

Congrès National 2014

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

Alzheimer

Quel patient envoyer en consultation mémoire/CMRR?

Quand utiliser les biomarqueurs biologiques et
d'imagerie ?

Dr Audrey Gabelle, M.D, Ph.D
CMRR Montpellier, Inserm U1040



2014 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



Quel patient envoyer en consultation mémoire/CMRR?

évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute plainte cognitive doit être bilantée?

- PAQUID (Dartigues, 1998) : augmentation du risque de démence à 4 ans si réponse oui à la question « votre mémoire fonctionne-t-elle moins bien qu'avant ? »
- La plainte est un facteur de risque de MA
- Toute plainte objective initiale au MG = analyser, explorer la plainte, fonction des tests de repérage et des FDR du patient
- Devant toute plainte objective récurrente au MG = oui
- Devant une plainte subjective
 - Cohorte 2415 sujets > 75 ans, suivi 18 mois et 36 mois, risque de démence: Jessen et al., Neurobiol. Aging 2010
 - Si SMI with worry : OR AD 6.54
 - Si SMI puis MCI : OR AD 60.8

A conceptual network for research on subjective cognitive decline in preclinical AD

Jessen et al., *Alzheimer Dementia* 2014

Subjective cognitive decline (SCD):

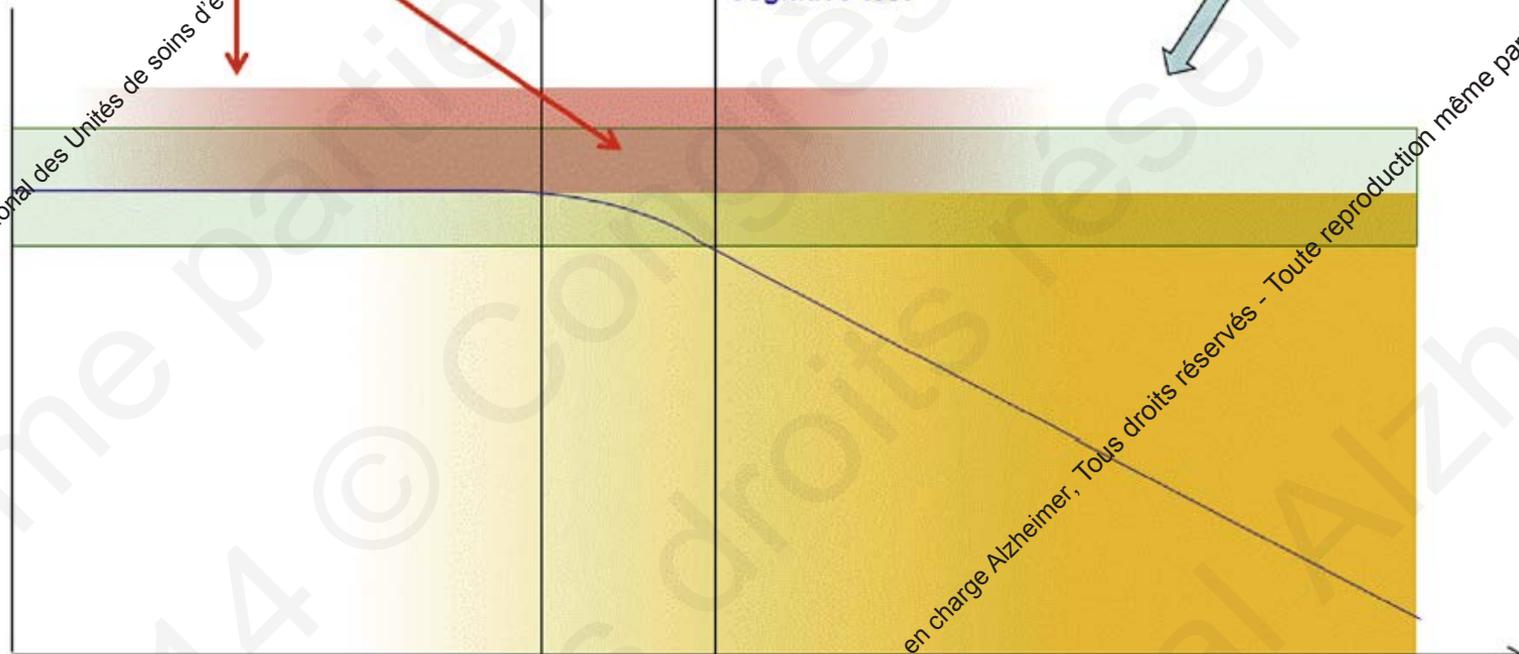
indicating compensation and subtle decline in cognitive performance

Onset of decline in cognitive performance

Age-, sex- and education adjusted normal performance range

Impairment on a cognitive test

Cognitive performance



preclinical AD

MCI prodromal AD

dementia

progression of disease pathology and clinical states

Un concept évolutif...

