



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Vendredi 24 novembre Bordeaux

université
de BORDEAUX



Module 2

La recherche sur la maladie à corps de Lewy

Module présidé par :

Dr Vincent PLANCHE
Neurologue – Bordeaux



université
de BORDEAUX

Sommaire : la recherche sur la MCL

01

Préambule : la médecine basée sur les preuves

Dr Brice LAURENS – neurologue - Bordeaux

02

Biomarqueurs scintigraphiques

Dr Marie MEYER – médecin nucléaire - Bordeaux

03

Biomarqueurs sanguins

Pr Claire PAQUET – neurologue - Paris

04

Actualité sur la prise en soins des troubles comportementaux

Pr Frédéric BLANC – neuro-gériatre - Strasbourg

05

Actualités et perspectives en matière de recherche

Pr Claire PAQUET – neurologue - Paris

Préambule
La médecine basée sur les
preuves

Dr Brice LAURENS

Neurologue - Bordeaux



université
de BORDEAUX



Liens et conflits d'intérêts

Aucun

Cas clinique

- Monsieur R., 64 ans
- Consulte pour lenteur, raideur et tremblement
- Hallucinations visuelles
- Somnolence diurne
- Cauchemars agités
- Malaises en position debout prolongée

○ Traitements :

- ROTIGOTINE 6mg/24h en patch
- LEVODOPA/CARBIDOPA 100/10, 2cp * 3/j
- BISOPROLOL 2,5mg : 1 /jour
- VALSARTAN 80mg : 1 le matin

- **Quel est le diagnostic à poser chez ce patient?**
- **Quels examens complémentaires pourraient améliorer le diagnostic?**
- **Quel est le meilleur examen complémentaire?**
- **Quels traitements proposer?**
 - **Médicamenteux?**
 - **Non médicamenteux?**

Comment répondre à ces questions?

o « Ancien modèle » de pensée :

Intuition clinique

+ Expérience individuelle

+ Approche physiopathologique, corrélation anatomo-clinique ...

= attitude thérapeutique



Evidence-Based Medecine

EBM = rechercher dans la littérature scientifique la réponse à la question posée

- o Raisonnement

1. Formuler la question clinique
2. Chercher l'information pertinente dans la littérature scientifique
3. Évaluer la validité de l'information
4. Appliquer au patient

+ EXPERTISE CLINIQUE

+ CHOIX DU PATIENT

- o Mode de pensée : Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787-1872)



- o Développement : XIXème

- o Naissance officielle 1980s : Université McMaster, Canada

- Recherche de preuve = méthode de raisonnement et source d'information des étudiants

- o Acte de naissance : manifeste de Guyatt, Cairns, Churchill et al ; JAMA 1992

Sources de l'information

Rechercher dans la littérature scientifique

Bases de données

- Pubmed
- Cochrane
- Embase
- BMK Clinical Evidence
- ...

Revue

- New England Journal of Medicine
- Lancet
- British Medical Journal
- La Revue Neurologique
- ...

Formation initiale, formation continue

- Etudes / formation initiale
- Diplômes universitaires, formations, congrès...
- Journaux médicaux

Niveau de preuve et recommandations

Tableau 1. Classification générale du niveau de preuve d'une étude

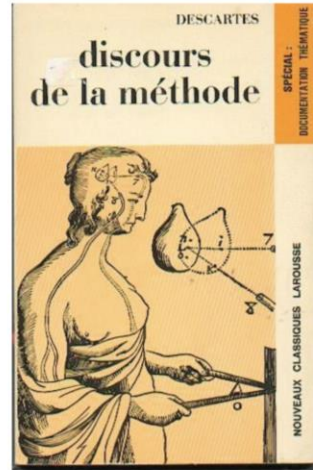
Niveau de preuve	Description
Fort	<ul style="list-style-type: none"> - le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - la réalisation est effectuée sans biais majeur ; - l'analyse statistique est adaptée aux objectifs ; - la puissance est suffisante.
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> - le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance <i>a posteriori</i> insuffisante) ;
	- et/ou des anomalies mineures.
Faible	Autres types d'études.

Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"> - études cas-témoins. Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"> - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Importance de la méthode

- o Tout est prévu au préalable
- o Déclaration préalable (clinical trials.gov)
- o Schéma de l'étude adéquat
- o Échantillon de sujets/patients représentatif de la vie réelle
- o Choix et définition du critère de jugement principal (et CJS)
- o Méthode de calcul statistique adéquate
- o Présentation des résultats honnête, complète
 - ITT pour les essais médicamenteux
 - Publication dans une revue reconnue
- o Confirmation du résultat par équipe (s) indépendante (s)



Importance de la source

Pour ne pas se faire empoisonner...



- o Qui dit quoi?
- o Quel processus d'élaboration a été mis en place pour l'affirmer?

o EXEMPLE DES ANTICHOLINESTERASIQUES

Médicaments à écarter pour mieux soigner - bilan 2023

Le résultat d'une méthode fiable, rigoureuse et indépendante

Neurologie

Rivastigmine (Exelon® ou autre) - un médicament à écarter

Médicaments à écarter pour mieux soigner - bilan 2023

Le résultat d'une méthode fiable, rigoureuse et indépendante

Neurologie

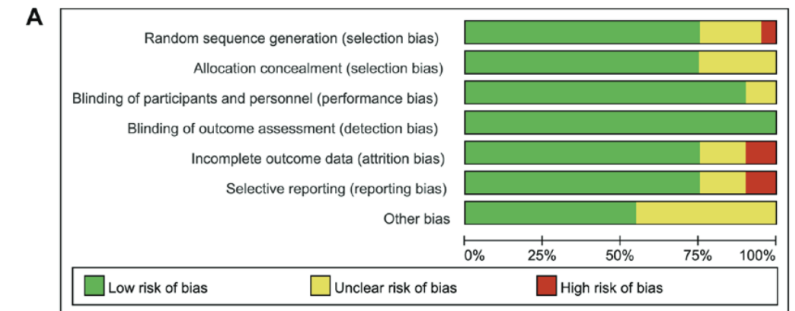
Donépézil (Aricept® ou autre) - un médicament à écarter

« Ce bilan porte sur les médicaments dont l'analyse détaillée a été publiée dans Prescrire de 2010 à 2022 »



Ressources documentaires Prescrire

- "Maladie d'Alzheimer : des patients trop exposés aux anticholinestérasiques et à la mémantine en France" Rev Prescrire 2014 ; 34 (363) : 23. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Maladie d'Alzheimer : trop de patients exposés aux interactions avec les anticholinestérasiques en France" Rev Prescrire 2014 ; 34 (364) : 114. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Les copies du mois - rivastigmine : ne freine pas la maladie d'Alzheimer" Rev Prescrire 2011 ; 31 (337) : 824-825. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Les copies du mois - donépézil : plus dangereux qu'utile au long cours" Rev Prescrire 2012 ; 32 (340) : 109. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Les copies du mois - galantamine : trop de risques" Rev Prescrire 2012 ; 32 (344) : 425-426. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Anticholinestérasiques : troubles graves du rythme cardiaque" Rev Prescrire 2012 ; 32 (349) : 833. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Galantamine : atteintes cutanées graves" Rev Prescrire 2015 ; 35 (376) : 105. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Donépézil : rhabdomyolyses et syndromes malins" Rev Prescrire 2015 ; 35 (381) : 506. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Médicaments de la maladie d'Alzheimer" Rev Prescrire 2016 ; 36 (398) : 904. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Donépézil : hypersexualités" Rev Prescrire 2017 ; 37 (409) : 830. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Anticholinestérasiques : syndromes de Pise" Rev Prescrire 2018 ; 38 (416) : 426. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Médicaments de la maladie d'Alzheimer : diminution des prescriptions trop lente" Rev Prescrire 2018 ; 38 (422) : 944-945. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Déremboursement des médicaments de la maladie d'Alzheimer et exposition aux psychotropes" Rev Prescrire 2021 ; 41 (449) : 219. (pdf, réservé aux abonnés)
- "Donépézil : allongements de l'intervalle QT" Rev Prescrire 2022 ; 42 (466) : 590. (pdf, réservé aux abonnés)
- Toutes les synthèses sont disponibles dans l'Application Prescrire. > En savoir plus



Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference		IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	
1.1.1 DLB,donepezil										
Ikeda M 2015(donepezil 10 mg)	2.2	2.9	49	0.6	3	44	5.1%	0.54	[0.12, 0.95]	
Ikeda M 2015(donepezil 5 mg)	1.4	3.4	43	0.6	3	44	4.9%	0.25	[-0.17, 0.67]	
Mori E 2012(donepezil 10 mg)	2	3.3	36	-0.4	2.7	31	3.5%	0.78	[0.28, 1.28]	
Mori E 2012(donepezil 3 mg)	1.6	3.8	35	-0.4	2.7	31	3.6%	0.59	[0.10, 1.09]	
Mori E 2012(donepezil 5 mg)	3.4	3.2	32	-0.4	2.7	31	2.9%	1.27	[0.72, 1.81]	
Subtotal (95% CI)			195			181	19.9%	0.63	[0.42, 0.84]	
Heterogeneity: Chi ² = 8.96, df = 4 (P = 0.06); I ² = 55%										
Test for overall effect: Z = 5.88 (P < 0.00001)										
1.1.2 DLB,rivastigmine										
Mckeith I 2000	0.67	4.26	59	-0.57	4.26	61	6.7%	0.29	[-0.07, 0.65]	
Subtotal (95% CI)			59			61	6.7%	0.29	[-0.07, 0.65]	
Heterogeneity: Not applicable										
Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.12)										

MENG et al: CHOLINESTERASE INHIBITORS AND MEMANTINE FOR PDD AND LBD, EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 17: 1611-1624, 2019

Processus de construction d'une preuve

- o Idée, question clinique : émission d'une hypothèse
- o Preuve de concept : étude préliminaire
- o Étude(s) principale(s)
 - Méthodologie adéquate?
 - Multicentrique?
 - Réponse à la question?
 - Reproduction du résultat par des équipes indépendantes?
- o **Publication dans un journal scientifique**
 - Qualité du journal? Comité de Lecture?
- o Débat/controverse scientifique
- o **Recommandations**
- o Diffusion des recommandations



Règlementation

o Cadre législatif strict

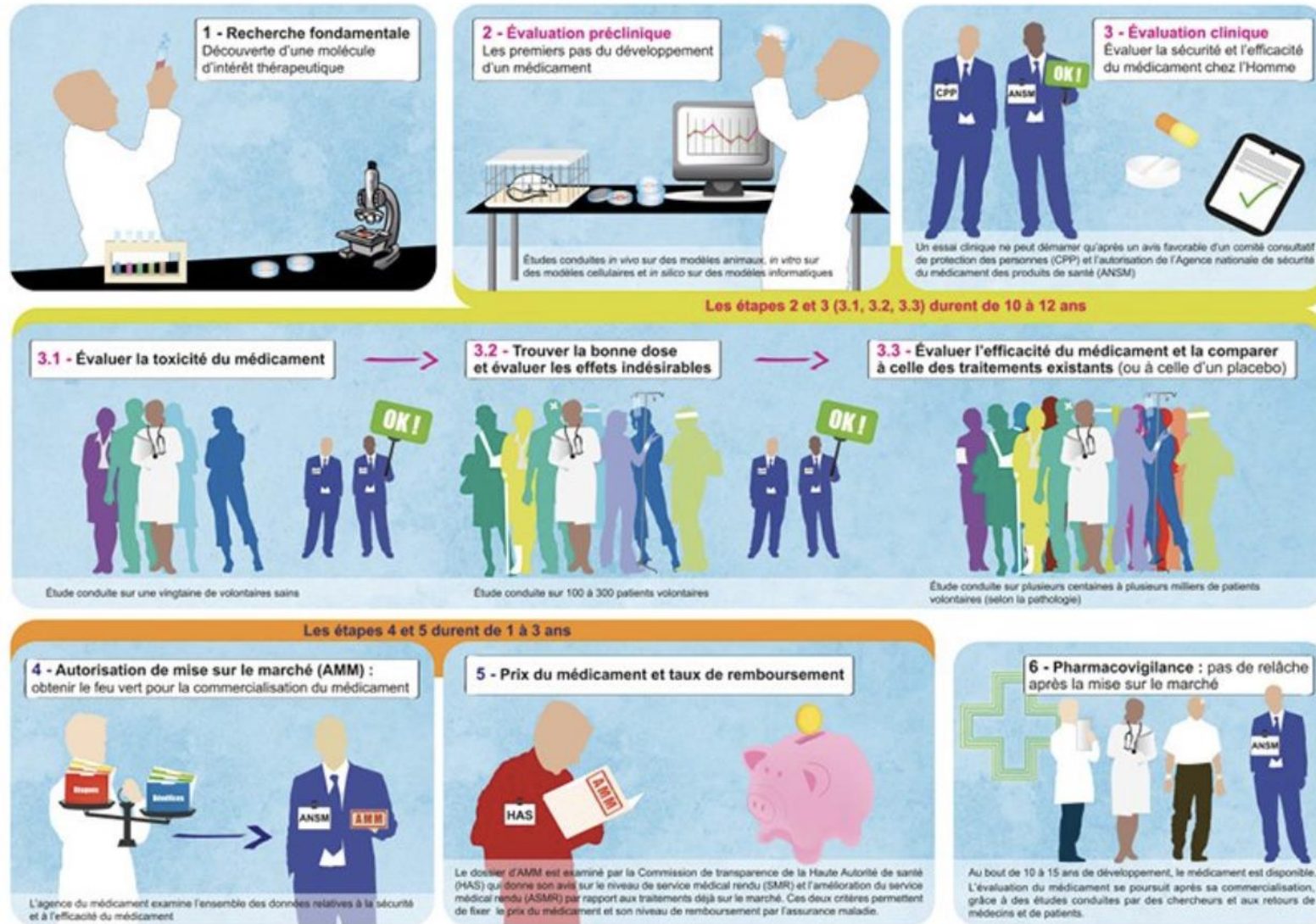
o Recherche sur la personne humaine :

