

REPERAGE ET ORIENTATION DES MALADIES NEURODEGENERATIVES EN MEDECINE GENERALE

Dossier documentaire

Document établi avec le concours méthodologique de la HAS, conforme à la méthode de la HAS de production des listes de critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles

Rédacteurs : Sébastien BURON, Claude GALICHET, Yves LEQUEUX, Matthieu PEUROIS (GQ Pays de la Loire : novembre 2022)

Relecture : Dr MAGNANI Claude Médecin coordonnateur des GQ de Normandie
Dr MAIRESSE Jean-Pierre Médecin coordonnateur des GQ de Normandie

PROBLÉMATIQUE : enjeu sociétal

Elles regroupent plusieurs pathologies : maladie d'Alzheimer et maladie de Parkinson, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot, maladie de Huntington...

En France, on estime ainsi que 900 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer, 160 000 de la maladie de Parkinson et 100 000 de la sclérose en plaques et environ 2 300 nouveaux cas par an de maladies du motoneurone, dont la principale cause est la sclérose latérale amyotrophique (SLA). On estime qu'en 2050, 2 240 000 personnes seront touchées par la maladie.

Impact pour les personnes atteintes et pour l'entourage :

- Les maladies neurodégénératives sont une cause majeure d'invalidité, de dépendance, d'institutionnalisation et d'hospitalisation.
- Elles ont un impact très important sur la qualité de vie des personnes atteintes ainsi que sur celle de leurs proches et de leurs aidants.
- Les traitements actuellement disponibles sont à visée uniquement symptomatique

Un plan gouvernemental des maladies dégénératives à été élaboré : « PMND 2014-2019 » (7) n'a pas été reconduit par absence de portage politique et financier en 2023 (3) Nous devons se servir de cette feuille de route et apporter une réponse collective aux enjeux des MND en :

- Favorisant la formation au repérage et à l'évaluation précoce des troubles cognitifs, sous-diagnostiqués et repérés tardivement. Seulement 40% à 50% sont diagnostiqués et lorsqu'il est porté, le diagnostic est souvent tardif, à un stade de

démence déjà établi (MMS moyen de 17), Ces retards sont de véritables pertes de chance pour chaque patient !

- Repérant précocement les premiers signes de troubles cognitifs, et ainsi connaître les souhaits du patient, lui laisser un temps nécessaire d'appropriation de sa maladie, se donner du temps pour construire un projet de soins avec lui, tout en répondant aux interrogations des familles et des aidants.

QUELLES SONT LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ?

Les troubles neurodégénératifs engendrent des dysfonctionnements de l'équilibre, des mouvements, de la parole, de la respiration, etc. Il existe différents types de maladies neurodégénératives, notamment (liste exhaustive) :

- [La maladie de Parkinson,](#)
- [La maladie d'Alzheimer,](#)
- L'ataxie de Friedreich,
- La démence à corps de Lewy,
- La maladie de Huntington,
- La sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot,
- L'atrophie corticale postérieure
- L'ataxie spinocérébelleuse

REPÉRER LES PREMIERS SIGNES DE LÉSIONS COGNITIVES EN MÉDECINE GÉNÉRALE

La mémoire est un des principaux domaines de la cognition. Néanmoins, toutes les plaintes ne concernent pas la mémoire et tous les troubles de la mémoire ne sont pas dus à une maladie d'Alzheimer (MA). Le repérage en médecine générale permet de distinguer les plaintes mnésiques banales des plaintes mnésiques inquiétantes.

Dans l'état actuel des connaissances, le dépistage systématique de la MA et apparentés n'est pas recommandé dans la population générale asymptomatique.

Dans quelles situations cliniques cette démarche doit être proposée ?

1/- Il s'agit d'un patient (ou son entourage) qui exprime une plainte cognitive (le plus souvent mnésique). Cela simplifie l'abord des troubles cognitifs avec ce patient (toute plainte mnésique doit être explorée), mais en pratique, cette situation reste rare.

2/- Plus fréquemment il s'agit d'un patient sans plainte, souvent anosognosique, qui présente des troubles subjectifs affectant d'autres domaines : changement de comportement ou de caractère, des difficultés dans la vie quotidienne, chutes, perte d'autonomie... ;

Dans cette situation c'est au médecin traitant d'identifier plus précisément ces troubles souvent révélateurs d'un déclin cognitif objectif.

