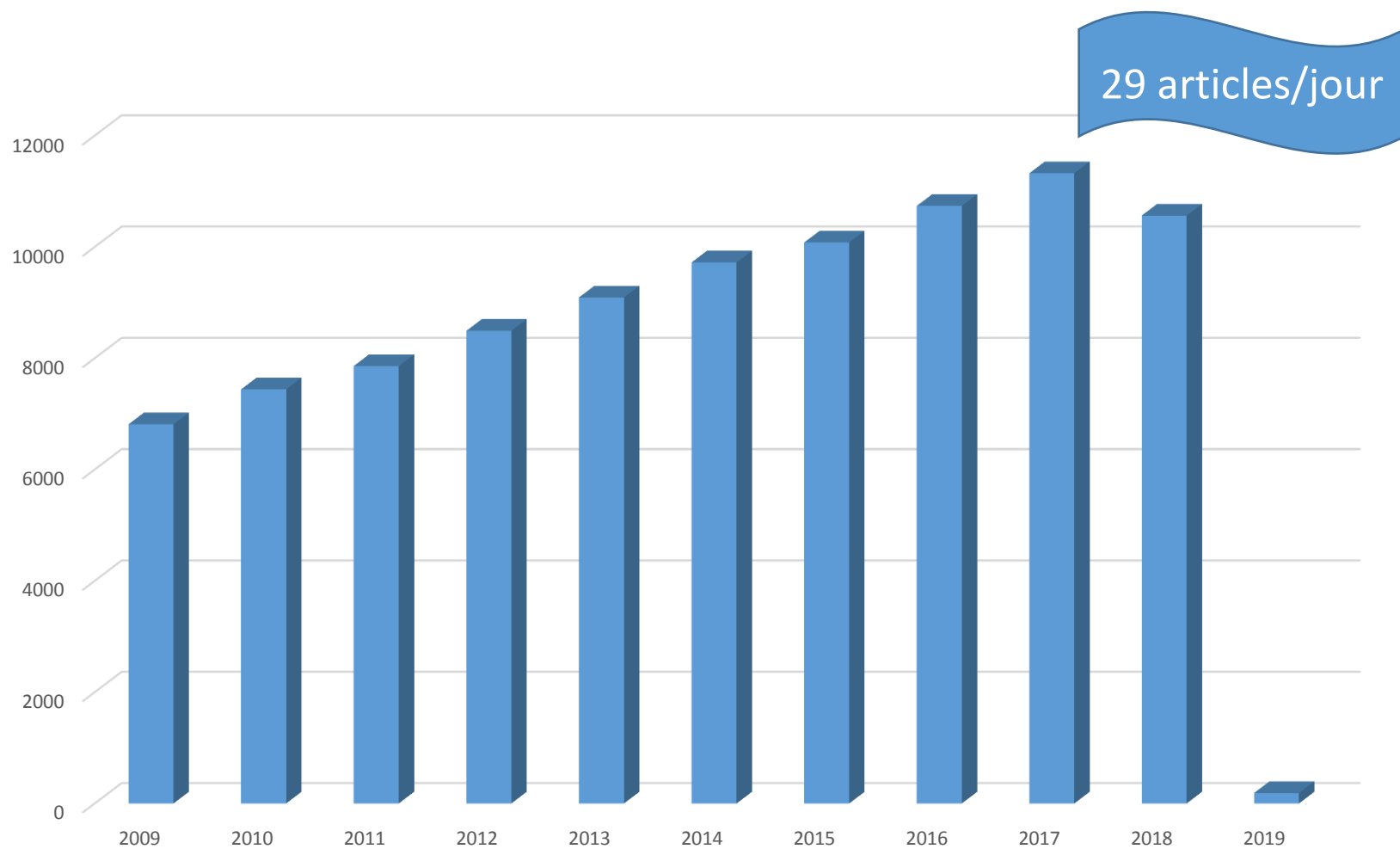


Actualités dans les démences

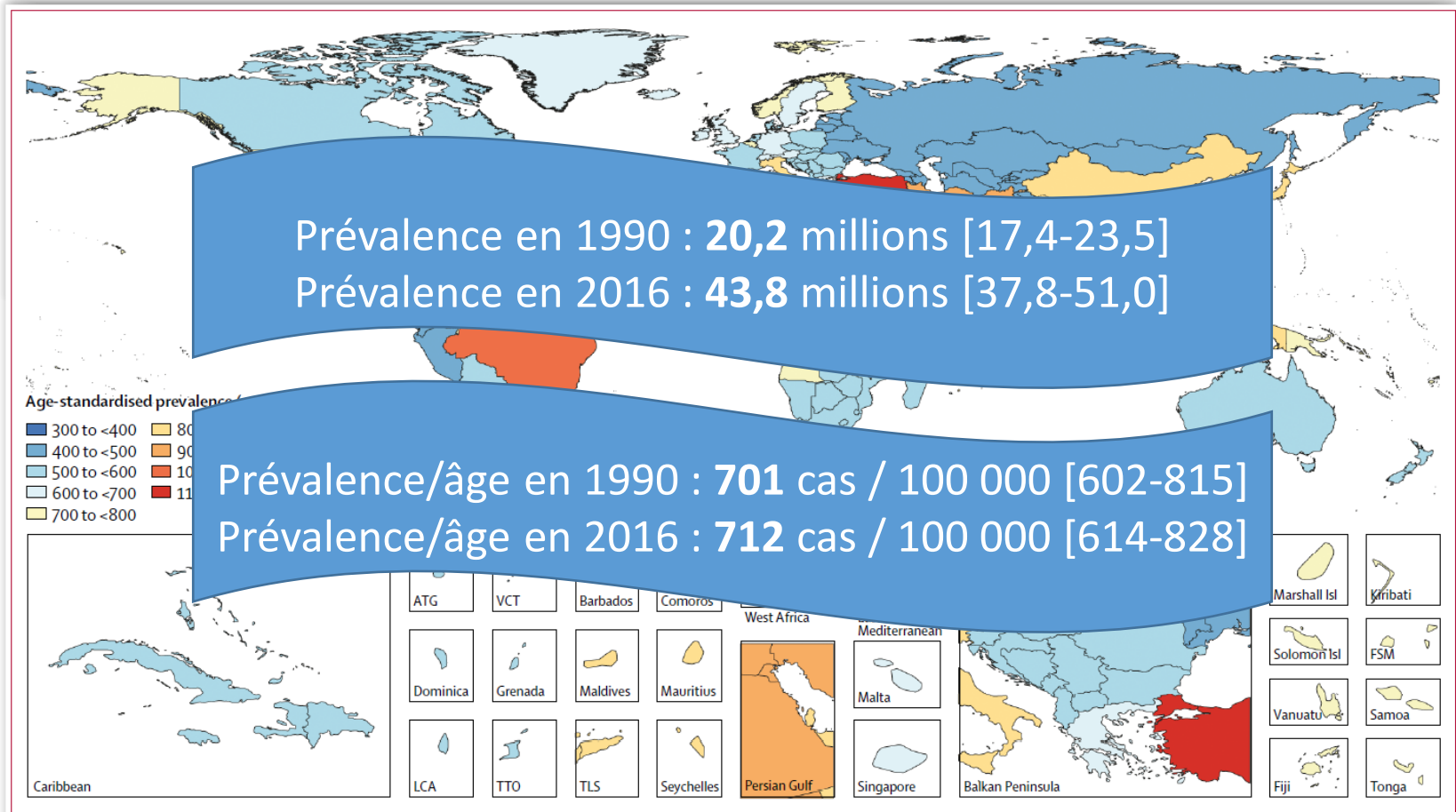
Pr Olivier Martinaud
CMRR de Caen

Conflits d'intérêt : participation en tant qu'investigateur dans plusieurs essais thérapeutiques dans le cadre de la Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées

'Dementia' dans PubMed



Epidémiologie



eln1@uw.edu

Diagnostic

Partie I

Clinique