- **SCI – SCD – SMI - SMD...**

Impression subjective de déclin des performances cognitives, notamment de la mémoire, alors que les performances sont dans la norme.

- **SCD**

- Souvent expliqué par le vieillissement physiologique, l'anxiété, la dépression, certaines maladies neurologiques, autres maladies somatiques, la iatrogénie...
- Facteur de risque d'évolution vers le MCI (mémoire, fonctions exécutives ++) et la démence
- Facteur de risque de lésions de type MA (atrophie MTL, imagerie amyloïde, biomarqueurs LCR)
- Important à considérer pour les essais cliniques de type « disease modifiers »

Jessen et al., Neurobiol aging 2006

Mosconi et al., Biol psy 2008

Row et al., Neurobiol aging 2010

Jonker et al., Neurology 2012

Saykin, et al., Neurology 2006

Visser et al., Lancet neurol. 2009

Jessen et al., Neurobiol. Aging 2010

Van Harten et al., Neurology 2013

2014 © Congrès National des Unifs de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Features that increase the likelihood of preclinical AD in individuals with SCD according to current data: SCD *plus* (preclinical AD)

- Subjective decline in memory, rather than other domains of cognition
- Onset of SCD within the last 5 y
- Age at onset of SCD ≥ 60 y
- Concerns (worries) associated with SCD
- Feeling of worse performance than others of the same age group

If available or possible to obtain in the respective study:

- Confirmation of cognitive decline by an informant
 - Presence of the *APOE* $\epsilon 4$ genotype
 - Biomarker evidence for AD (defines preclinical AD)
-

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; SCD, subjective cognitive decline.

- Nécessité d'encourager une recherche sur les caractéristiques (de la plainte) des patients à risque de développer une MA
- Travail en cours MEMENTO (Dr Krolak-Salmon)

Analyser la plainte cognitive

- Contexte+++
- Type de trouble : Mémoire faits récents, anciens, langage, attentionnelle, orientation...
- Plainte mnésique associée ou non à d'autres troubles
- Répercussions sur les activités de vie quotidienne

QUESTIONNAIRE de Plainte Cognitive (QPC)

A . Avez-vous ressenti un **changement** de votre mémoire dans les six derniers mois écoulés :

OUI NON

B . Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne **moins bien** que celle des sujets de votre âge :

OUI NON

**Avez-vous ces six derniers mois (et ce de façon plus importante qu'avant)
(question que l'on repose avant chaque item)**

1. **RESSENTI** l' impression d'**enregistrer moins bien** les événements et/ou entendu plus souvent vos proches dire " je te l'ai déjà dit...."

OUI NON

2. **OUBLIE un rendez-vous important**

OUI NON

3. **PERDU vos affaires** plus souvent et/ou plus longtemps que d'habitude

OUI NON

4. **RESSENTI** des difficultés plus grandes à vous **orienter** et/ou le sentiment de ne pas connaître un endroit où vos proches vous ont dit que vous étiez déjà venu

OUI NON

5. **OUBLIE complètement un événement** y compris lorsque vos proches vous l'ont raconté et/ou lorsque vous avez pu revoir des photos de celui-ci

OUI NON

6. **RESSENTI** l'impression de **chercher les mots** en parlant (sauf les noms propres) et d'être obligés d'utiliser d'autres mots, de vous arrêter de parler ou de dire plus souvent que d'ordinaire " truc " ou " machin "

OUI NON

7. **REDUIT certaines activités** (ou demandé de l'aide à un proche) **de peur de vous tromper** :activités personnelles (papiers administratifs, factures, déclaration d'impôt, etc....) ou associatives

OUI NON

8. **OBSERVE** une modification de **vos caractère** avec un repli sur soi, une réduction de vos contacts avec autrui voire le sentiment d'avoir moins d'intérêt pour les choses ou moins d'initiative.

OUI NON

Bilan ou surveillance à instituer

Score=3 ou +

Et/ou une réponse " oui " à la question 5

Et/ou deux réponses " oui " aux questions : A,4,5,7,8.