Une démarche progressive et personnalisée en médecine générale

Les plaintes et troubles mnésiques ne sont pas toujours les premiers signes d'une maladie neurodégénérative ou maladies apparentées. Il faut savoir rechercher des troubles affectant d'autres domaines cognitifs. Les troubles cognitifs sont souvent précédés d'un changement (souvent noté par l'entourage) de comportement, de caractère, de personnalité. Il faut être attentif aux symptômes évocateurs d'autres troubles cognitifs : attention, langage, orientation, praxies/gnosies, fonctions exécutives, cognition sociale, ou de conduites à risque (conduite automobile ; risques domestiques...)

L'objectivation d'un déclin cognitif significatif est avant tout un diagnostic d'interrogatoire en médecine générale.

Le colloque singulier est adapté à la compréhension du patient. Son consentement est systématiquement. Le ressenti du patient face à des difficultés nouvelles, tout comme le témoignage de l'entourage (avec l'accord du patient) sont des indices importants.

Le déclin cognitif est significatif dès lors que les difficultés rapportées marquent une rupture avec le fonctionnement et le comportement antérieurs du patient.

Si le colloque singulier n'est plus adapté (patient indifférent, distancié...), le médecin traitant peut s'appuyer sur l'entourage, sans renoncer à une communication directe et adaptée avec le patient lui-même. La désignation d'une personne de confiance dès le début de la maladie facilite la concertation avec la personne malade et in fine la prise de décisions partagées.

QUELS TESTS D'ÉVALUATION UTILISER

Si aucun test ne donne de certitude (le diagnostic de certitude n'est obtenu qu'à l'autopsie), ils sont utiles pour affiner notre impression clinique, car si notre jugement clinique est spécifique (un syndrome démentiel identifié se confirme près de 9 fois/10), par contre il n'est pas assez sensible (nous identifions moins de 50% des situations anormales à un stade précoce).

En France, contrairement à d'autres pays, il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des tests. Parmi les tests proposés par les sociétés savantes, on peut citer :

- **le Test des 5 mots de Dubois** : [INESSS FicheOutil Epreuve 5mots Dubois.pdf](#)

- **le MMSE** : [MINI MENTAL STATE EXAMINATION \(M.M.S.E\)](#)

- **le test de l'horloge** : ne sert pas à juger de la mémoire, mais permet d'apprécier les atteintes visio spatiales et les fonctions exécutives (praxies et orientation temporo-spatiale). Sa normalité est très peu compatible avec une démence débutante. [INESSS FicheOutil Test horloge.pdf](#)

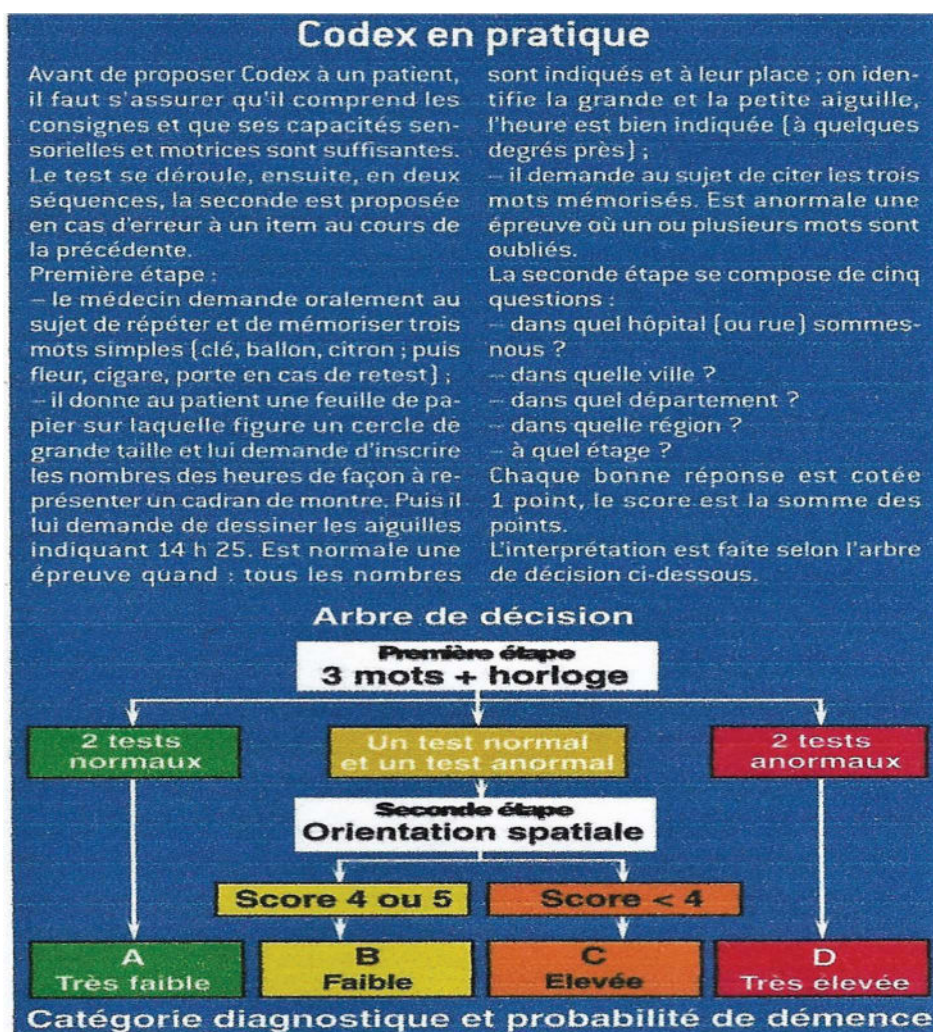
- **le MIS** (Memory Impairment Screen) ciblé sur le repérage des troubles de la mémoire.