Cortex 100 (2018) 222-225

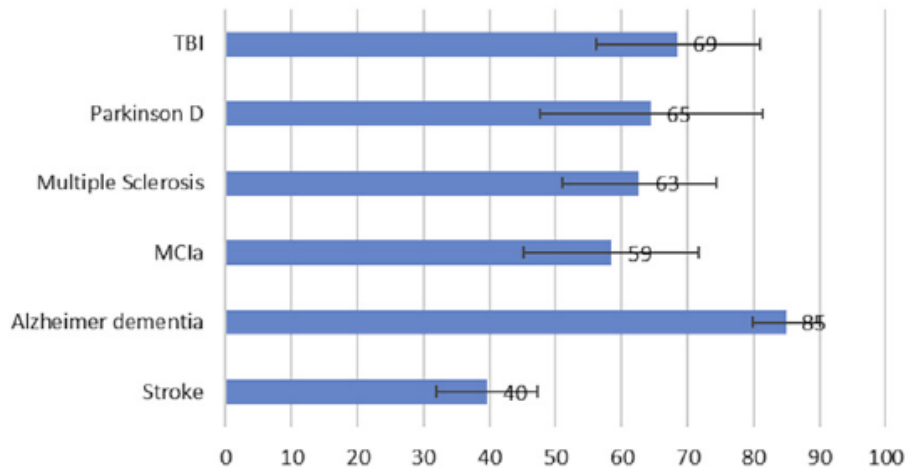
Functional domains

Disorders

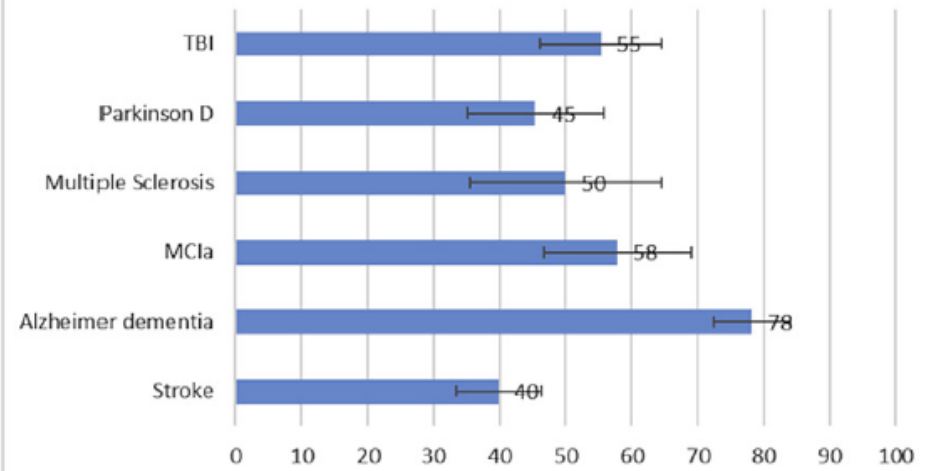
Motor-gestural

- Paresis/paralysis
- Frontal ataxia (gait apraxia)

Behavioral dysexecutive syndrome



Cognitive dysexecutive syndrome



Executive Functions

- Supramodal: observed regardless of input and output modalities^a
- Behavioral disorders
- Cognitive disorders

