secondaire :
 - A 12 mois NPI (**comportement**)
- Traitement par donépézil pendant 3 mois puis 4 groupes :
 1. Arrêt donépézil
 2. Poursuite donépézil seul
 3. Arrêt donépézil et introduction mémantine
 4. Continue donépézil et introduction mémantine

Les traitements symptomatiques



- MMSE: **Bénéfice significatif de donépézil, qui augmente avec le temps bénéfice (+1,9 pts)**
- **MMSE: bénéfice non significatif cliniquement avec mémantine (+ 1,2 pt)**
- Effet positif sur le BADLS mais non significatif (< 3 pts)
- Pas d'effet de la poursuite du donépézil sur les troubles du comportement (NPI)
- Tendance à une amélioration du comportement avec la mémantine, mais non significative
- **Pas d'effet positif à 1 an de l'association des 2 ttt / donépézil**

Les traitements symptomatiques

L'arrêt du donépézil augmente le risque d'institutionnalisation dans les 12 premiers mois, mais pas dans les 3 années suivantes.

La mémantine n'apporte aucun bénéfice seule ou en association

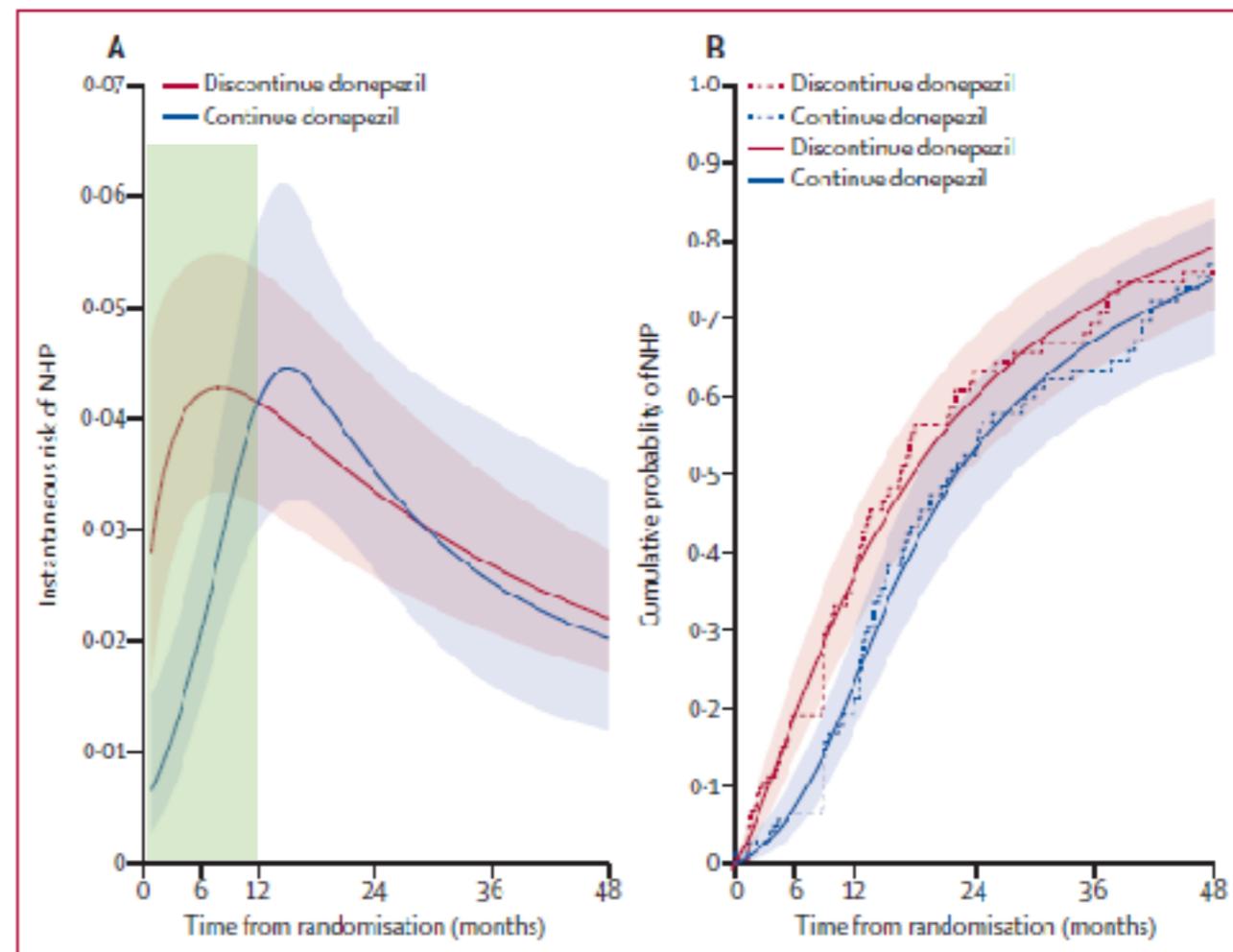
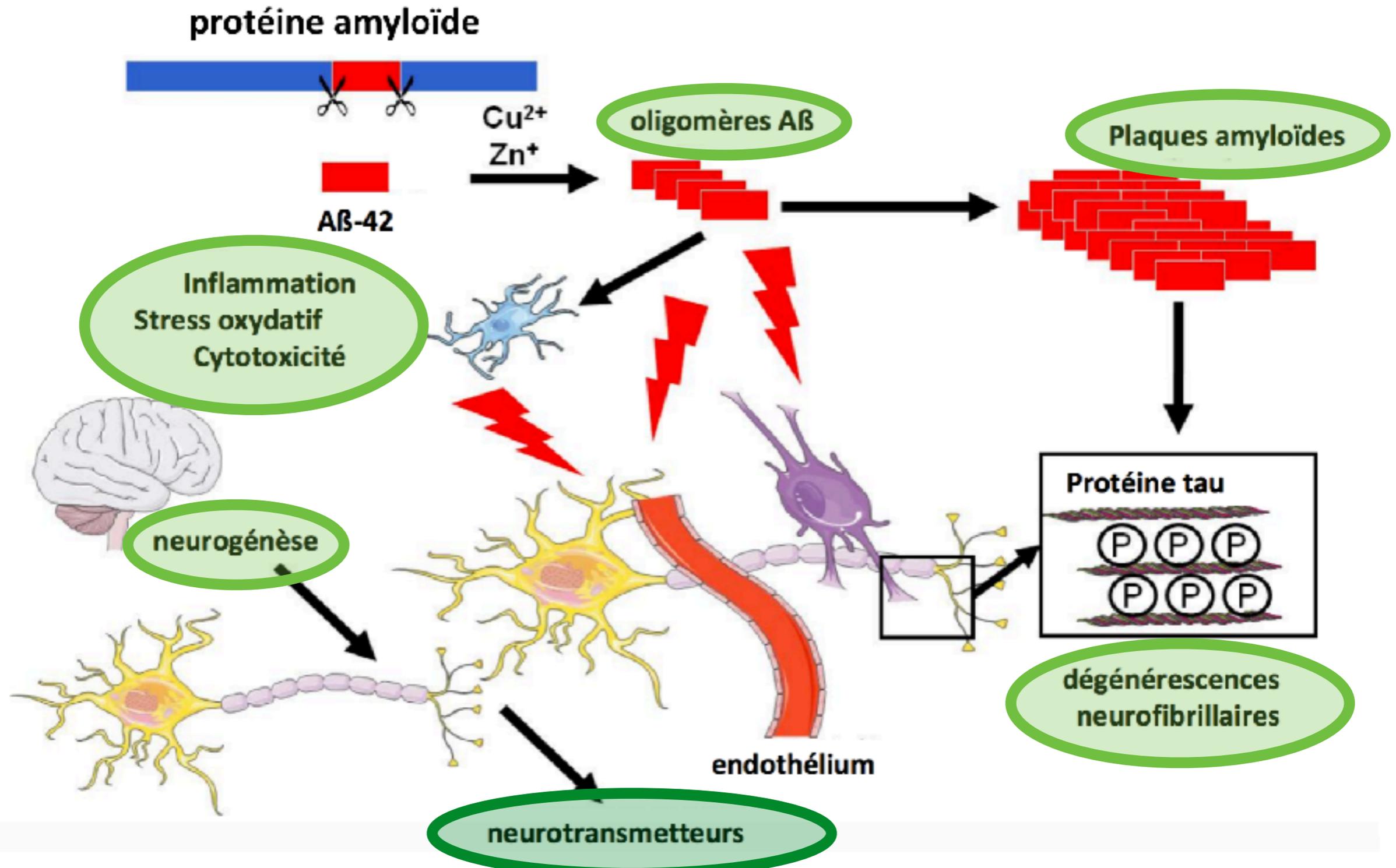
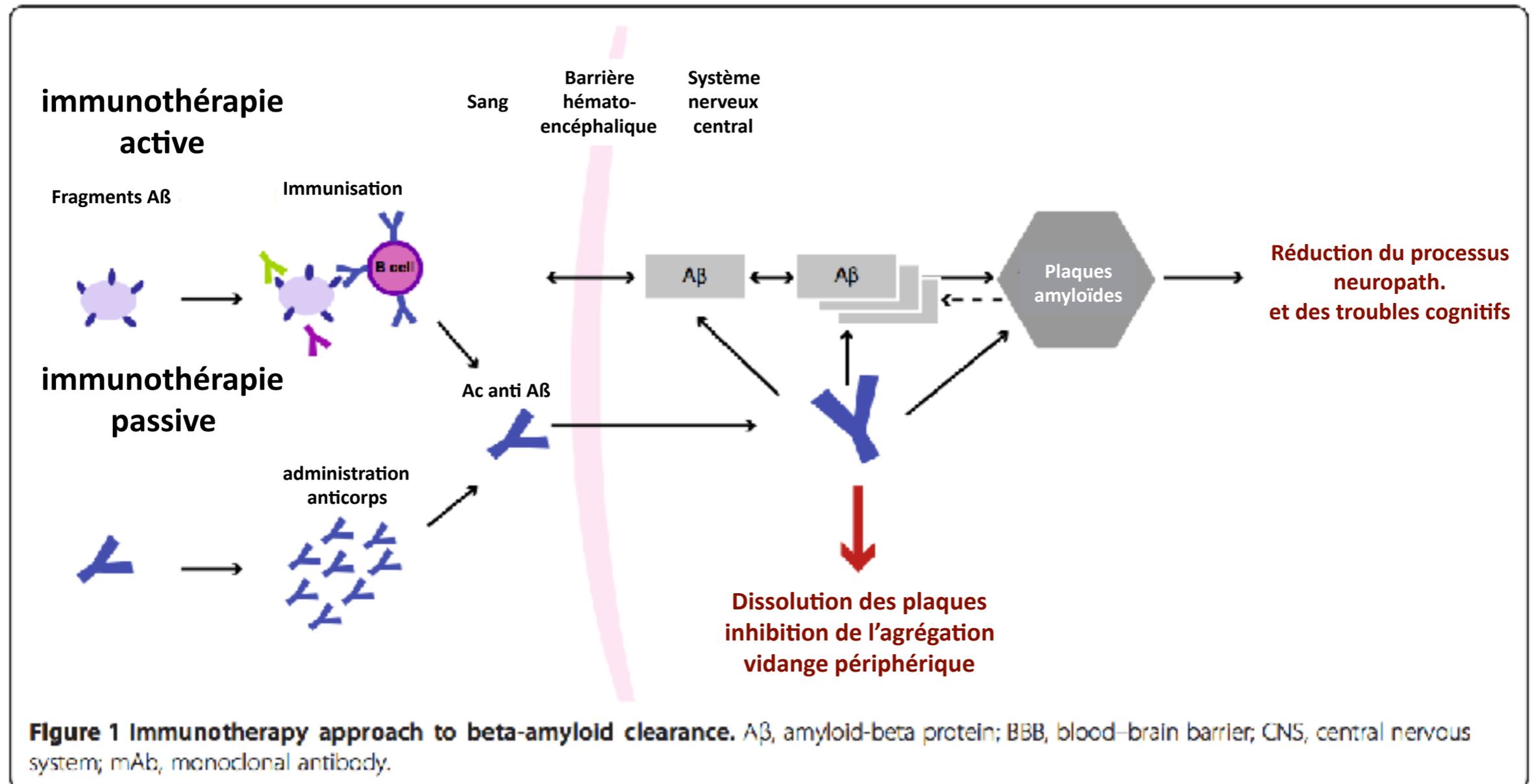