Échelle MoCA - ÉCHELLE Montreal Cognitive assessment

- **le MoCA** (Montreal Cognitive assessment) repérage des TNC légers ou en cas de doutes quant à l'intégrité des fonctions cognitives d'un patient avec un score au MMSE qui se situe dans la normale.

- **le Codex** : Le test CODEX permet d'évaluer en moins de 3 minutes les fonctions cognitives* des sujets âgés.

La fiabilité des tests



Cotation CCAM : ALQP006 (69,12 €)

- La facturation comprend le diagnostic initial ou l'examen annuel de contrôle le cas échéant.
- Lors d'un premier test, il est possible d'y associer un test d'évaluation de la dépression.

On doit retrouver dans le dossier médical du patient : la mention du test utilisé, les résultats, la conclusion. <https://omniprat.org/fiches-pratiques/test-devaluation-dun-deficit-cognitif/>

RESULTATS DU CODEX

La probabilité de démence est « Très faible » (A) ou « Faible » (B) : La plainte n'est pas inquiétante. Il ne s'agit pas d'erreurs graves comme de se perdre sur un itinéraire connu, d'oublier le nom d'un proche, de faire des « bêtises » à domicile. Le patient sera néanmoins régulièrement suivi sur ce point. Le médecin peut le rassurer, lui donner des conseils pour stimuler sa mémoire et lui proposer de fixer un délai pour en reparler.

En présence d'un trouble cognitif significatif : probabilité « Elevée » (C) ou « Très élevée » (D) : Le MT propose et explique au patient la nécessité d'un bilan complémentaire et l'orientation vers une consultation spécialisée pour confirmer cette hypothèse et en rechercher la cause.

Le patient peut refuser, « Le droit de ne pas savoir, aujourd'hui ». Pour autant, ce patient doit bénéficier d'un suivi médical adapté ; le médecin doit savoir reparler de la démarche étiologique à la lumière de l'évolution des signes.

Quelles informations rechercher ?

Les situations qui peuvent être à l'origine ou facteur d'aggravation d'un trouble cognitif :

- Une consommation chronique, excessive d'alcool ;
- Un syndrome d'apnées du sommeil ;
- Une iatrogénie médicamenteuse (cf « annexe 1 ») : Il faut penser à limiter (ou arrêter) les médicaments aggravant potentiellement les troubles cognitifs, en particulier : BZD, antipsychotiques (neuroleptiques), antidépresseurs (surtout tricycliques), anticholinergiques
- Une dépression dont le diagnostic différentiel avec une démence est parfois difficile car souvent accompagné de troubles cognitifs chez la personne âgée. A ne pas confondre avec l'apathie parfois 1er symptôme d'une démence. Le test GDS 4 permet d'identifier rapidement une symptomatologie dépressive. En cas de doute une évaluation plus complète est recommandée avant de prescrire un traitement antidépresseur (autoquestionnaire de Beck, Hamilton, MADRS), compatibles à la cotation CCAM : [ALQP003 \(69,12 €\)](#)
- Un antécédent de syndrome confusionnel, parfois confondu avec une démence. Il s'en différencie par une installation rapide, des troubles fluctuants de l'attention ou de la conscience. Il peut annoncer une démence (qui doit être recherchée à distance de l'épisode confusionnel), ou émailler le cours de celle-ci. La cause peut être médicamenteuse, un évènement aigu (changement d'environnement, hospitalisation, douleur, chirurgie, anesthésie, AVC, une rétention urinaire, fécalome, un trouble électrolytique, un syndrome de sevrage (médicaments ou alcool). <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/confusion-troubles-cognitifs-demence>
- Certaines affections qui peuvent avoir des manifestations cliniques qui évoquent un syndrome démentiel : troubles électrolytiques (hyponatrémie, hypercalcémie), anémie sévère, hypothyroïdie, carence en vitamine B12 et/ou folates, syphilis, VIH, maladie de Lyme.