Martine Roussel and GREFA Study group

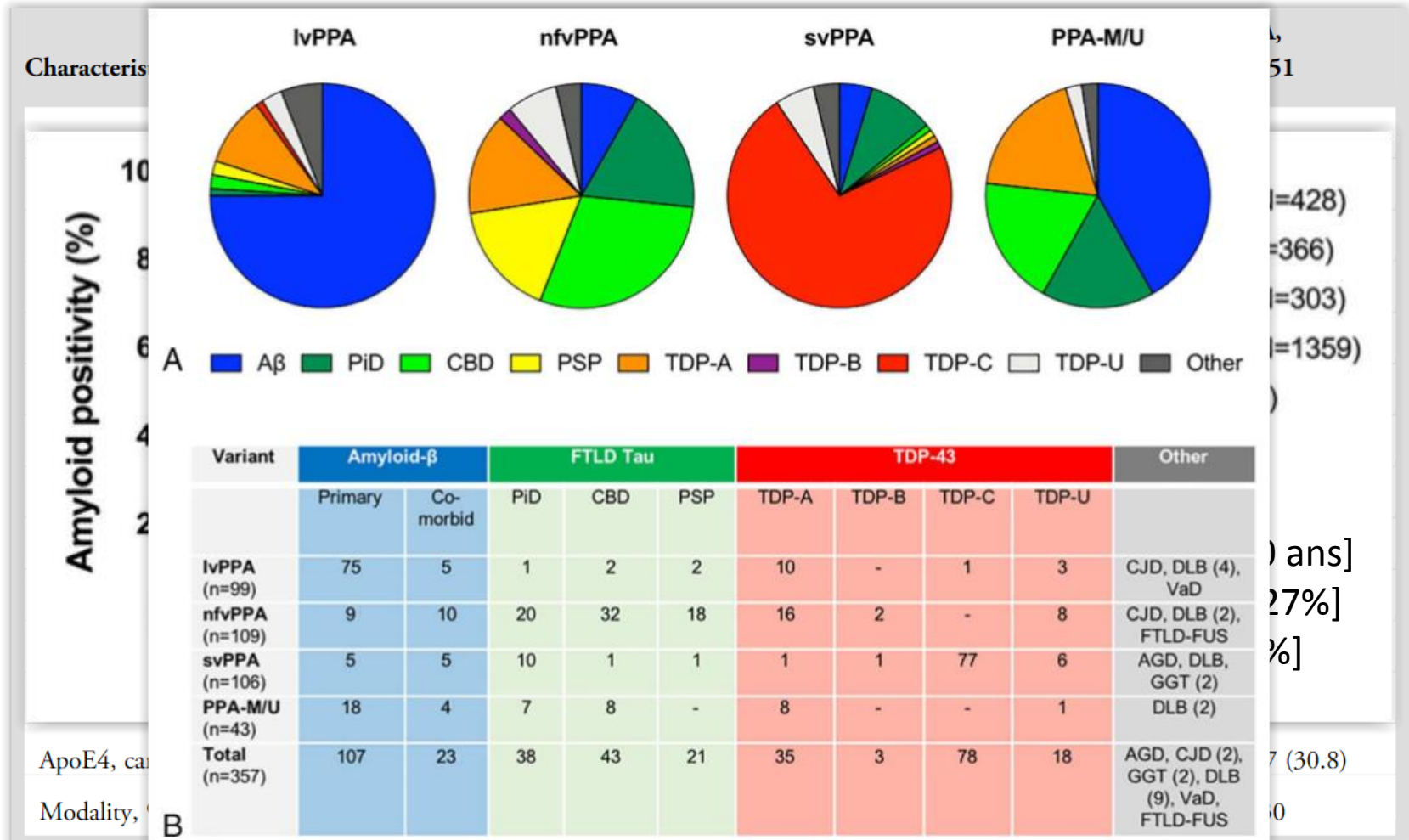
Imagerie cérébrale

Binary classification results on testing datasets.

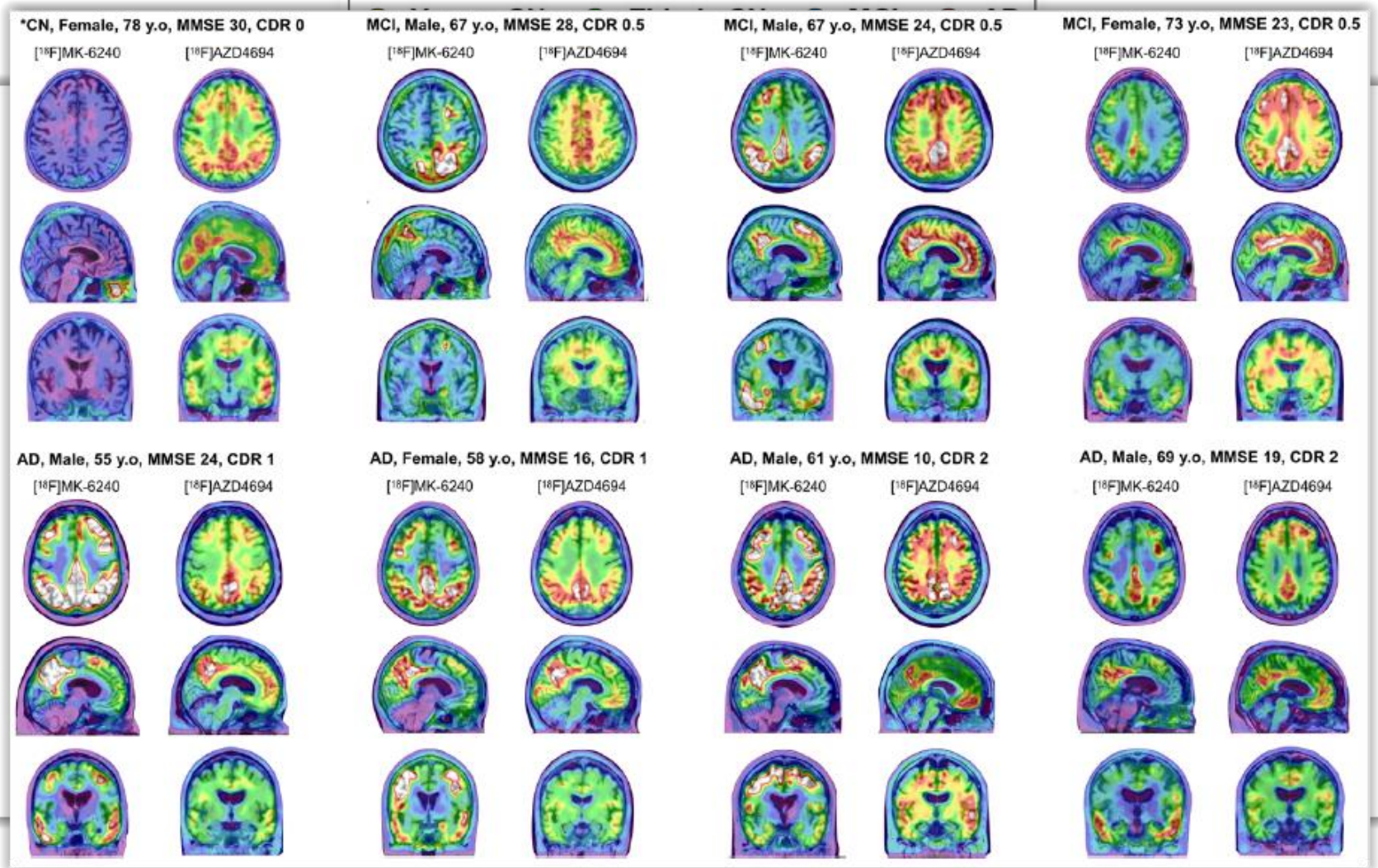
		Accuracy	Sensitivity	Specificity
AD vs HC	ADNI dataset	99.2%	98.9%	99.5%
	ADNI + Milan dataset	98.2%	98.1%	98.3%
c-MCI vs HC	ADNI dataset	87.1%	87.8%	86.5%
	ADNI + Milan dataset	87.7%	87.3%	88.1%
s-MCI vs HC	ADNI dataset	76.1%	75.1%	77.1%
	ADNI + Milan dataset	76.4%	75.1%	77.8%
AD vs c-MCI	ADNI dataset	75.4%	74.5%	76.4%
	ADNI + Milan dataset	75.8%	74.8%	77.1%
AD vs s-MCI	ADNI dataset	85.9%	83.6%	88.3%
	ADNI + Milan dataset	86.3%	84.0%	88.7%
c-MCI vs s-MCI	ADNI dataset	75.1%	74.8%	75.3%
	ADNI + Milan dataset	74.9%	75.8%	74.1%