Un outil simple, rapide
Bilan si ≥ 3

Explorer cette plainte en <10 min

- Tests de 5 mots (5min) (Se 81%, Sp 97%)
 - Dès moindre anomalie = bilan
- Fluence verbale (animaux, couleur, fruits, ville) 15sec (1min)
 - Dès <37/40 bilan, patho à 34/40
- Horlogue (3 min)
 - Dès moindre anomalie = bilan
- IADL (téléphone, médicament, finances, transport)
 - Patho si ≥ 1

- Si plus de temps MMS, GDS...
- MMS n'est pas un test diagnostic+++

2014 © Congrès Nationaux des Urges de soins, d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Identifier les facteurs de risque de MA

- Interrogatoire+++
- Niveau socioculturel
- Médicaments : psychotropes, hypnotiques, anticholinergiques, anti-épileptiques
- Facteurs de risques cardiovasculaires : HTA, diabète, dyslipidémie, alcool
- ATCD médicaux, chirurgicaux
 - Traumatisme crânien, dépression
- ATCD familiaux de démence

A l'issu du repérage

Recommandations HAS 2011

- Si performances cognitives strictement normales, aucun retentissement sur les activités de vie quotidienne, ni trouble de l'humeur ou du comportement, alors refaire le point à 6-12 mois
- Si la moindre altération des performances, adresser la patient pour investigations spécialisées à un neurologue, gériatre, psychiatre, CM ou CMRR

Pourquoi ne pas négliger la plainte

- Médecin généraliste a un rôle essentiel de repérage des premiers signes afin d'inscrire le patient le plus tôt dans une filière de soins adaptée
- Important de faire un diagnostic précoce dès les premiers symptômes
 - La MA est sous-diagnostiquée et MMS moyen = 23
- Réduire le retard au diagnostic, à la prise en charge, à l'aide au patient et aux aidants
- Pour éviter l'errance diagnostique

2014 © Congrès National des Universités de santé d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2014 © Congrès National des Universités de santé d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

L'impact des CM

- Le maillage des consultations mémoire (>300 CMP) permet ces bilans sur l'ensemble du territoire
- Réaffirmer la place de la consultation mémoire dans le parcours de soins du patient dans le réseau de soins et le parcours médico-social
- Pour rassurer les patients
- Évaluer la charge de l'aidant pour éviter les situations d'épuisement de l'aidant
- Orienter, conseiller, proposer les différentes structures de répit familial
- Adressage des cas difficiles pour le recours au CMRR
- Harmoniser le recueil des données, place de la BNA
- Unifier les pratiques de prise en charge sur le territoire

Adresser un patient directement en CMRR

- Sujets jeunes <60 / 65 ans
- Cas atypiques, présentation langagière, comportementale, corticale postérieure
- Démences rares
- Si histoire familiale / formes génétiques
- Discordance des biomarqueurs
- Protocole de recherche clinique et essais thérapeutiques

2014 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction partielle est interdite.



Quand utiliser les biomarqueurs biologiques et d'imagerie ?

2014 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction partielle est interdite.

L'évolution des concepts de la MA...

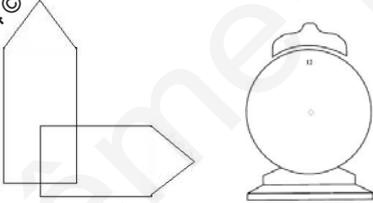
1984

2007

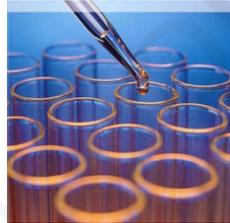
D'une entité clinico-pathologique ...

Intégration des bio-marqueurs dans les critères diagnostiques
Les bio-marqueurs sont le reflet des modifications
physiopathologiques