Figure 4: Change in risk of nursing home placement with time
(A) Fitted hazard and (B) cumulative probability of nursing home placement for the flexible parametric survival model. Solid lines show fitted estimates and the dashed lines in (B) show Kaplan-Meier non-parametric estimates. Shaded areas show 95% CIs. This post-hoc analysis shows how the hazard (instantaneous risk) of NHP changes with time. NHP=nursing home placement.

Autres cibles thérapeutiques



Immunothérapie



Immunisation active

- **AN 1792 chez la souris transgénique (1999)**
 - Immunisation à 6 semaines: ↓ formation des plaques
 - Immunisation 11 semaines: ↓ des plaques; effet cognitif +
- **AN 1792: phases I et II (2005-2008) 300 inclusions**
 - IRM: ↓ volume hippocampique vs placebo
 - LCR: ↓ Tau; ↑ Aβ42
 - 6% méningo-encéphalite: **interruption précoce de l'étude**
 - Pas d'amélioration de la survie
 - Ni du temps d'apparition de la démence sévère



Bapineuzumab

(immunothérapie passive)

- **Ac anti A β humanisé; MA légère à modérée** (patients porteurs APOE 4 ou non)
- **Phases I et II:** diminution de la charge amyloïde en PET (10% d'oedème vasogénique ApoE4; dose dpdt)

Bapineuzumab

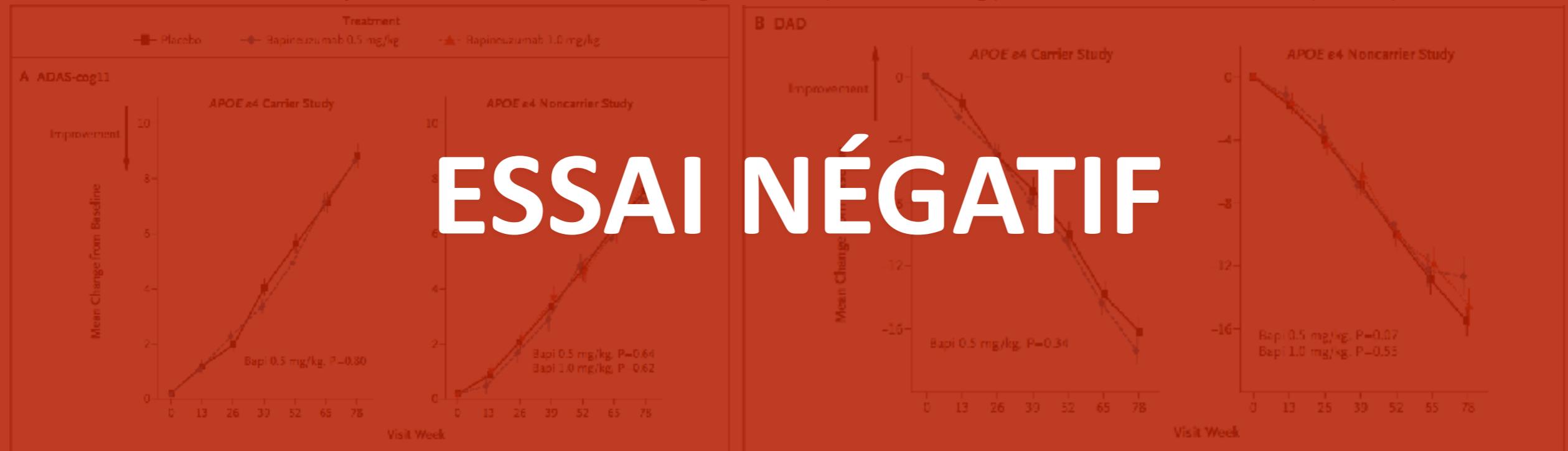
(immunothérapie passive)

Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab
in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

Stephen Salloway, M.D., Reisa Sperling, M.D., Nick C. Fox, M.D., Kaj Blennow, M.D.,

N Engl J Med 370; 4, jan. 2014

- **Phase III:** pas d'efficacité sur cognition (ADAS-cog) ni sur autonomie (DAD)



- **Raisons de l'échec ?**

- Doses trop faibles (risque d'oedème vasogénique) ?
- Stade de la pathologie trop évolué ?
- Pas de pathologie Aβ chez + de 30% des patients !!! (imagerie amyloïde)

