

N°32

Revue de la littérature

NEUROLOGIE



Éditorial



**Dr Priscilla CLOT-
FAYBESSE MALFUSON**

Directrice Médicale
Territoriale

En France, aujourd'hui, plus de 1,2 million de personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer ou un trouble apparenté. Cela représente plus de 70 % de l'ensemble des maladies neurodégénératives qui touchent les personnes âgées.

Avec de nombreux nouveaux cas diagnostiqués chaque année et une espérance de vie qui tend à s'allonger, c'est un vrai enjeu de santé publique et un engagement de tous les jours pour Korian.

Plus de 55 % des personnes accueillies dans les maisons Korian sont atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'un trouble apparenté.

C'est donc tout naturellement qu'à l'occasion de la journée mondiale Alzheimer, les maisons Korian se mobilisent et ouvrent leurs portes pendant une semaine pour aider les proches aidants à mieux comprendre la maladie au travers de conférences d'experts, de groupes d'échanges et d'ateliers thérapeutiques. De nombreux supports sont à disposition pour accompagner les établissements.

C'est également dans cette logique que nous avons décidé de consacrer la revue de neurologie à la maladie d'Alzheimer.

Je vous souhaite une excellente lecture !

La méthode en bref

- ▶ Une thématique par mois
- ▶ Un Comité de Lecture avec des membres permanents
- ▶ De nombreux articles en lien avec cette thématique sont sélectionnés à partir des 23 revues EDIMARK
- ▶ Le Comité de Lecture de la Direction Médicale France en sélectionne une quinzaine pour la revue.
- ▶ Une fiche de lecture est réalisée pour chaque article
- ▶ Un résumé des derniers congrès en lien avec la thématique est également réalisé.
- ▶ La revue de la littérature ainsi élaborée est diffusée auprès du réseau.

Les thématiques des prochains mois sont les suivantes :



- ❖ **Infectiologie**
- ❖ **Nutrition-Endocrinologie**
- ❖ **MPR**
- ❖ **Gériatrie**

La Direction Médicale souhaite remercier tous ceux qui ont participé à la rédaction de ce numéro.

À l'attention des cadres de santé et pharmaciens :

Pour accéder à l'intégralité des articles, nous vous prions de vous rapprocher d'un médecin de votre structure.

Sommaire

Pollution extérieure et vieillissement cognitif

/ P. 5

Confrontation des biomarqueurs plasmatiques de maladie d'Alzheimer au diagnostic neuropathologique

/ P. 6

Imagerie TEP : intérêt des nouveaux ligands dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

/ P. 7

Clés de lecture des essais thérapeutiques antiamyloïde à visée curative dans la maladie d'Alzheimer

/ P. 8

Comment prendre en compte la pathologie vasculaire cérébrale dans la perspective des immunothérapies antiamyloïdes ?

/ P. 9

Effet d'un agoniste sélectif des récepteurs muscariniques M1 dans la MA

/ P. 10

Vacciner les patients atteints de troubles neurocognitifs

/ P. 11

Dispositif CALAS : rôle des IPA dans le suivi des patients atteints de psychopathologies

/ P. 12

Quelle est l'image du diagnostic précoce à l'aube d'une maladie chronique ?

/ P. 13

L'accès aux traitements pour tous de manière égalitaire restera-t-il la règle ?

/ P. 14

Absence d'effet de la mirtazapine sur l'agitation dans la maladie d'Alzheimer

/ P. 15



Pollution extérieure et vieillissement cognitif

FJ. Duchesne, C. Berr, M. Mortamais

Résumé de l'article

La pollution atmosphérique a un impact délétère sur la santé respiratoire et cardiovasculaire et sur la mortalité. Les particules fines et le dioxyde d'azote sont les principaux polluants responsables de ces effets néfastes.

Les polluants atmosphériques inhalés semblent également affecter le système nerveux central avec pour conséquence une accélération du vieillissement cognitif.

L'article présente les résultats des travaux expérimentaux et des études épidémiologiques qui montrent le rôle de la pollution sur le déclin cognitif.

À retenir

Des études in vitro et in vivo ont permis de mettre en évidence les voies d'accès au système nerveux central (SNC) des polluants atmosphériques inhalés.

Ces particules auraient à la fois une action directe sur le SNC par voie nasale et systémique et des effets indirects par le biais d'une réaction inflammatoire.

Les conséquences cliniques de l'exposition aux particules fines sur le SNC ont été confirmées par des études épidémiologiques qui ont mis en évidence un lien entre la pollution atmosphérique et le déclin cognitif.