Les examens recommandés : TSH, NFS, CRP, natrémie, calcémie, glycémie, albuminémie, bilan rénal. Le dosage de la vitamine B12 et folates, le bilan hépatique, et les sérologies syphilis, VIH, maladie de Lyme complètent ce bilan en fonction du contexte.

Une imagerie cérébrale (IRM) pour objectiver une atrophie hippocampique et éliminer les diagnostics différentiels : - un processus expansif intracrânien ou des métastases cérébrales (antécédents de cancer) - des séquelles d'AVC ; - un hématome sous dural chronique (parfois à distance d'un traumatisme crânien, favorisé aussi par l'alcoolisme, la déshydratation, les anticoagulants) ; - une hydrocéphalie à pression normale (troubles de la marche, incontinence urinaire, troubles cognitifs, surtout frontaux), dès les premiers stades du déclin cognitif.

LE DIAGNOSTIC DES SYNDROMES DEMENTIELS DOIT ETRE PERSONNALISE

Le diagnostic d'un syndrome démentiel est difficile et demande du temps, mais il n'y a pas d'urgence. Aucun examen ni aucun test ne donne de certitude.

Il est incontestable que le diagnostic d'une démence et son annonce comportent des risques (dépression, risque suicidaire dans les trois mois, modifications légales, etc.). Toutefois, les patients demandent souvent une vérité diagnostique et les bénéfices sont nombreux: prise en charge médico-sociale, amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage, mise en place de directives par le patient tant qu'il a sa capacité de discernement. Ces bénéfices semblent dans l'ensemble largement contrebalancer les risques, à condition que la démarche s'adapte aux patients et s'inscrive dans un processus à long terme, qui vise en premier lieu le respect du malade, sa qualité de vie et dans la mesure du possible, son autodétermination, objectifs inatteignables si les malades et leurs entourages restent dans l'ignorance.

Il faut se donner du temps pour informer le patient et sa famille (avec l'accord du patient) sur la maladie et connaître ses souhaits. **C'est une décision partagée**, le patient a le droit de savoir, mais aussi de dire « non ».

On parle aujourd'hui d'un **diagnostic « personnalisé »** c'est à dire adaptée à sa demande, et dans le cadre d'un plan de soins personnalisé et accepté par le patient et « au moment opportun », c'est-à-dire utile au patient car à un stade qui lui permet de rester acteur de la prévention de son autonomie sur un temps plus prolongé et d'éviter une prise en charge à un stade avancé ou celui-ci n'a plus ses capacités de discernement, ou dans un contexte d'urgence ou de complications (chutes, fractures...). Ces situations d'errance sont de véritables pertes de chance pour le patient.

Les situations cliniques claires ne nécessitent pas forcément d'avis spécialisés si le médecin traitant se sent à l'aise pour poser le diagnostic étiologique. La maladie d'Alzheimer dans l'immense majorité des cas, l'association : examen clinique (avec bilan précis des fonctions cognitives) + IRM (atrophie hippocampique, pas d'autres lésions) + biologie, suffit à obtenir un diagnostic de haute probabilité.

Avec l'accord du patient et de son entourage, le médecin traitant peut mettre en place et coordonner la prise en charge pluriprofessionnelle (médicale, paramédicale et médico-sociale), adaptée à la maladie causale et à son stade de gravité.

Quand référer à une expertise pluridisciplinaire dans un centre mémoire ?