Milan n=229 (124 AD, 50 MCI [27 converteurs a 36 mois], 55 controles)

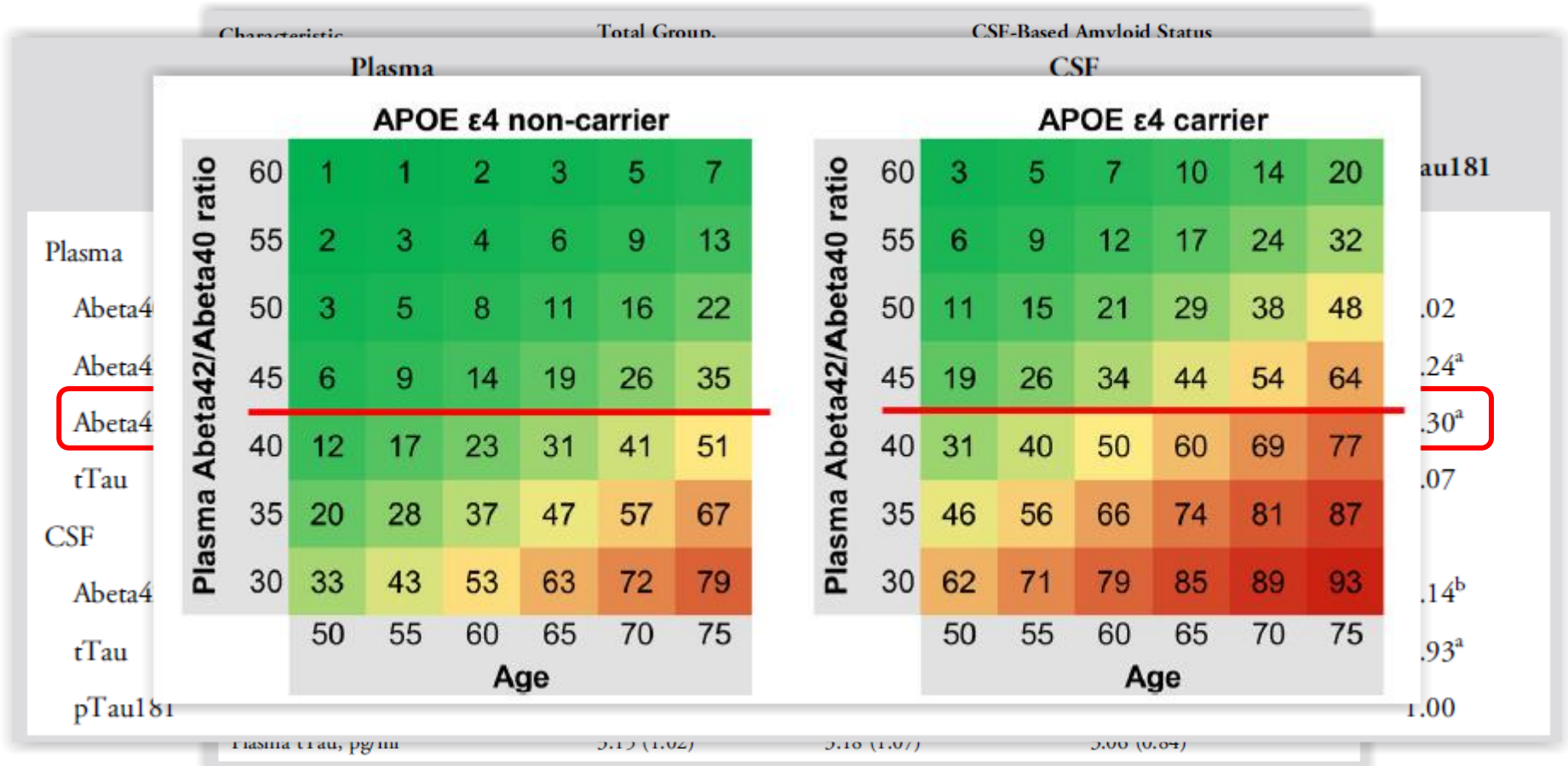
Biomarqueurs



PET tau?



Biomarqueurs dans le sang?