Une étude de cohorte française chez des sujets âgés a ainsi montré une légère accélération du déclin cognitif global et une augmentation du risque de démence lorsque l'exposition aux particules fines est élevée.

La pollution extérieure apparaît donc aujourd'hui comme une cible potentielle dans le cadre de la prévention de la démence en population générale.

MOTS-CLÉS

Pollution
atmosphérique,
particules fines, déclin
cognitif



Correspondances en Médecine Cognition & Vieillesse - Janvier-Juin 2022- Vol
V, n°1-2, pages 21-25

Neurologie



Confrontation des biomarqueurs plasmatiques de maladie d'Alzheimer au diagnostic neuropathologique

J. Lagarde

Résumé de l'article

Le dosage des biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien (LCR) fait partie du bilan diagnostique de la maladie d'Alzheimer en complément des critères cliniques et neuropsychologiques et de l'imagerie.

Bien que les nouvelles méthodes de dosage automatisé soient largement utilisées, les études validant leur valeur diagnostique et pronostique restent rares.

D'où l'intérêt de deux études publiées en 2022 qui ont analysé les résultats des différents marqueurs chez des patients ayant eu un diagnostic neuropathologique de maladie d'Alzheimer (avec ou sans pathologie associée) ou d'une autre maladie dégénérative, telles qu'une dégénérescence fronto-temporale, une maladie à corps de Léwy, une sclérose hippocampique ou une pathologie vasculaire.

À retenir

Le taux des protéines P-tau181 et P-tau231 dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont une bonne valeur diagnostique de maladie d'Alzheimer, ainsi qu'une bonne valeur pronostique précoce.

Les marqueurs d'amyloïdopathie, notamment le ratio peptide bêta-amyloïde 1-42/ peptide bêta-amyloïde 1-40, semblent un peu moins performants.

Les études se poursuivent pour valider les nouvelles méthodes de dosage automatisé des différents biomarqueurs dans le LCR afin d'améliorer les diagnostics des différentes maladies neurodégénératives et des copathologies.

MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer, biomarqueurs, protéine tau, peptide bêta-amyloïde



La Lettre du Neurologue-Avril 2022-Vol XXVI, n°4, page 130

Neurologie



Imagerie TEP : intérêt des nouveaux ligands dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

P. Olivieri, J. Lagarde, M. Sarazin, M. Bottlaender

Résumé de l'article

Complémentaire de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP) permet d'explorer in vivo les processus biochimiques cérébraux, en particulier le métabolisme cérébral et les interactions entre ligands et récepteurs.

Le principal ligand utilisé dans l'étude des maladies neurodégénératives corticales est le FDG (F-fluoro-2-désoxyglucose), principale source d'énergie des cellules.

Néanmoins, l'imagerie par TEP au FDG est le reflet de l'activité cérébrale, mais elle n'est pas spécifique du mécanisme pathogène en cause dans les différentes pathologies.

Le développement de nouveaux traceurs s'oriente donc vers des cibles plus spécifiques afin d'améliorer la connaissance des processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.

À retenir

Les nouveaux traceurs utilisés dans la TEP ciblent les amas protéiques anormaux qui caractérisent les maladies neurodégénératives et les processus neuro-inflammatoires associés à la neurodégénérescence.

La fixation des traceurs tau en miroir de l'atrophie et de l'hypométabolisme cortical constitue un bon marqueur de neurodégénérescence.

En revanche, la fixation des traceurs amyloïdes n'est pas corrélée à la présentation clinique de la maladie ni à sa sévérité.

L'imagerie amyloïde seule ne permet donc pas de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer, mais sa normalité remet en cause le diagnostic.

Le développement et la validation de ces nouveaux traceurs restent à l'heure actuelle du domaine de la recherche.

MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer, tomographie à émission de positons, traceurs, imagerie amyloïde



Correspondances en Médecine Cognition & Vieillessement – Janvier-Juin 2022. Vol V, n°1-2, pages 26-31

Neurologie



Clés de lecture des essais thérapeutiques antiamyloïde à visée curative dans la maladie d'Alzheimer

M. Sarazin, J. Lagarde, P. Olivieri, G. Dorothée, M.C Potier, M. Bottlaender

Résumé de l'article

Les seuls traitements disponibles face à la maladie d'Alzheimer sont encore à ce jour symptomatiques.

Les résultats des différentes thérapeutiques à visée curative sont en effet décevants. La recherche se poursuit et plusieurs pistes ont donné des résultats encourageants.