En cas de doutes et/ou difficultés dans les situations cliniques suivantes :

- la demande exprimée par le patient, ou son entourage
- l'âge précoce (< à 60 ans),
- un tableau atypique : progression rapide, prédominance de troubles autres que ceux de la mémoire (gnosies, langage, comportement, changement de personnalité, praxies, etc.);
- une suspicion clinique forte après une première évaluation : plainte récurrente et/ou fluctuation des troubles cognitifs
- des tests de dépistage cognitif peu probants ;
- une difficulté d'évaluation de l'impact des troubles cognitifs sur les activités quotidiennes (par ex : la conduite automobile)
- une situation relationnelle problématique (conflits conjugaux ou générationnels) ou difficultés à gérer la situation pour l'une ou l'autre des personnes impliquées (patient, famille),
- après un épisode confusionnel,
- un doute sur l'étiologie

Optimiser la consultation mémoire. Les modalités d'adressage (courrier, bilan préalable, prise de RV...) peuvent être discutées entre médecins généralistes et spécialistes des troubles neurocognitifs du territoire.

Un diagnostic étiologique précis nécessite un bilan spécialisé (centre mémoire, neurologue. Il permet d'optimiser le plan de soins. La maladie d'Alzheimer (42% des autopsies dans une cohorte de patients), la démence vasculaire (23%) et les formes mixtes (21%) sont de très loin les causes les plus fréquentes de démence.

- **La maladie d'Alzheimer** est caractérisée par l'association d'une atrophie hippocampique à des troubles cognitifs instrumentaux (langage, praxies,gnosies) d'évolution progressive retentissant sur le comportement et l'autonomie.
- **Le diagnostic d'une démence vasculaire** s'appuie sur la présence de symptômes et signes neurologiques focaux et de facteurs de risque vasculaire (notamment hypertension artérielle et diabète). L'association entre lésions cérébro-vasculaires et lésions dégénératives est fréquente (démence mixte), particulièrement chez la personne âgée. La part respective des deux processus pathologiques est difficile à apprécier. Les deux processus pathologiques doivent être pris en charge.
- **La démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson**

La présence d'hallucinations précoces, de troubles cognitifs fluctuants, de symptômes parkinsoniens, de cauchemars, de troubles du sommeil paradoxal (agitation nocturne), d'une somnolence inhabituelle, de fluctuations de la vigilance, de chutes, de pertes de connaissance inexplicables, d'idées dépressives et d'idées délirantes ou interprétatives doit faire évoquer une démence à corps de Lewy (DCL).

- **La dégénérescence lobaire frontotemporale** : plus fréquentes chez les sujets âgés de moins de 65 ans, souvent familiales, pouvant nécessiter le recours à une consultation génétique. Il existe plusieurs formes :
 - **Des troubles du comportement** inauguraux (apathie, désinhibition) et prédominants par rapport aux troubles cognitifs.
 - **Des troubles isolés de l'expression orale** spontanée avec un manque du mot ou une anarthrie évoque une forme aphasique (aphasie primaire progressive). Les faibles performances aux tests cognitifs globaux, expliquées par l'aphasie, contrastent avec le maintien de l'autonomie.
 - **Un trouble de compréhension des mots** isolés ou une perte de reconnaissance des visages ou des objets évoque une démence sémantique.

Le diagnostic est porté grâce à l'évaluation comportementale, au bilan neuropsychologique centré, l'imagerie morphologique (IRM) et fonctionnelle (TEMP), et éventuellement dans les cas difficiles par la TEP.

Si le syndrome démentiel évolue rapidement dans un délai inférieur à un an, envisager les encéphalopathies subaiguës : maladie de Creutzfeldt-Jacob, encéphalite inflammatoire ou auto-immune (incluant les syndromes paranéoplasiques)

Avancées scientifiques :

- Des chercheurs suédois ont identifié [un biomarqueur protéique](#) qui pourrait indiquer la présence de la maladie d'Alzheimer de nombreuses années avant l'apparition des symptômes.
- [Un test urinaire pour dépister la maladie](#)

LE PROCESSUS D'ANNONCE

En éthique clinique, le patient a le droit de connaître ou d'ignorer son diagnostic.

Si le patient garde sa capacité de discernement, sa demande de savoir ou non doit être respectée. À sa demande, cette annonce est partagée avec une personne de son choix.

En cas d'incapacité à exprimer cette demande, le diagnostic est annoncé à la personne de confiance ou à défaut à un membre de sa famille, en particulier si des mesures de protection du patient s'imposent, par exemple: tutelle, curatelle de soins...

Il est recommandé que le médecin spécialiste qui a établi le diagnostic l'annonce de façon explicite et que le compte rendu de la consultation d'annonce soit envoyé au médecin traitant avant qu'il revoie

le patient. L'aide du médecin généraliste, peut être demandée par le médecin spécialiste, pour évaluer les conséquences psychiques de l'annonce sur ce patient et sa famille qu'il connaît bien.