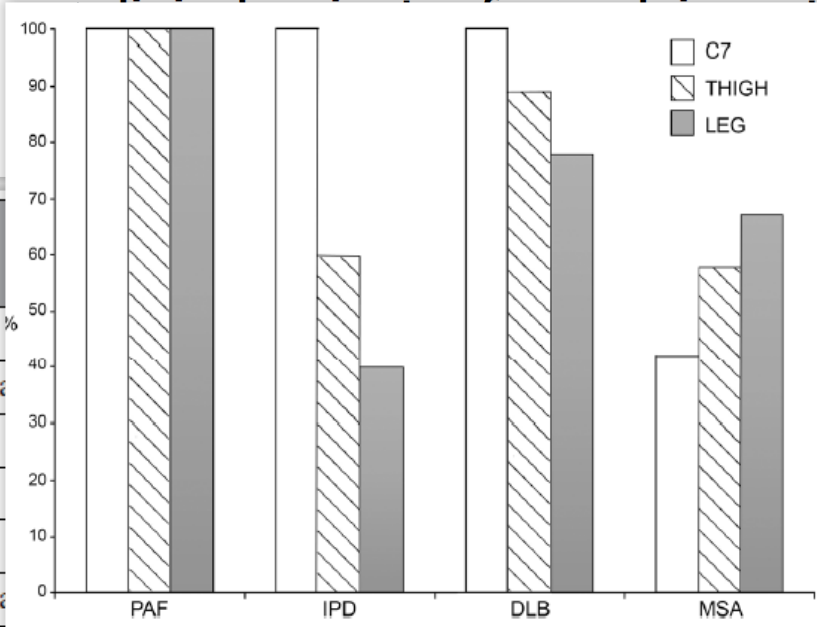
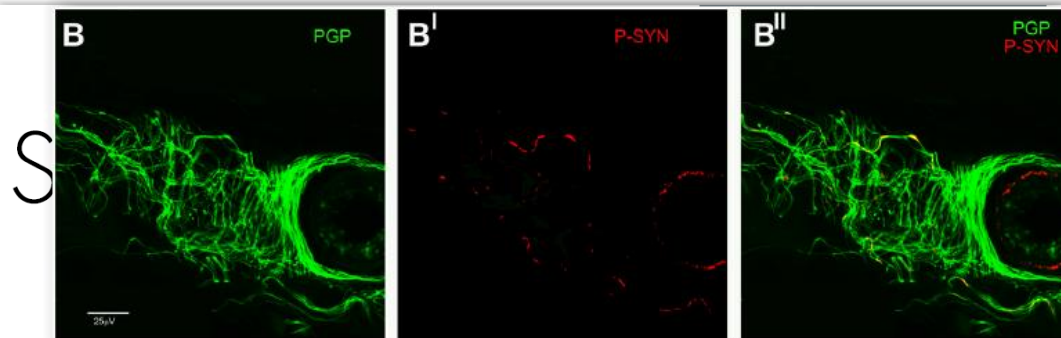


Critères de recherche AT(N)

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N>	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

A = amyloïde (A β 42 ou ratio A β 42/A β 40, PET); T = tau (ptau, PET);
 N = neurodegenerative (IRM, PET-FDG, tau total)

α -synucléinopathies



No.
Age
Mean \pm SD years
Sex
male:female
Dis. Dur.
Mean \pm SD years

hy:
1,3
Controls
10
70 \pm 3
06:04
—

Critères diagnostiques

Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (*The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.*)

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.

Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.

REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline.

One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

Supportive clinical features

Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

Indicative biomarkers

Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.

Abnormal (low uptake) ¹²³Iodine-MIBG myocardial scintigraphy.

Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

Supportive biomarkers

Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.

Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging.

Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.

July 04, 2017; 89 (1) **VIEW**

Diagnosis and Fourth consensus

Ian G. McKeith, Bradley F. E.
Frédéric Blanc, Nicolaas Bo
Douglas Galasko, Jennifer C
Simon Lewis, Carol Lippa, A
Ronald B. Postuma, Shanka
Masahito Yamada, Kenji Ko

ston, Thomas G. Beach,
ffytche, Hiroshige Fujishiro,
mes B. Leverenz,
O'Brien, Sotoshi Orimo,
by Tsuang, Zuzana Walker,