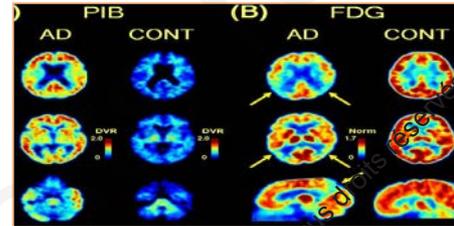
Plainte mnésique



Tests Neuropsychologiques
Syndrome amnésique de type
hippocampique



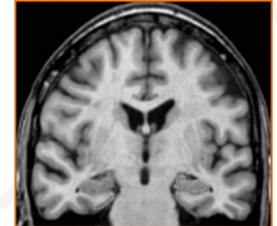
Biologique
Profil du LCR
A β Tau P-Tau



Imagerie fonctionnelle

Traceur Amyloïde
PIB AV45 Igand

PET-scan
hypométabolisme



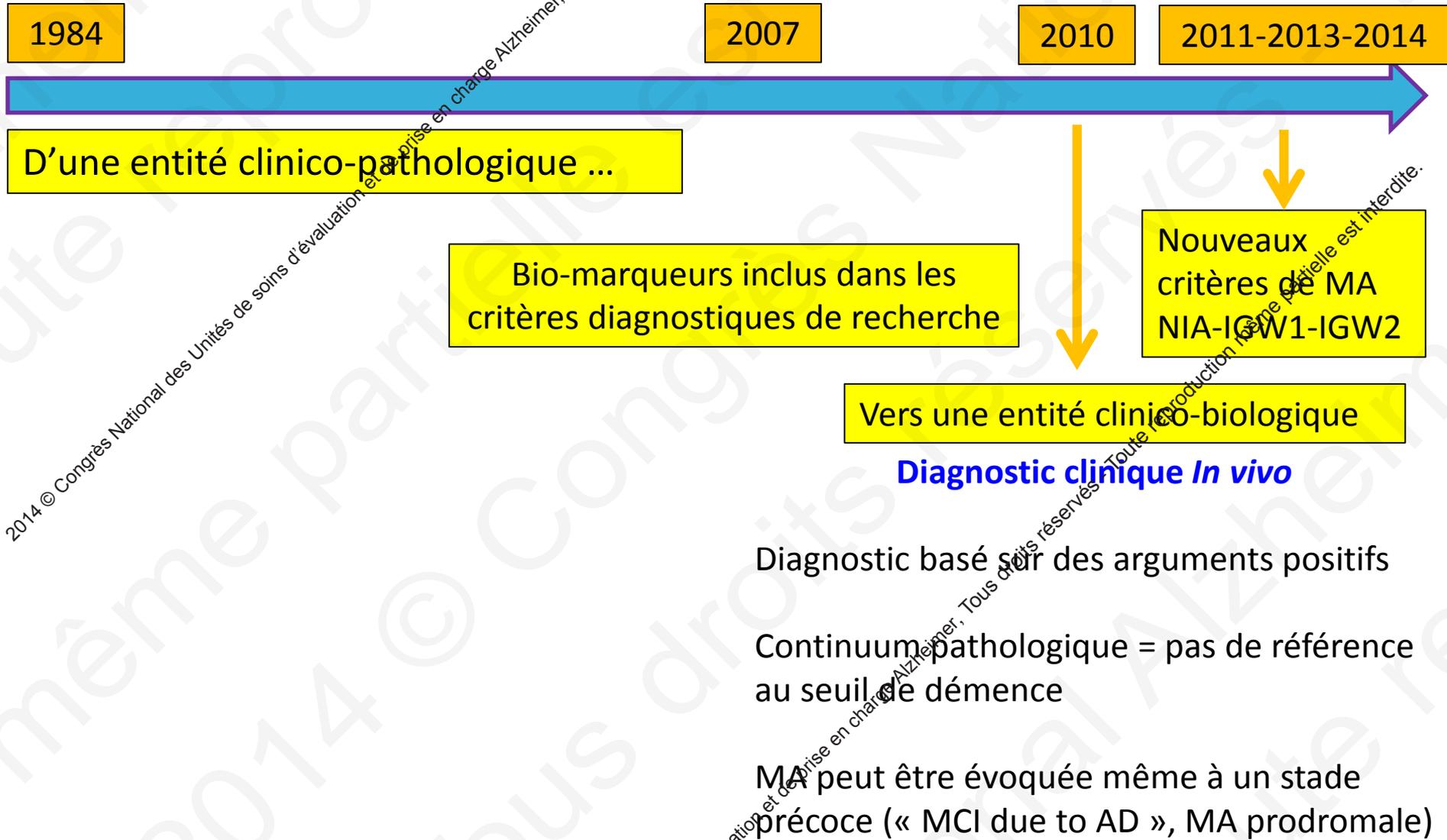
**Imagerie
morphologique**
Atrophie MTL

Reflet du processus pathologique

**Progression de la maladie
Destruction neuronale**

2014 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

L'évolution des concepts de la MA...



2014 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Quand utiliser l'imagerie?