La communication adaptée à ses capacités de compréhension. En effet, certaines circonstances particulières comme une angoisse majeure du patient, un syndrome dépressif et idées suicidaires (majoration du risque suicidaire), un déni ou une anosognosie, le stade sévère de la maladie, une réticence ou opposition de la famille sont à prendre en compte et nécessitent d'adapter l'annonce du diagnostic.

Dans ces conditions, les bénéfices sont nombreux:

- amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage,
- mise en place de directives par le patient tant qu'il a sa capacité de discernement.
- Ces bénéfices semblent contrebalancer les risques, à condition que la démarche vise en premier lieu le respect du malade, sa qualité de vie et dans la mesure du possible son autodétermination.

Cotation CCAM : GS (25) + MIS (30)

« Majoration pour information initiale et mise en place d'une stratégie thérapeutique ☐ Après consultation d'annonce pour une pathologie grave : cancer, pathologie neurologique avec potentiel évolutif et/ou pathologie neurodégénérative (extension aux TND le 01/04/2022).

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le traitement est actuellement purement symptomatique, associé à une approche de neuroprotection par stimulation cognitive.

Les thérapies non médicamenteuses. Elles ont pour but :

- d'éviter le retrait social et l'absence de stimulation physique et cognitive ;
- de soutenir les familles, souvent épuisées par la prise en charge chronique.

À visée de stabilisation ou de compensation neurocognitive :

- séances de rééducation (ou remédiation) cognitive avec un orthophoniste,
- séances de réhabilitation cognitive (visant à maintenir ou à restaurer l'autonomie pour certaines tâches) par une équipe spécialisée Alzheimer composée de psychomotriciens, ergothérapeutes et assistants de soins en gériatrie,
- stimulation cognitive en centre d'accueil de jour (médicalisé),
- ateliers à médiation artistique favorisant l'expression émotionnelle, la vie relationnelle et la créativité, tels que la musique, peinture, théâtre, danse et photographie,

- ateliers à médiation corporelle tels que l'activité physique adaptée (gymnastique douce, marche) permettant une réappropriation du corps, diminution de l'anxiété et renforçant l'estime de soi,
- stimulation dans la vie quotidienne : musique, lecture, participation aux tâches ménagères, cuisine, jardinage, bricolage, collection d'objets...

Aides humaines, intervention de tiers :

- soutien logistique des aidants : aide à domicile (auxiliaire de vie, aide-soignant) ;
- en cas de perte d'autonomie, dans les cas complexes (sujet seul en refus de soins), recours possible à des services d'aide et de soins dans le champ de l'autonomie ;

Aides financières et médico-légales :

- affection de longue durée (ALD-15)
- soutien financier : si ≥ 60 ans allocation personnalisée d'autonomie (APA), sous conditions de revenu et de degré de perte d'autonomie, si < 60 ans prestation de compensation du handicap (PCH)
- mesures de protection médico-légale : sauvegarde de justice, tutelle, curatelle ou habilitation familiale si nécessaire

Hygiène de vie et autres traitements :

- activités physiques quotidiennes (marche à pied, tennis de table...)
- sorties quotidiennes ;
- traitement des déficiences sensorielles (surdité, troubles visuels), aggravant les difficultés cognitives et d'interactions sociales;
- traitement des facteurs aggravants curables (anémie, insuffisance cardiaque, déficits sensoriels...)
- prévention de la iatrogénie (arrêt des psychotropes non indispensables) ;
- ***surveillance accrue de l'état nutritionnel est nécessaire (oubli fréquent des repas).***

Aide aux aidants :

- plateformes d'accompagnement et de répit (soutien psychologique, formation des aidants) ;
- associations de familles de patient Alzheimer

Les traitements médicamenteux (12)

A propos des anticholinestérasiques : Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles fin 2022 ont une efficacité minime et transitoire.

- Ils sont peu maniabiles en raison d'effets indésirables disproportionnés et exposent à de nombreuses interactions.