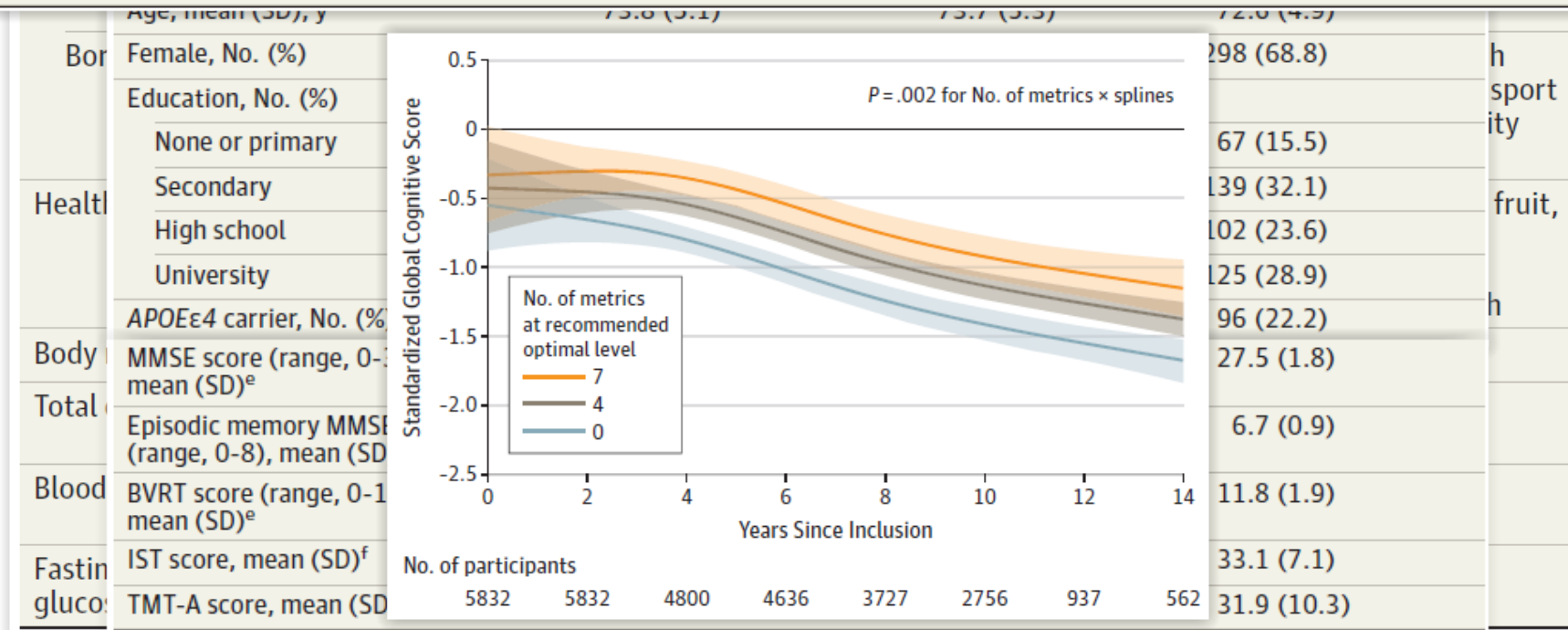
Prise en charge

Partie II

Prévention

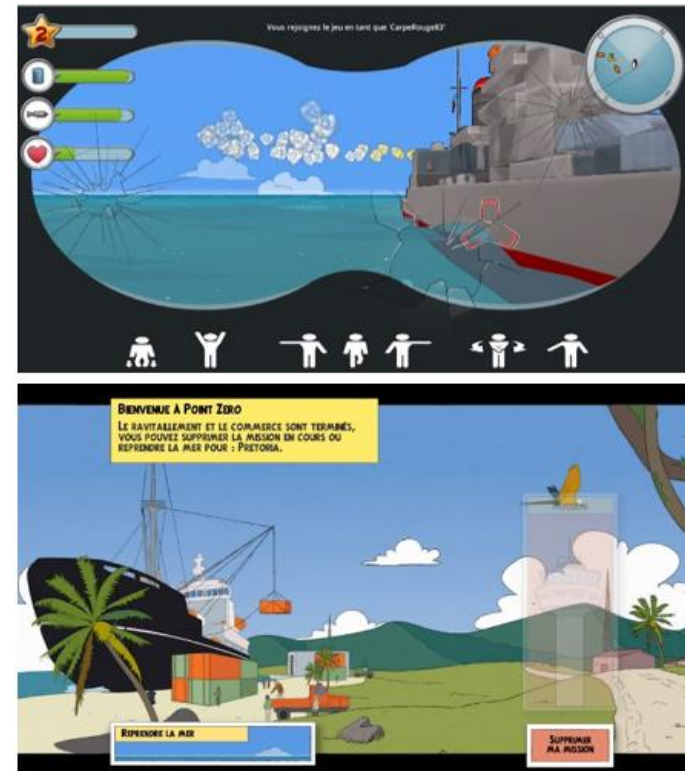
Table 3. Incidence Rates of Dementia Across Increasing Number of Cardiovascular Health Metrics at Recommended Optimal Level (N = 6626)

	Overall Population	Metrics at Optimal Level		
		0-2	3-4	5-7
No. of incident cases/total No. (%)	745/6626 (11.2)	307/2412 (12.7)	404/3781 (10.7)	34/433 (7.9)
Incidence rate per 100 person-years (95% CI)	1.32 (1.22-1.41)	1.56 (1.39-1.74)	1.23 (1.11-1.35)	0.83 (0.55-1.11)
Absolute rate difference per 100 person-years (95% CI)		1 [Reference]	-0.33 (-0.44 to -0.22)	-0.73 (-0.90 to -0.56)



Les nouvelles technologies

- Serious games (Ben-Sadoun *et al.*, Front Aging Neurosci 2018)



<http://www.x-torp.com>

Dementia-friendly communities



Le village Alzheimer

villagealzheimer.landes.fr

La Bastide

Place centrale

Restaurant

Auditorium

Activités

Médiathèque

Coiffeur

Superette

La Bastide

Quartier Bas-Armagnac

Quartier Haute Lande

Quartier Chalosse

Quartier Côte Atlantique

Potager

Mini-ferme

Exemple architectural de maisonnée

Terrasse partagée

Pièce à vivre

Chambre individuelle

En savoir plus : villagealzheimer.landes.fr

Le public accueilli
 120 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et apparentées, quel que soit le stade d'évolution de la maladie, dont dix patients de moins de 60 ans et 12 en accueil de jour.

L'encadrement
 L'encadrement du Village se compose d'un **personnel pluridisciplinaire et polyvalent** (médecins, infirmiers, assistants en soins gériatriques, psychologue, ergothérapeute, psychomotricienne, animateurs...), d'un personnel administratif (direction, comptabilité...) et de **services généraux** (restauration, entretien). Au total cela représente 120 personnes (équivalent temps plein).

Les bénévoles au cœur du village
 Complémentaires des professionnels, **les bénévoles sont partie intégrale du projet**. En apportant la vie locale au cœur du Village, ils participent à l'innovation thérapeutique du projet. Chacun d'entre eux pourra venir exercer son activité auprès des résidents individuellement ou bénéficier des infrastructures dont le Village dispose. Concert à l'auditorium, peinture en salle d'activité, lecture à la médiathèque ne sont que quelques-unes des activités qui feront entrer la vie culturelle et associative dacquoise dans la vie des résidents.

Traitement

lundi 18 juin 2018 LE FIGARO

14 SANTÉ QUESTIONS-RÉPONSES



PROFESSEUR
SERGE
BAKHINE
Professeur de neurologie,
CMRR Champagne-Ardenne

Lettre ouverte
à Madame Agnès
Buzyn, ministre
des Solidarités
et de la Santé

Madame la ministre, c'est en tant que médecins spécialistes des maladies neuro-dégénératives, notamment des maladies d'Alzheimer, de Parkinson et maladies apparentées (comme la maladie à corps de Lewy), que nous vous écrivons afin de vous exprimer notre désarroi devant votre décision de procéder au déremboursement des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer. Nous sommes en premier lieu choqués par l'argumentaire biaisé qui a conduit à cette décision. Notre communauté a toujours eu conscience d'une efficacité limitée, quoique significative, de ces médicaments, notion que nous nous sommes toujours fait un devoir de communiquer aux personnes malades et à leurs familles. Il faut rappeler toutefois que cette efficacité a été démontrée par des études rigoureuses qui ont été validées selon les règles scientifiques en vigueur par les agences régulatrices. Partout par le monde, les spécialistes ont intégré ces traitements à leur

Alzheimer : non au déremboursement des médicaments symptomatiques

pratique et les considèrent comme sûrs et pertinents, en association à un ensemble de mesures thérapeutiques non médicamenteuses. Ce contexte rend incompréhensible l'allégation d'une nocivité et d'une dangerosité telles que le rapport bénéfice-risque ne pourrait plus être considéré comme favorable. C'est pourtant l'argument que vous avez développé dans divers médias à forte audience. Affirmer que des médicaments prescrits depuis vingt ans à bon escient à des centaines de milliers de personnes malades sont dangereux devrait être fondé sur des preuves. Or ni la littérature scientifique ni les signaux de pharmacovigilance européenne n'apportent de preuve convergente de cette hypothétique dangerosité, lorsque ces médicaments sont utilisés dans le respect des contre-indications.