Crenezumab : étude ABBY



(immunothérapie passive)

- **Critères d'inclusion**

- MA probable NINCDS/ADRDA
- MMS 18 à 26
- Traitements symptomatiques autorisés

- **3 groupes traités sur 72 semaines**

- Placebo
- Crenezumab SC 300mg 2 sem (faible dose)
- Crenezumab IV 15mg/kg 4 sem (forte dose)

- **Critères d'évaluation**

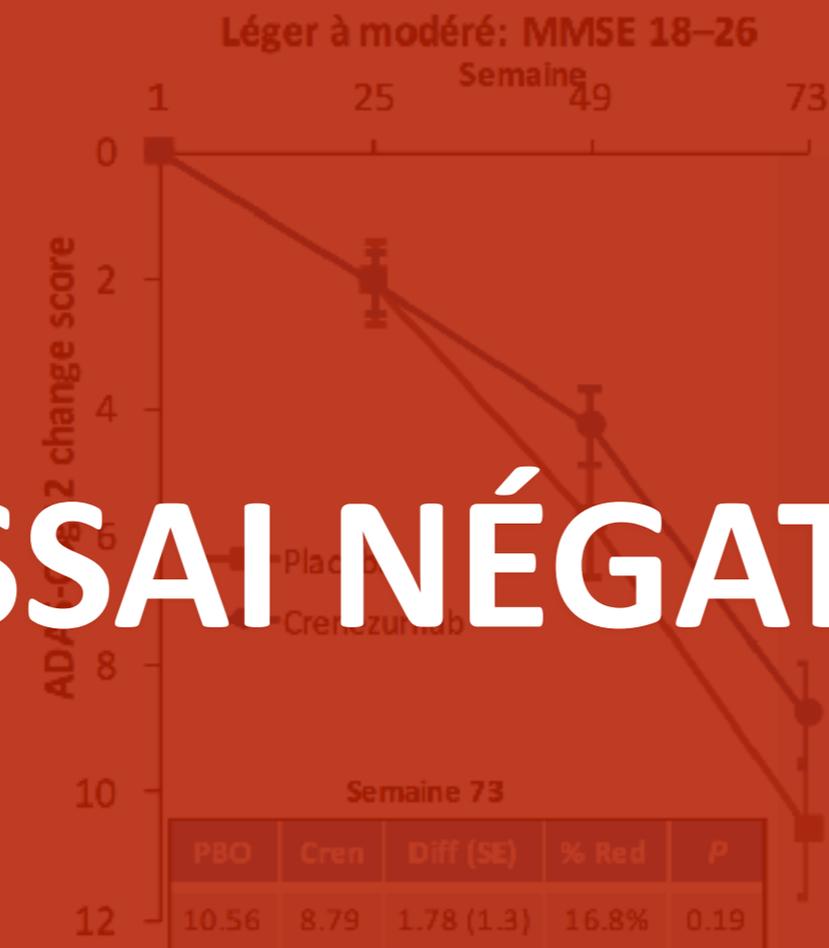
- ADAS-cog 12 (cognition)
- CDR (évaluation clinique de sévérité de la démence)

Crenezumab

(immunothérapie passive)

- Pas d'efficacité sur la cognition (ADAS-cog) dans les 2 groupes

ESSAI NÉGATIF



PBO	n=84	n=76	n=71	n=64
Cren	n=163	n=148	n=130	n=122

Crenezumab

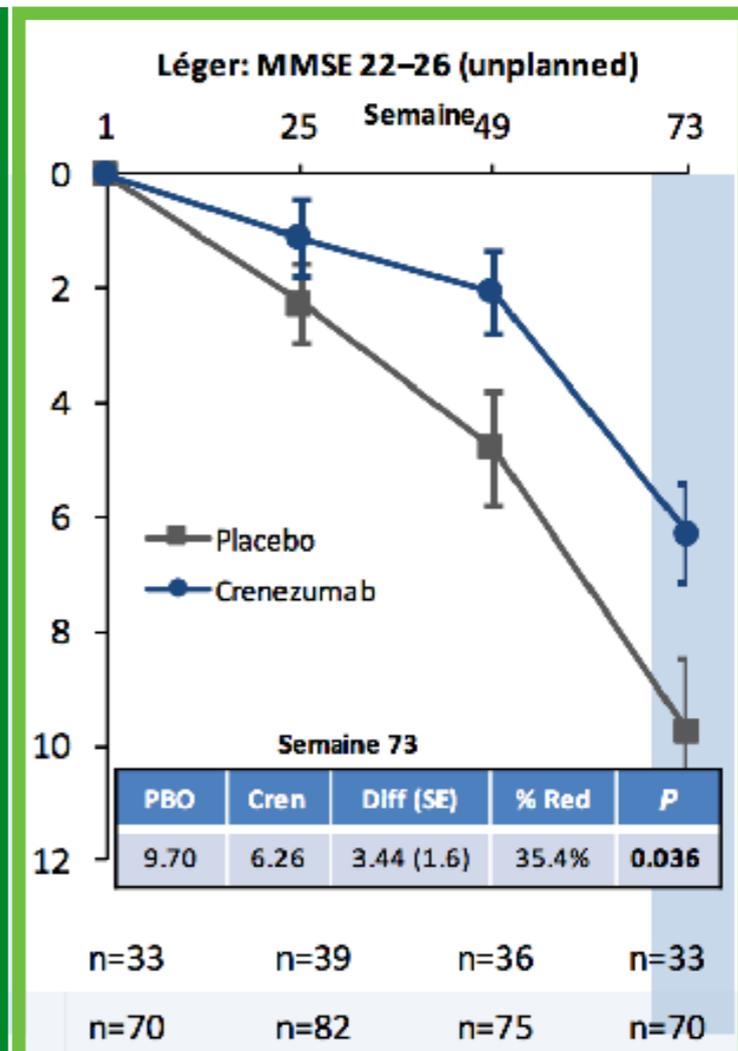
(immunothérapie passive)