- Devant toute plainte avec tests de repérage+ et/ou FDR
- Quelle imagerie ?
 - IRM en première intention+++
 - Un TDM ne suffit plus pour nos patients
 - Hors urgence et/ou CI prévoir une IRM
 - Importance d'orienter le CR pour aller au-delà de l'atrophie cortico-sous-corticale...
- Quelles séquences? Protocole minimal (si possible à standardiser):
 - Volume 3DT1,
 - Transverse T2, T2 écho de gradient, FLAIR
 - Coronal T2
 - Diffusion (aspect vasculaire)
 - Scoring : Scheltens et Fasekas

2014 © Congrès Nationaux des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute

évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Vrai question de l'IRM?

- Interprétation +++
- Une atrophie hippocampique à instant t ne signifie pas forcément un processus Alzheimer
- Besoin de refaire une IRM à 12 mois pour voir le profil évolutif, degré d'atrophie, de dégénérescence neuronale

Quand utiliser les biomarqueurs du LCR?

- Selon recommandations HAS: sujets jeunes <65 ans, cas atypiques, déclin/évolution rapide, recherche
- D'après IGW2 en recherche et quel que 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 (Mouton-Liger et al.) : confiance envers biomarqueurs de la PL, 77% des cliniciens suivent résultats

Quand utiliser les biomarqueurs du LCR?

- 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 = Oui car
 - Importance de la prévention secondaire (éviter AG, cholinergique, perte de poids, métabolisme, mesure de prévention activité physique, nutrition, stimulation cognitive...)
 - Prise en charge + possibilité essais thérapeutiques
 - Au stade de plainte objective = A discuter au cas par cas/NSC
 - Au stade de plainte subjective isolée = Non
 - Intérêt de l'étude MEMENTO
 - Chez sujets à risque, histoire familiale + APO ϵ 4+ = Non
 - Intérêt des études de Sperling

2014 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer. Tous droits réservés - Toute réimpression même partielle est interdite.

Comment interpréter les biomarqueurs du LCR?

Données conflictuelles?

Dans notre base de données ND-Biobank Montpellier/ collaboration ePLM.fr

Discordance SPECT 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

A β positive et Tau négative ou inversement

Développer des outils simples pour une utilisation en pratique de routine

ePLM.fr

Brain Biomarkers Network



David Wallon
Murio Quillard
Didier Hannequin
Dominique Campion

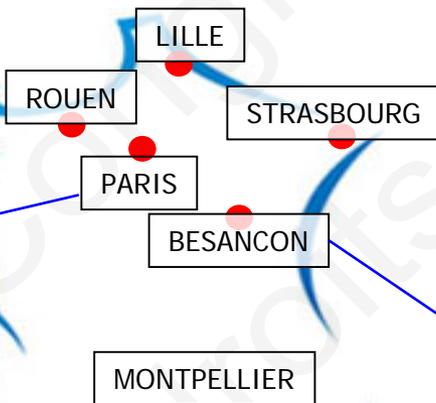
Stéphanie Bombois
Olivier Vercruysse
Susanna Schraen
Florence Pasquier

Frédéric Blanc
Nathalie Filippi
Barbara Jung
Olivier Bousiges

Claire Paquet
Julien Dumurgier
Jacques Hugon
Katell Peoch
Jean-Louis Laplanche

Eloi Magnin
Carole Miguet

Audrey Gabelle-Deloustal
Sylvain Lehmann
Constance Delaby
Jacques Touchon



2014 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

PLM scale

LP with CSF A β 1-42, t-Tau, P-Tau concentrations

All the CSF biomarkers were in the normal range defined with the cut-offs of laboratory

Only one CSF biomarkers present a pathological concentration

Two CSF biomarkers present a pathological concentration

All the CSF biomarkers were in a pathological range defined with the cut-offs of laboratory

Class 0

Class 1

Class 2

Class 3

The PLM scale in four different classes from 0 to 3

Representation of lesional burden in the brain via CSF biomarkers levels

Predictive value to be AD

9.6%
(95% CI: 6.0-13.2%)

24.7%
(95% CI: 18.0-31.3%)

77.2%
(95% CI: 67.8-86.5%)

94.2%
(95% CI: 90.7-97.7%)

La PLMscale est un modèle de prédiction **simple, intuitive** qui a montré sa pertinence pour prédire le **diagnostic de MA en CMRR**.

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

En conclusion...

- Ne jamais banaliser une plainte même subjective
- Préférable de faire un bilan mémoire « pour rassurer » que de générer une errance diagnostique
- Rôle pivot du MG dans l'adressage des patients
- Rôle majeur des CMP/CMRR dans le diagnostic dès les stades précoces
- Biomarqueurs à interpréter en centres expert pour stades précoces
- Diffuser plus rapidement les avancées en recherche en pratique de routine