Nous avons été surpris et choqués par vos propos, car si ces médicaments étaient réellement reconnus comme « nocifs et dangereux », ou si vous disposez à ce sujet d'informations précises inconnues des professionnels et des patients, ce n'est pas un simple déremboursement qu'il convenait de mettre en œuvre, mais une procédure de retrait du marché. Dans tous les cas, des propos alarmistes tenus par une autorité telle que la vôtre sont de nature à susciter une inquiétude infondée auprès des patients et de leurs familles.

Nous sommes aussi extrêmement surpris des propos tenus par des collègues qui ont eu à juger de ce dossier au sein de la Commission de transparence. L'un d'entre eux vient de publier un ouvrage suggérant que la maladie d'Alzheimer ne serait pas une maladie, mais une « construction sociale ». Les propos d'un autre étaient que « ces médicaments sont bien sûr inefficaces. Ils ont sûrement tué plus de patients qu'ils n'ont jamais aidé la mémoire d'autres ». De telles postures génèrent légitimement de très importantes réserves

concernant l'impartialité de ces experts et les conditions dans lesquelles ce dossier a été instruit par la HAS en 2016. Il convient de rappeler que tous les traitements que vous avez déremboursés sont disponibles sous forme de génériques et que l'intérêt de l'industrie pharmaceutique est désormais tourné vers le développement de nouveaux médicaments à potentiel curatif pour la maladie. Notre action vise simplement à maintenir un des maillons thérapeutiques disponibles pour le bénéfice de nos concitoyens atteints de la maladie d'Alzheimer et de certaines maladies apparentées, alors qu'il n'existe actuellement pas d'autres médicaments disposant de l'autorisation de mise sur le marché.

Si ces médicaments étaient réellement reconnus comme « nocifs et dangereux » (...), ce n'est pas un simple déremboursement qu'il convenait de mettre en œuvre mais une procédure de retrait du marché.

Nous sommes également inquiets des répercussions que cette décision va avoir sur l'adhésion des personnes malades et de leurs familles au parcours de soins, et surtout sur sa précocité. Selon votre communication, la mise en œuvre du déremboursement aurait été retardée jusqu'à la publication par la HAS en mai 2018 d'un guide Parcours de soins, modèle d'une prise en charge idéale. Ce guide ne fait que rassembler une série de mesures que les centres mémoire et leurs équipes ont élaborées et appliqué depuis des années. Il n'apportera donc aucune solution nouvelle qui permettrait de compenser le retrait des médicaments.

Vous affirmez que le déremboursement n'est pas justifié par un intérêt budgétaire et que l'argent dégagé par le

recul des prescriptions contribuera à améliorer le sort des personnes malades. Nous pensons au contraire que votre décision va alourdir les dépenses directes des patients déjà non couvertes par la solidarité nationale. Ces dépenses sont directement proportionnelles à la sévérité de la maladie et peuvent atteindre plusieurs centaines voire milliers d'euros par mois et par patient. Le retrait de traitements qui contribuaient à les minimiser aura un impact négatif, sans compter la charge supplémentaire du coût des traitements pour ceux qui décideraient de les poursuivre. Ces risques seront évidemment accrus pour nos concitoyens les plus démunis, ce qui n'est pas admissible. Comme vous savez, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), équivalent de la HAS au Royaume-Uni, qui a la réputation d'une rigueur extrême dans la gestion de l'argent public, a conclu après avoir mené plusieurs études indépendantes des laboratoires

qu'il existe un rapport coût-bénéfice en faveur des médicaments concernés, affirmation renouvelée en mai 2016.

Enfin, nous souhaitons attirer votre attention sur une retombée très préoccupante de votre décision : il sera plus difficile, voire impossible d'inclure des patients français dans des études internationales de médicaments novateurs (curateurs ou symptomatiques) de la maladie d'Alzheimer. Il est en effet souvent exigé que les patients participants reçoivent de façon régulière l'un des médicaments reconnus au plan international comme traitement de référence de la maladie, c'est-à-dire précisément ceux que vous venez de dérembourser. Outre la perte de chance pour nos patients de recevoir précocement un traitement pouvant être

plus efficace, c'est la recherche thérapeutique qui sera mise en péril dans notre pays.

Cette décision singulière du gouvernement français commence à faire l'objet d'un questionnement au niveau européen et même international, comme celui de l'Alzheimer Disease International, qui s'inquiète de la décision de la France de ne pas respecter un accès juste et équitable aux traitements antidéméantiels.

Madame la ministre, depuis un an et demi, plusieurs groupements professionnels et sociétés savantes ont réclamé l'annulation de la procédure de révision des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer réalisée par la HAS en 2016 et avancée pour justifier votre décision, du fait de la partialité de l'instruction et des débats.

Nous vous demandons donc solennellement et publiquement de revenir sur cette décision qui dessert la prise en soins actuelle et future des malades en étant susceptible d'altérer la confiance que portent les patients, leurs familles et les professionnels dans les processus de décision en matière de santé.