- Aucun de ces médicaments n'a d'efficacité démontrée pour ralentir l'évolution vers la dépendance et ils exposent à des effets indésirables graves, parfois mortels. Or ils sont utilisés en traitement prolongé et impliqués dans des interactions dangereuses. L'important est de se concentrer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage.
- En France, chez les patients qui étaient exposés couramment à au moins un de ces médicaments, il n'y a pas eu plus d'actes de soins, ni plus de patients exposés à un psychotrope après **l'arrêt de leur remboursement par la Sécurité sociale**.
Le donépézil (Aricept^o ou autre), la galantamine (Reminyl^o ou autre), la rivastigmine (Exelon^o ou autre), des anticholinestérasiques, exposent à :
 - des troubles digestifs dont des vomissements parfois graves ;
 - des troubles neuropsychiques ;
 - des troubles cardiaques, dont des troubles du rythme et de la conduction, des bradycardies, des malaises et des syncopes.
 - Le donépézil expose aussi à des troubles sexuels compulsifs.

En cas de troubles du comportement chez un patient dément

- 1ère intention : En association aux mesures non médicamenteuses : RISPERIDONE per os entre 0.25mg/jour et 1.5mg/jour au début, avec augmentation progressive de dose si besoin et réévaluation à 5 jours.
- Si échec CHANGER pour : OLANZAPINE per os 2.5 à 10 mg/jour (hors AMM), ou Halopéridol per os 0.5 à 2mg/jour

Précautions :

- Introduction à faible dose et augmentation progressive pour atteindre la dose minimale efficace.
- Juger l'efficacité au bout de 4 à 7 jours, et limiter la prescription dans (12 semaines)
- Clinique : poids, TA.
- Paraclinique : ECG, NFS, ionogramme, glycémie, DFG, enzymes hépatiques.
- Réévaluer l'indication en fonction de l'évolution et surveiller les effets indésirables : TA (hypertension, hypotension et chute), et au moindre doute : NFS, enzymes hépatiques, CPK.

Les anticorps anti-amyloïde :

Le lecanemab (Lequemb^o, Eisai), un anticorps anti-amyloïde à protofibrille bêta, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit du deuxième anticorps ciblant les plaques amyloïdes β à recevoir une autorisation de mise sur le marché dans cette indication après **l'aducanumab (Aduhelm^o, Biogen/Eisai)**

Pour rappel, l'aducanumab a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2021, mais s'est vu opposer un refus pour le territoire européen par l'Agence européenne des médicaments (EMA), en raison de résultats jugés insuffisants.

« Bien que le lecanemab pourrait représenter la première thérapie disponible à large échelle avec la capacité de modifier l'évolution de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce, l'ajout d'autres thérapies dans une approche associant traitements pharmaceutiques et non pharmaceutiques semble plus prometteur ».

BIBLIOGRAPHIE

1. [MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES : institut pasteur](#)
2. [Fondation « vaincre Alzheimer](#)
3. Hospimédia : [feuille de route maladies neurodégénératives 2022-2024](#)
4. [LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES : LE DÉFI DES NEUROSCIENCES Projets financés sur la période 2010–2018](#)
5. Maladies neurodégénératives : adapter ses pratiques pour accompagner les personnes à domicile
ARTICLE [HAS - Mis en ligne le 18 nov. 2020](#)
6. [Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées](#) : diagnostiquer tôt pour mettre en place un parcours de soins et d'accompagnement adapté DOSSIER DE PRESSE - Mis en ligne le 25 mai 2018
7. [PLAN MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES 2014-2019](#)
8. [HAS maladies d'Alzheimer et maladies apparentées diagnostic et prise en charge](#) : décembre 2011
9. [Profils de biomarqueurs plasmatiques dans la maladie d'Alzheimer autosomique dominante](#) : 11/01/2023
10. [Évaluation systématique de l'acide formique urinaire comme nouveau biomarqueur potentiel de la maladie d'Alzheimer](#)
11. [Les tests de mémoire](#)
12. Médicaments à écarter pour mieux soigner - bilan 2023 PRESCRIRE
<https://www.prescrire.org/fr/202/1841/55997/0/PositionDetails.aspx>
13. Maladie d'Alzheimer : la FDA approuve un nouvel anticorps anti-amyloïde : [Medscape 01/2023](#)

ANNEXE 1

Les médicaments pouvant aggraver un déclin cognitif

Les anxiolytiques (BZD et apparentés) /**hypnotiques** n'ont pas d'efficacité sur l'apathie de la MA et MA et leur prescription reste à évaluer quant au risque d'apathie induite.

- Une étude sur 8 240 personnes > 65 ans, suivies en moyenne 8 ans (celles présentant déjà une démence ont été exclues) a montré :

- l'absence d'association significative entre utilisation de BZD à ½ vie courte (< à 20h) et risque de survenue d'une démence ;
- une association significative des BZD à ½ vie longue (> à 20h) avec un risque augmenté de 62 % par rapport au groupe ne prenant pas de BZD.