- Pas d'efficacité sur la cognition (ADAS-cog) dans les 2 groupes
- Sous groupe des sujets les plus légers

Depuis Mars 2016: Etudes de phase 3
CREAD et CREAD 2

MA prodromaux à légers
Suivi sur 24 mois
1 Perfusion mensuelle

Au 18/2/2018: 813 inclusions



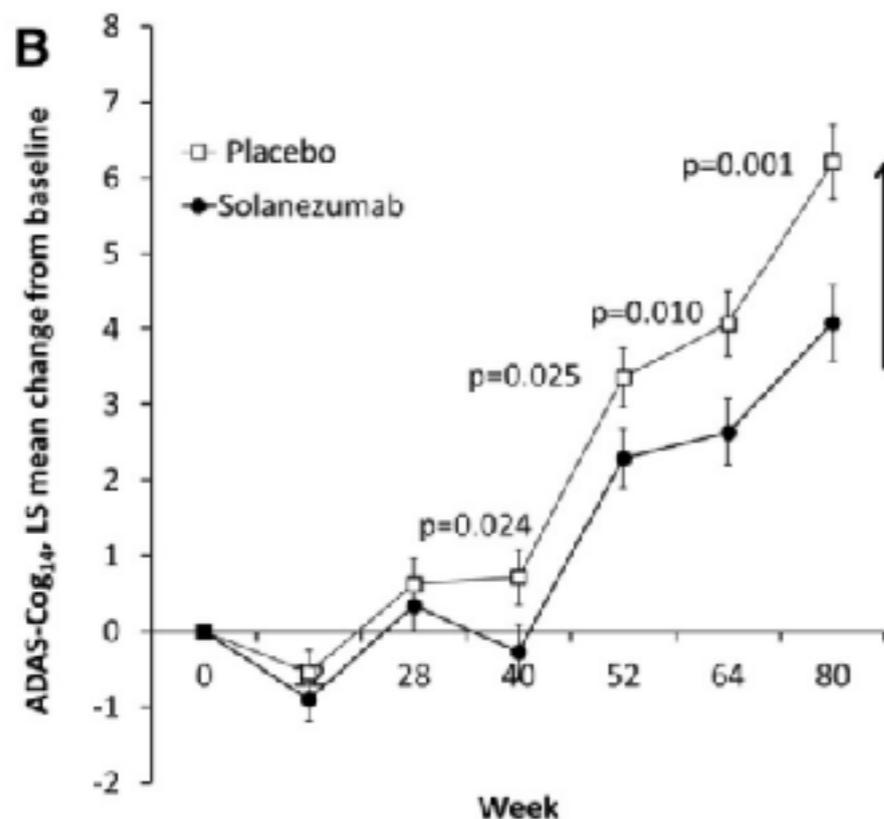
Résultats non publiés, présentés à l'AAIC 2014; Cummings et al.

Solanezumab

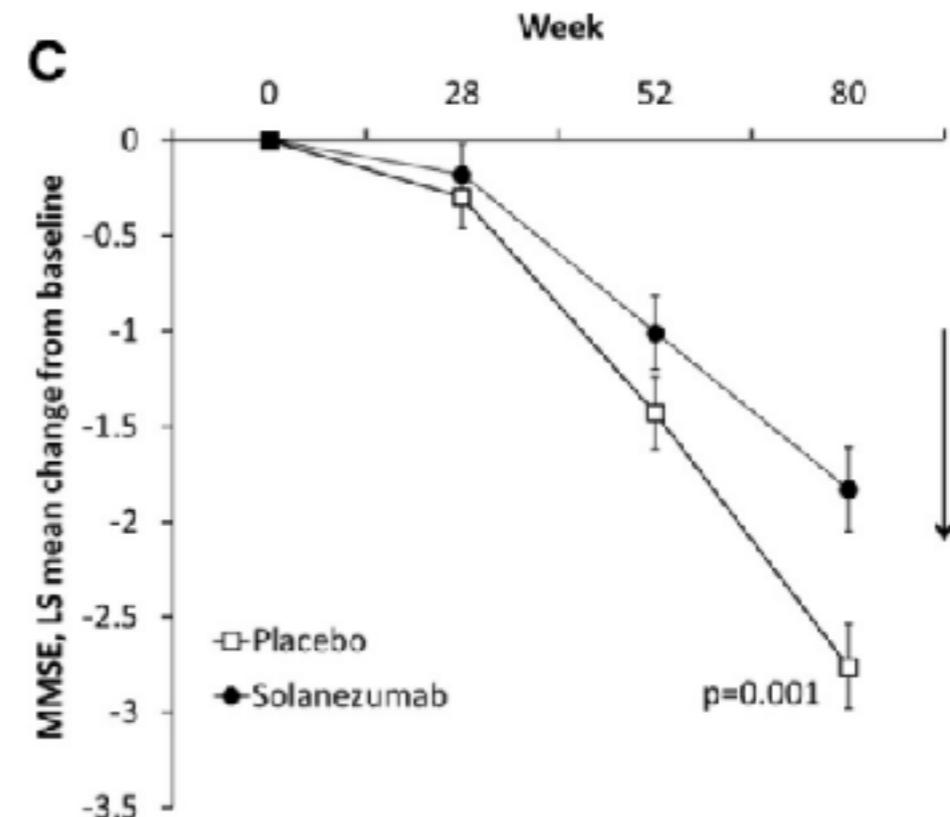


études EXPEDITION I et II

- MA légère (MMS 19 à 26) à modérée (MMS 16 à 19)
- Pas d'efficacité aux stades léger à modéré
- Au stade léger: impact positif sur ADAS Cog