- Loi JARDE (mais pas que)
- 3 catégories, selon les risques encourus par les participants
- Dans tous les cas :
 - o Promoteur porte le projet
 - o Accord préalable d'un CPP + accord de la CNIL
- Autorisation de l'ANSM pour les catégories 1 (essais thérapeutiques surtout)

o Le volontaire dans une étude doit :

- Être informé de toutes les caractéristiques de l'étude : rationnel, programme, examen, médicament à l'essai, placebo...
- Donner son **consentement éclairé par écrit**

Cas du médicament



AMM et remboursement

Autorisation de Mise sur le Marché

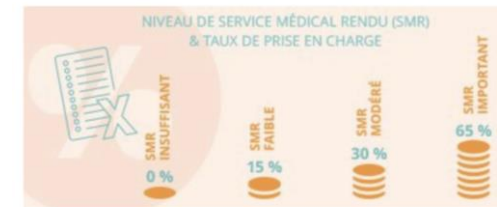
- Laboratoire : dossier des données précliniques et cliniques
- Dépôt auprès d'une agence du médicament
 - Indication?
 - Efficacité? Risques?
- Obtention de l'AMM = 1 an

Service Médical Rendu

- Efficacité du médicament et de ses effets indésirables
- Place dans la stratégie thérapeutique
- Gravité de l'affection à laquelle il est destiné
- Caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement
- Intérêt pour la santé publique

Amélioration du SMR et remboursement

- « Note » d'amélioration du service médical rendu (ASMR)
- **Base de négociation du prix de vente du médicament**
 - Entre le laboratoire qui le commercialise et le Comité économique des produits de santé (Ministère de la santé)
- Fixé pour cinq ans



Limites?

Applicabilité ?

- Manque de données / diversité des situations cliniques
 - Absence de preuve d'efficacité ne veut pas toujours dire absence d'efficacité
- Stringence des critères de sélection dans les études
 - Échantillon représentatif de la vie réelle?
- Individualisation des données disponibles

Conflits d'intérêts?

- Promoteurs des essais = laboratoires pharmaceutiques
 - Études conçues pour prouver l'efficacité ou être statistiquement positives?
 - Biais de publication des études positives et pas les négatives
 - <https://clinicaltrials.gov/>
- Liens d'intérêts / conflits d'intérêts des médecins et des scientifiques
 - Rémunération, formations...
 - <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

Pertinence ?

- Privilégie le traitement à la prévention
-
- Essai thérapeutique médicamenteux plus facile à démontrer efficace qu'une mesure de prévention

Conclusion

Système qui a fait
ses preuves

Générateur de
progrès massifs

Rigueur plus que
jamais nécessaire /
désinformation

Déficit notoriété



Règlementation très
stricte

Limites

Applicabilité à
l'échelle
individuelle

Merci de votre attention



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

www.a2mcl.org

06 62 63 34 97

contact@a2mcl.org



université
de **BORDEAUX**