Un anticorps monoclonal amyloïde, l'aducanumab, a d'ailleurs reçu, en 2021, un accord accéléré de commercialisation de part de la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Cette autorisation est basée sur la mise en évidence d'un effet favorable sur l'imagerie amyloïde, mais son bénéfice clinique n'a pas été démontré.

La décision de la FDA, qui a suscité de nombreuses controverses, pose la question des critères de jugement retenus dans les essais cliniques pour certifier l'efficacité d'un nouveau traitement dans ces pathologies neurodégénératives et aboutir à une mise sur le marché.

À retenir

Dans le cadre des essais thérapeutiques menés dans la maladie d'Alzheimer, l'agence européenne des médicaments (AEM) et la Food and Drug Administration (FDA) américaine imposent de démontrer un effet significatif clinique sur des critères d'efficacité combinant les dimensions cognitives (mémoire/cognition) et fonctionnelle (autonomie).

C'est sur cette base qu'ont été commercialisés les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Pour les traitements à visée curative, outre un éventuel effet symptomatique, un ralentissement de la pente évolutive de la maladie doit être mis en évidence.

La méthodologie pour conduire ces études nécessite le choix de critères d'évaluation, cliniques mais aussi biologiques. Le biomarqueur utilisé doit être le reflet de l'évolution de la maladie.

Dans le cas du premier anticorps monoclonal antiamyloïde autorisé aux Etats-Unis, l'imagerie amyloïde, qui a été retenu comme critère d'efficacité, n'est pas un marqueur pronostique évolutif et n'a pas de pertinence clinique, ce qui explique la controverse concernant son autorisation de mise sur le marché, qui fait d'ailleurs l'objet d'une enquête.

Plusieurs autres anticorps monoclonaux antiamyloïdes sont en cours de développement, mais leur intérêt reste à ce jour sujet à débat, notamment en raison des critères d'efficacité retenus dans les essais cliniques, mais aussi à cause de leurs effets secondaires cérébrovasculaires.

MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer, essais thérapeutiques, critères d'évaluation, traitement à visée curative, anticorps antiamyloïde



La Lettre du Neurologue- Mars 2022- Vol XXVI, n°3, pages 113-121



Comment prendre en compte la pathologie vasculaire cérébrale dans la perspective des immunothérapies antiamyloïdes ?

J. Delrieu

Résumé de l'article

Les essais de phase III menés avec plusieurs anticorps antiamyloïdes font de ces traitements un espoir thérapeutique sérieux. Ils pourraient en effet transformer la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

Cette perspective est pour le moment tempérée en raison de leurs effets secondaires cérébrovasculaires qui font l'objet d'études approfondies.

L'article présente les caractéristiques de ces complications ainsi que le frein ou les précautions qu'elles représentent pour l'utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique en pratique clinique.

À retenir

Les effets indésirables les plus fréquents des anticorps antiamyloïdes développés pour la prise en charge à visée curative de la maladie d'Alzheimer sont des complications vasculaires particulières, dénommées ARIA pour « Amyloid-Related Imaging Abnormalities ».

Elles peuvent se manifester par un œdème cérébral (ARIA-E) ou par des dépôts d'hémossidérine résultant d'une hémorragie dans le parenchyme cérébral ou d'une sidérose superficielle (ARIA-H).

Les principaux facteurs de risque d'ARIA sont l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (ARIA-E) et l'utilisation d'un traitement antithrombotique (ARIA-H).

L'utilisation potentielle future de ces nouveaux traitements devra prendre en compte ces effets secondaires, qui peuvent être asymptomatiques, et nécessitera une surveillance par IRM cérébrale et une formation à leur détection par les cliniciens et les radiologues.

MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer,
anticorps
antiamyloïde,
complications
cérébrovasculaires,
ARIA



Correspondances en Médecine Cognition & Vieillessement – Janvier-Juin 2022- Vol
V, n°1-2, pages 16-20

Neurologie



Effet d'un agoniste sélectif des récepteurs muscariniques M1 dans la MA

J. Lagarde

Résumé de l'article

Compte tenu des difficultés rencontrées dans la mise au point de traitements à visée curative de la maladie d'Alzheimer, les progrès des traitements symptomatiques ne doivent pas être négligés. Parmi les molécules en développement, un agoniste partiel des récepteurs muscariniques M1 a donné des résultats intéressants dans un essai de phase Ib/IIa contrôlé, randomisé, en double aveugle.