Ralentissement du taux de déclin de 34% sur 80 semaines



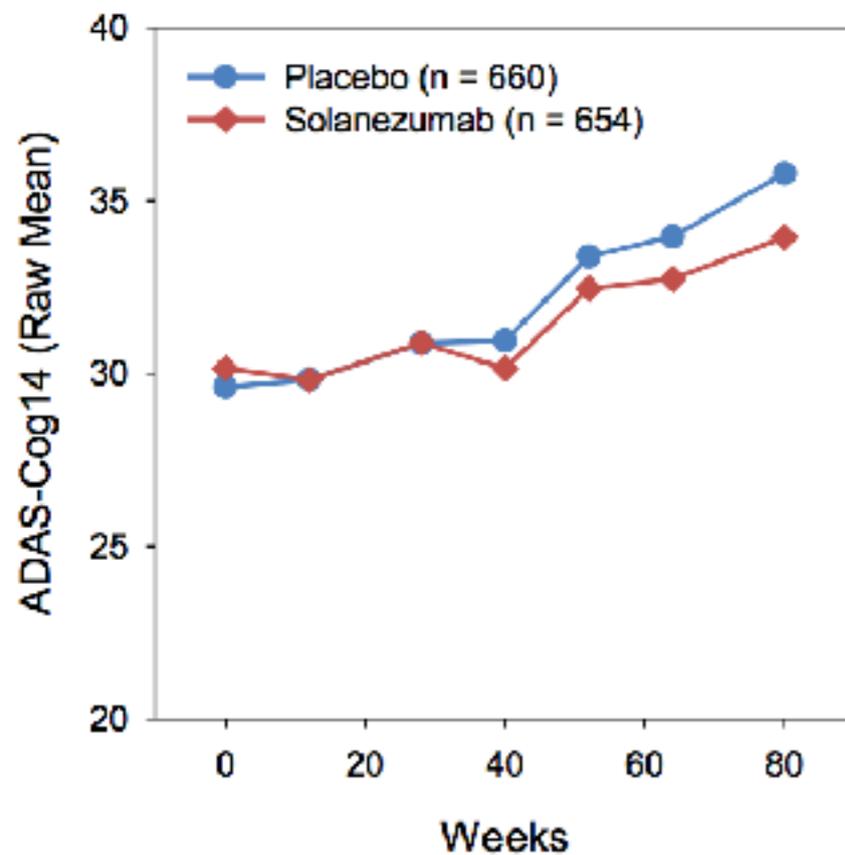
Pas de pathologie A β chez 25 à 30% des sujets inclus

Solanezumab : vers EXPEDITION III

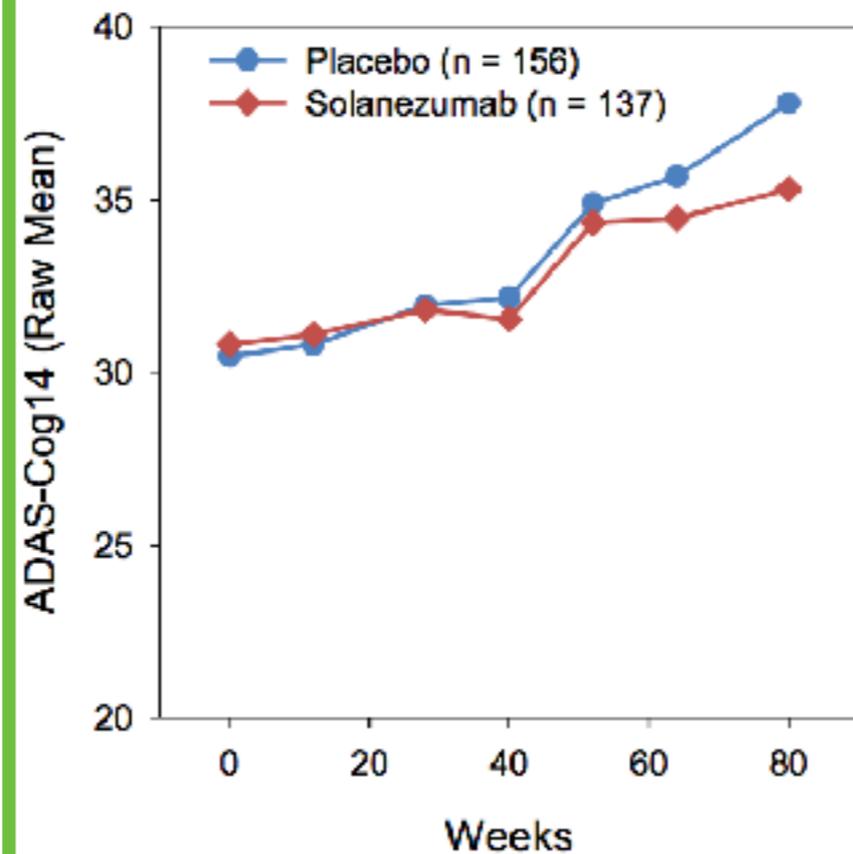
(immunothérapie passive)

Effet du solanezumab chez les sujets à un stade léger de la MA "amyloïde positif" et "amyloïde négatif"