Cette association statistique entre la prise de BZD à ½ vie longue et la survenue d'un syndrome démentiel démontre qu'une vigilance « renforcée" sur la prescription de BZD à ½ vie longue (> à 20h) chez les personnes âgées est recommandée. L'étude cas-témoins révèle que la force de l'association augmente avec la durée de l'exposition.

Les antidépresseurs : Ils n'ont pas d'efficacité sur l'apathie de la MA. Ils doivent être utilisés avec précaution, car ils sont à risque d'effets indésirables neuropsychiques fréquents (sédation, confusion, insomnie.), favorisant ou aggravant l'apathie et le risque suicidaire, surtout en début de traitement. Le risque anticholinergique des tricycliques doit être pris en compte.

En cas de doute sur l'existence d'un état dépressif, il est recommandé d'avoir recours à un test d'évaluation standardisé pour valider la décision thérapeutique. En cas de prescription, il est recommandé d'évaluer sa pertinence, 6 à 8 semaines après son instauration.

Les thymorégulateurs n'ont pas d'efficacité sur l'apathie de la MA et MA et leur prescription reste à évaluer quant au risque d'apathie induite.

Les antipsychotiques (neuroleptiques) : Les antipsychotiques n'ont pas d'efficacité sur l'apathie de la maladie d'Alzheimer (MA) et la MA.

- Aucun psychotrope n'est recommandé dans ces indications.
- En plus de l'absence d'efficacité et d'effets indésirables neuropsychiques, en particulier un risque d'apathie induite, et une majoration du risque suicidaire.
- Certains ont de plus un risque anticholinergique important, en particulier : diazépines et oxazépines (LEPONEX®, LOXAPAC®, ZYPREXA®), phénothiazines (LARGACTIL®, TERCIAN®, NOZINAN®, PIPORTIL®).
- Leur prescription reste à évaluer quant au bénéfice/risque, et une surveillance accrue du patient

Les anticholinergiques : les patients âgés sont plus sensibles aux effets centraux des anticholinergiques :

- confusion aiguë, sédation, désorientation, irritabilité, hallucinations visuelles. Ils aggravent le déclin cognitif et le risque d'hospitalisation.
- De plus, les nombreux effets périphériques : digestifs (nausées, vomissement, constipation), ORL (sécheresse buccale, troubles de la déglutition), urinaires (dysurie, rétention d'urines) et cardiovasculaires (troubles du rythme, hypo ou hyperTA), peuvent également être la cause de complications en cascade en interagissant avec les comorbidités.
- Ce risque est dépendant de la charge anticholinergique globale, prenant en compte l'effet cumulatif de chaque anticholinergique et la durée de prescription. Attention aux anticholinergiques « caché », y compris en automédication (troubles digestifs, rhume, insomnie...).
- En pratique, il est recommandé d'évaluer la charge anticholinergique globale de l'ordonnance, la posologie et la durée du traitement ou d'opter pour des alternatives médicamenteuses, ou pour l'arrêt ou une diminution des posologies « lorsque c'est possible ».
- La première étape de l'approche pharmacologique de l'apathie consiste à diminuer et à arrêter, dans la mesure du possible, les médicaments à risque d'effets secondaires favorisant l'apathie.

Pour en savoir plus :

1. Les médicaments antipsychotiques réduisent-ils le comportement agité et les symptômes psychotiques chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire ? Rev.Cochrane.2021
2. Benzodiazépine et Alzheimer : le risque augmente avec la durée de l'exposition. Inserm.2014 <https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2014/09/CP-Billiotti-de-Gage-Inserm-BMJ-100914.pdf>
3. Le risque de démence associé à la prise de benzodiazépines retrouvé uniquement avec celles à longue durée d'action. Vidal. décembre 2015 <https://www.vidal.fr/actualites/18738-le-risque-de-demence-associe-a-la-prise-de-benzodiazepines-retrouve-uniquement-avec-elles-a-longue-duree-d-action.html>
4. Antipsychotiques : Ansm. Rappel des mesures de suivi cardio-métabolique.2021 <https://ansm.sante.fr/actualites/antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique>
5. La prise chronique d'anticholinergiques associée, chez les plus âgés, à une augmentation du risque de démence. Vidal.février 2015 <https://www.vidal.fr/actualites/14978-la-prise-chronique-d-anticholinergiques-associee-chez-les-plus-ages-a-une-augmentation-du-risque-de-demence.html> 3