À retenir

Dans la maladie d'Alzheimer, les récepteurs muscariniques M1 post-synaptiques semblent davantage préservés que les récepteurs présents sur les neurones cholinergiques présynaptiques. Cette particularité explique l'intérêt de cibler ces récepteurs.

Les premiers résultats de phase I/II d'un agoniste sélectif des récepteurs muscariniques M1 confirment cette piste thérapeutique en montrant une amélioration du fonctionnement cognitif et des symptômes neuropsychiatriques avec une tolérance globalement bonne.

Son effet bénéfique sur le plan cognitif semble en outre s'ajouter à celui du traitement anticholinestérasique, ce qui pourrait conduire à une potentielle bithérapie.

Des résultats qui doivent être confirmés dans des études de phase III.

MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer,
traitements
symptomatiques,
agoniste des
récepteurs
muscariniques M1





Vacciner les patients atteints de troubles neurocognitifs

M. Rochoy

Résumé de l'article

Des études de cohorte, en particulier une étude française réalisée à partir des données de l'Assurance maladie, ont montré que les patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs ont un risque accru de décès lié au Covid-19.

Dans une tribune, le Dr Rochoy, médecin généraliste à Outreau, présente les données épidémiologiques confirmant les lourdes conséquences de la pandémie sur cette population de personnes vulnérables, dues notamment au retard et aux obstacles à la vaccination en ville, et propose des mesures pour améliorer leur couverture vaccinale.

À retenir

Les troubles neurocognitifs majeurs doublent le risque de décès lié au Covid-19.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a d'ailleurs intégré les démences dans la liste des facteurs de risque de développer une forme grave de Covid-19 dès octobre 2020.

Néanmoins, cette vaccination a subi un certain retard, car si le vaccin a été accessible dans les Ehpad fin décembre 2020, puis aux patients de plus de 75 ans et aux personnes vulnérables à très haut risque mi-janvier 2021, la vaccination n'a été ouverte aux patients de plus de 65 ans atteints de comorbidité que mi-février et aux sujets atteints de comorbidité plus jeunes qu'en mars 2021.

Les difficultés d'accès aux vaccins pour cette population souvent dépendante et le défi d'informer et de recueillir le consentement éclairé des patients ou de leur personne de confiance ont ensuite été autant d'obstacles à la vaccination de cette population en ville.

Trois mesures sont proposées pour augmenter la couverture vaccinale des personnes souffrant de troubles cognitifs : mieux identifier ces patients, leur simplifier l'accès à une vaccination de proximité sans nécessiter le recours à des outils numériques et lutter contre la désinformation médiatique.

MOTS-CLÉS

Covid-19, vaccination
Covid-19, troubles
neurocognitifs



Correspondances en Médecine Cognition & Vieillesse – Janvier-Juin 2022- Vol
V, n°1-2, pages 6-7

Neurologie



Dispositif CALAS : rôle des IPA dans le suivi des patients atteints de psychopathologies

M. Guillou

Résumé de l'article

La consultation d'accompagnement à la santé (CALAS) est un dispositif de soins proposé au centre hospitalier Guillaume Régnier de Rennes, spécialisé en santé mentale, aux patients souffrant de psychopathologies et ayant un parcours de soins complexe et/ou des difficultés d'accès aux soins primaires.

D'abord à destination des patients hospitalisés, le dispositif s'est étendu en milieu extrahospitalier. L'article présente les objectifs et l'organisation de cette prise en charge pluridisciplinaire ambulatoire originale.

À retenir

Les patients atteints de troubles psychiques sévères présentent de nombreuses comorbidités, sont exposés à des risques élevés de iatrogénie induite ou favorisée par les traitements psychotropes et ont un taux de mortalité prématurée 4 fois supérieure à celui de la population générale.

Afin de favoriser la prise en charge souvent complexe de ces patients en médecine de ville, l'intervention d'une infirmière de pratique avancée (IPA) spécialisée au sein d'une équipe pluridisciplinaire permet de mieux définir un parcours de prévention adapté à ces patients, d'organiser des suivis individualisés par un médecin généraliste, d'évaluer et d'adapter les traitements grâce à l'intervention d'un pharmacien.

Ce type de dispositif ambulatoire, qui n'a pas vocation à suivre les patients de façon pérenne, privilégie un retour dans l'accompagnement médical de droit commun, tout en évitant les ruptures de continuité des soins.

En effet, il facilite la coordination entre les différents professionnels de santé et crée du lien entre la psychiatrie et la médecine générale.

MOTS-CLÉS

Troubles psychopathologiques, prise en charge ambulatoire, infirmière de pratique avancée, continuité des soins





Quelle est l'image du diagnostic précoce à l'aube d'une maladie chronique ?