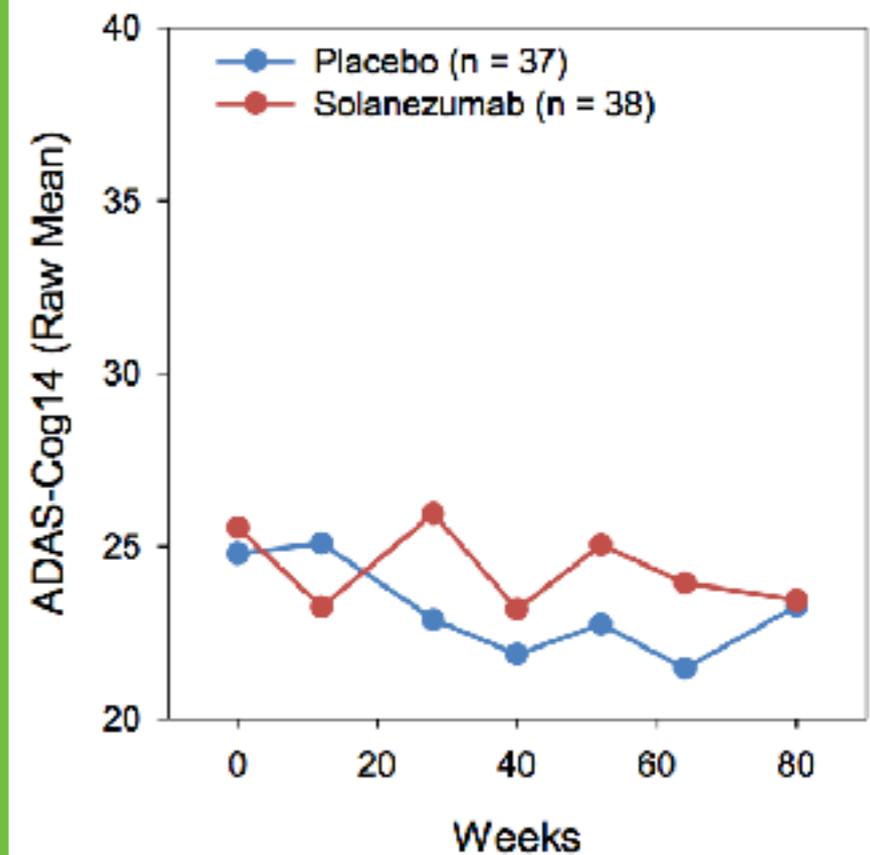
Mild Patients
All



Mild Patients
Florbetapir or $A\beta_{1-42}$ Positive



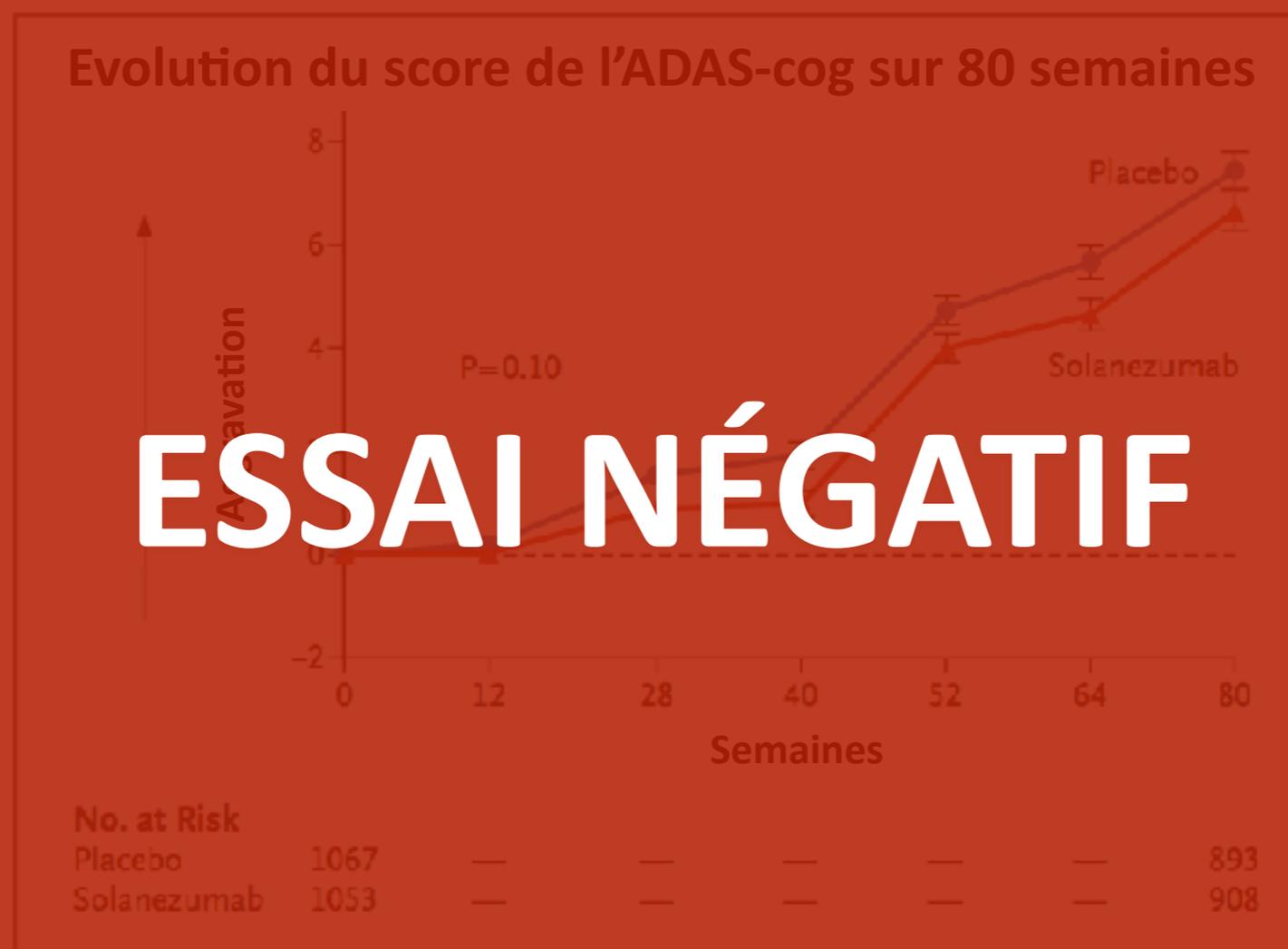
Mild Patients
Florbetapir or $A\beta_{1-42}$ Negative