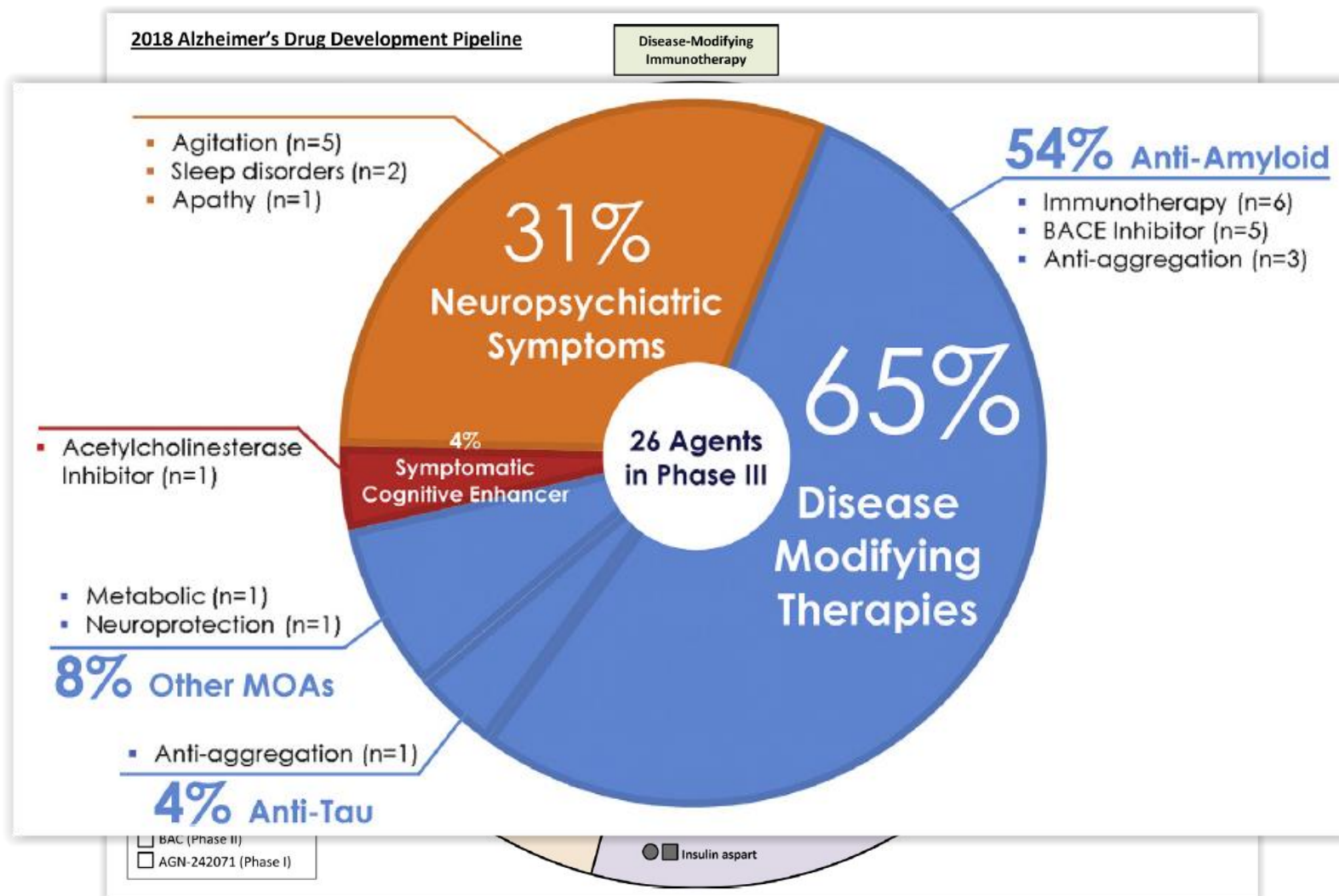
Veillez croire, Madame la ministre, en notre respectueuse considération.

Sont cosignataires de cette lettre, les médecins de 28 centres mémoire de ressources et de recherche pour la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (CMRR) de France, centres chargés au niveau national de coordonner la prise en soins et la recherche au bénéfice des personnes atteintes de ces maladies ainsi que 9 sociétés savantes et associations professionnelles. France Alzheimer et France Parkinson, les deux principales associations représentatives des personnes malades et de leurs familles, se déclarent en plein accord avec cette lettre. ■

La version complète de cette lettre ainsi que la liste nominative des signataires sont à retrouver sur lefigaro.fr



Essais thérapeutiques



Anti-amyloïde

- Immunothérapie
 - DIAN [Dominant Inherited Alzheimer's Network]
 - API [Cohorte Colombienne]
- Inhibiteurs de BACE-1
 - verubecestat (Egan *et al.*, NEJM 2018), lanabecestat (AMARANTH/DAYBREAK study, arrêt pour futilité), atabecestat (effets hépatiques)
 - elenbecestat et CNP520 (en cours)
- Anti-agrégation
 - ALZT-OP1a/b (cromolyn + ibuprofen) → en cours
 - Azeliragon (inhibiteur de RAGE) → arrêt en 06/2018
 - GV-971 (oligosaccharide) → effet + (CTAD 2018)



Autres cibles

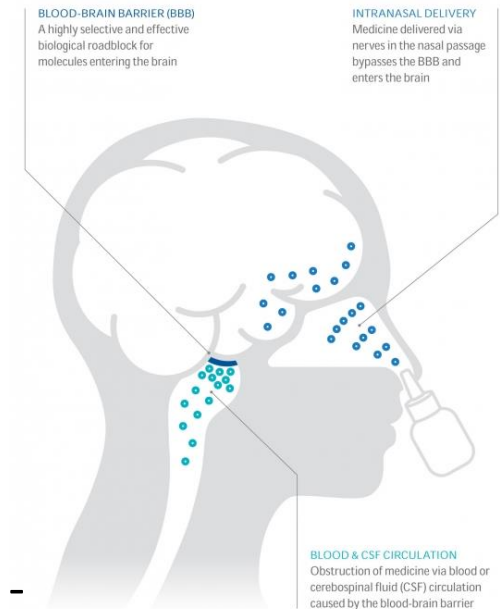
- Métabolique (CTAD 2018)
 - Insuline intranasale (SNIFF study)
 - ViaNase device effet +?
 - NeuroPharma's Precision Olfactory Delivery -

- Neuroprotection

- Icosapent Ethyl (omega-3) → en cours (cf. aussi Bhatt *et al.*, NEJM 2019 sur l'effet + en prévention vasculaire)

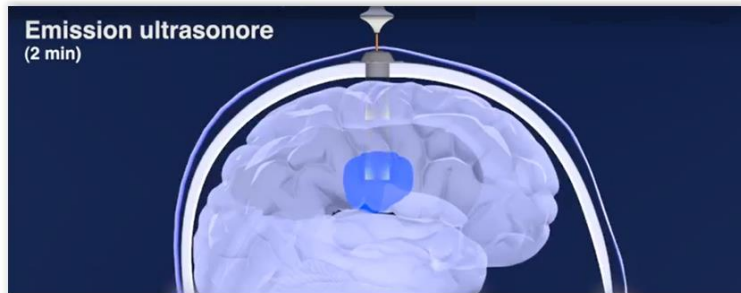
- Anti-agrégation tau

- TRx0237 (bleu de méthylène) → échec des 3 premiers essais de phase III (mais problème de placebo?)



Traitement d'avenir?

- IMABio3 (Pr Sarazin) → activation microgliale basse = meilleur pronostic (Hamelin *et al.*, Brain 2018)
- BOREAL (Pr Carpentier, Dr Epelbaum) → perméabilisation ponctuelle de la BHE par ultrasons



- PHRC stim-SD (Dr Teichmann) → rTMS dans la DS
- Oligonucléotides anti-sens C9ORF72 (AAN 2018)