M. Billé, J. Mollard, L. Cartz-Piver

Résumé de l'article

À l'occasion d'un séminaire de la Fédération des centres mémoire, un symposium organisé par les laboratoires Biogen a réuni un sociologue, une psychologue et une neurologue qui ont échangé leurs points de vue sur les enjeux et les bénéfices du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

À retenir

Un diagnostic précoce permet au patient de maintenir son pouvoir d'agir et de rester partie prenante de son parcours de soins.

Ainsi, d'un point de vue éthique, faire un diagnostic au début de la maladie, c'est accorder à la personne malade tous ses droits parce qu'elle est encore en mesure de donner ses avis, de faire ses demandes, d'exiger un certain nombre d'égards.

Sur le plan médical, le diagnostic précoce permet une meilleure prise en charge en attendant l'arrivée de nouveaux traitements.

Sur la plan sociétal, un diagnostic précoce est un élément prédictif de l'organisation future au niveau familial et social.

Afin de guider les professionnels de santé dans cette démarche difficile et complexe, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2012 des recommandations sur l'annonce du diagnostic de maladie d'Alzheimer.

MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer,
diagnostic précoce,
droit du malade



Correspondances en Médecine Cognition & Vieillesse – Janvier-Juin 2022- Vol
V, n°1-2, pages 8-12

Neurologie



L'accès aux traitements pour tous de manière égalitaire restera-t-il la règle ?

G. Moutel

Résumé de l'article

L'augmentation constante des dépenses de santé et le coût des innovations questionnent le système de protection sociale.

Face à la tension entre un bénéfice individuel d'une part et, d'autre part, la recherche d'un équilibre collectif, sur quels critères se basent les arbitrages qui sont et seront nécessaires ?

Le Pr Grégoire Moutel, chef du service de médecine légale et spécialiste du droit de la santé au CHU de Caen, expose, dans un éditorial, les enjeux médicaux, économiques, éthiques et politiques de l'accès pour tous de manière égalitaire à des traitements dont le coût peut atteindre 50 à 100 000 euros par an par patient.

À retenir

Les coûts augmentent du fait non seulement des investissements financiers autour de l'innovation, mais aussi d'une amélioration de l'espérance de vie, de l'augmentation des besoins de la population et d'une consommation en hausse du fait des progrès thérapeutiques.

L'évaluation économique d'un nouveau médicament innovant doit prendre en compte son bénéfice médical direct, ainsi que les économies qu'il génère en diminuant les complications, les hospitalisations et les arrêts de travail et en optimisant le parcours de soins et le parcours de vie des patients au bénéfice de la société.

Pour tout médicament qui s'annonce onéreux, la HAS doit d'ailleurs rendre un avis d'efficacité économique en plus d'un avis classique sur son efficacité.

Néanmoins, face à l'accroissement des coûts, des arbitrages seront nécessaires pour éviter l'effondrement du système de protection sociale. Des critères de choix devront être établis dans un contexte et avec des procédures démocratiques basées sur les principes de transparence, d'intégrité scientifique et politique.

MOTS-CLÉS

Coût des médicaments, évaluation économique, procédures démocratiques





Absence d'effet de la mirtazapine sur l'agitation dans la maladie d'Alzheimer

J. Lagarde

Résumé de l'article

Les troubles comportementaux, notamment l'agitation, compliquent la prise en charge des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer à un stade avancé. La recherche de facteurs favorisants ou de phénomènes intercurrents et la mise en place de mesures non médicamenteuses sont proposées en première ligne, mais un traitement médicamenteux s'avère souvent nécessaire.

Les antipsychotiques sont fréquemment utilisés, mais peu efficaces et souvent mal tolérés. D'autres molécules ont été étudiées avec des résultats décevants. Une nouvelle étude vient d'infirmier le bénéfice d'un antidépresseur pourtant prometteur.

À retenir

La mirtazapine largement prescrite chez les personnes âgées avait montré un possible effet positif sur les troubles neuropsychiatriques.

Un essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer possible ou probable et présentant une agitation ne répondant pas aux mesures non médicamenteuses n'a pas mis en évidence de différence significative entre le traitement par mirtazapine et le placebo sur le critère de jugement principal, le score d'agitation à 12 semaines, ni sur les critères secondaires, à savoir l'échelle de qualité de vie, l'évolution de la charge de l'aidant ou les autres scores neuropsychiatriques.

MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer, troubles comportementaux, agitation, mirtazapine