Solanezumab EXPEDITION III

résultats définitifs

Critères d'inclusion: MMS 20 à 26 ; A β +



Objectif principal non atteint: pas d'efficacité sur la cognition

La maladie d'Alzheimer en 2018

- Épidémiologie
- Processus physiopathologique
- Diagnostic
- Imagerie
- Traitements
- **Prévention**

ETUDE MAPT

Multidomain Alzheimer Preventive Trial

Evaluation de l'efficacité d'une intervention multi-domaine (alimentation, activité physique, stimulation cognitive) et thérapeutique (complément nutritionnel à base d'acides gras omega 3) sur l'évolution des fonctions cognitives chez des personnes âgées fragiles

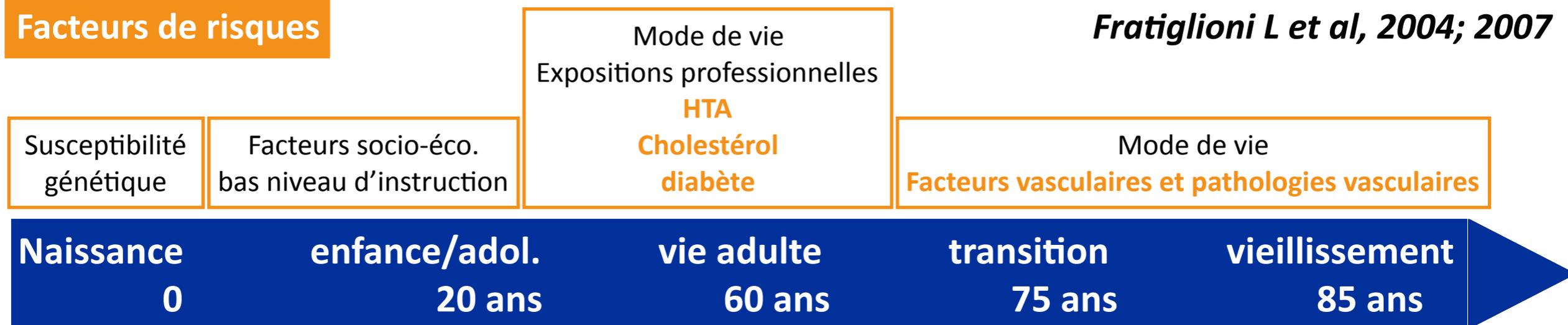
Critères de jugement principal: cognition RL-RI 16

Critère secondaire: dépendance (ADCS-ADL PI)

Neuroimagerie: PET FDG si volontaire, IRM (inclusion et à 3 ans)

Fratiglioni L et al, 2004; 2007

Facteurs de risques



Susceptibilité
génétique

Facteurs socio-éco.
bas niveau d'instruction

Mode de vie
Expositions professionnelles
HTA
Cholestérol
diabète

Mode de vie
Facteurs vasculaires et pathologies vasculaires

Naissance
0

enfance/adol.
20 ans

vie adulte
60 ans

transition
75 ans

vieillesse
85 ans

Haut niveau d'éducation

Mode de vie
Activités physiques, cognitives
Rapports sociaux
Traitement anti HTA

Mode de vie
Alimentation (oméga 3 +++)
Activités physiques, cognitives
Rapports sociaux
Consommation modérée alcool
anti HTA, statines, AINS

Facteurs protecteurs

ETUDE MAPT

Résultats

1680 patients inclus de plus de 70 ans «fragiles»:

- Plainte de la mémoire spontanée
- Vitesse de marche ralentie
- Limitation pour une activité de la vie quotidienne (IADL)

Suivi sur 3 ans de 4 groupes randomisés:

Placebo seul

Oméga 3 seul

Oméga 3 + intervention multi-domaine

Placébo + intervention multi-domaine

Résultats

Cognition mieux préservée dans le groupe interv. multi domaine + oméga 3

Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study

N ENGL J MED 374:6 NEJM.ORG FEBRUARY 11, 2016

The New England Journal of Medicine

Claudia L. Satizabal, Ph.D., Alexa S. Beiser, Ph.D., Vincent Chouraki, M.D., Ph.D.,
Geneviève Chêne, M.D., Ph.D., Carole Dufouil, Ph.D., and Sudha Seshadri, M.D.

- **Cohorte Framingham depuis 1975**
 - 5205 participants de + de 60 ans

	fin années 70	1980-1989	1990-1999	2000-2009
Risque cumulé	3,6 %	2,8 % (-22%)	2,2 % (-38%)	2,0 % (-44%)
	<i>environ 190 personnes</i>			<i>environ 105 personnes</i>

- Réduction du risque + élevée chez les personnes éduquées
- Âge moyen d'apparition retardé de 5 ans (80 à 85 ans)
- Prévention de la MA?

Merci de votre attention

Ne pas oublier toutefois qu'une prise en charge globale du patient est nécessaire...

