

Diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Mars 2008

Le diagnostic et la prise en charge de ces maladies nécessitent des compétences pluridisciplinaires, faisant intervenir des professionnels d'horizons et de pratiques différentes.

Le médecin généraliste traitant est le pivot de l'organisation des soins centrés sur le patient. Il collabore, pour le diagnostic et le suivi, avec un neurologue, un gériatre ou un psychiatre, et peut être aidé à des moments divers de l'évolution par de nombreux professionnels, y compris pour la coordination des soins.

L'organisation et la structuration de cette prise en charge étant variables d'une région à l'autre, il n'est pas spécifié, pour chaque recommandation, quel professionnel ou quelle structure en est chargé.

Certaines recommandations peuvent être mises en œuvre par des professionnels de qualifications différentes selon leur disponibilité, leur implication et leurs compétences dans le domaine.

L'objectif est la réalisation des bonnes pratiques par des professionnels compétents. De même, la coordination des soins dépend de l'offre qui peut évoluer au cours du temps. Le but est d'utiliser les ressources locales pour organiser le meilleur parcours de soins répondant aux recommandations.

Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Il est recommandé de poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer dès les premiers symptômes. Ce diagnostic nécessite une évaluation cognitive approfondie, réalisée de préférence dans le cadre d'une consultation mémoire spécialisée.

Une évaluation cognitive est également recommandée à l'entrée et en cours de séjour en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Critères diagnostiques

DSM-IV-TR ou NINCDS-ADDA

Contenu de l'évaluation initiale, quel que soit le praticien qui la réalise

Entretien

Il est recommandé d'effectuer un entretien avec le patient et, si possible après son accord, avec un accompagnant identifié capable de donner des informations fiables.

L'entretien porte sur :

- les antécédents médicaux personnels et familiaux ;
- les traitements antérieurs et actuels ;
- le niveau d'éducation ;
- l'activité professionnelle ;
- l'histoire de la maladie ;
- le changement de comportement du sujet ;
- le retentissement des troubles sur les activités quotidiennes.

On recherche :

- les antécédents médicaux, notamment les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer et les antécédents et facteurs de risque cérébro-vasculaire ;
- le type et l'origine de la plainte, la prise de médicaments, d'alcool ou de toxique pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs, un syndrome confusionnel antérieur ;
- le mode et le lieu de vie (statut marital, environnement social et familial, type d'habitat, aides à domicile, etc.) qui conditionnent la prise en charge.

L'histoire de la maladie est reconstituée avec le patient et son accompagnant en recherchant le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles.

Pour chacune des fonctions cognitives, les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle doivent être recherchés :

- trouble de la mémoire des faits récents et des faits anciens (biographie du patient) ;
- trouble de l'orientation temporo-spatiale ;
- trouble des fonctions exécutives, du jugement et de la pensée abstraite ;
- trouble du langage ;
- difficulté à réaliser des gestes et des actes de la vie courante malgré des fonctions motrices intactes (apraxie) ;
- difficulté ou impossibilité à reconnaître des personnes ou des objets, malgré des fonctions sensorielles intactes (agnosie).

Évaluation cognitive globale

Il est recommandé d'effectuer une évaluation globale de manière standardisée à l'aide du *Mini Mental Status Examination* (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO). Cependant, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne doit pas reposer sur le seul MMSE. L'âge, le niveau socio-culturel, l'activité professionnelle et sociale, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) et le niveau de vigilance du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation de son résultat.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des autres tests de repérage à effectuer dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives d'un patient suspect de maladie d'Alzheimer.

		<p>Parmi les tests utilisés et de passation brève, on peut citer : épreuve de rappel des 5 mots, tests de fluence verbale, test de l'horloge, <i>Memory Impairment Screen</i> (MIS), le 7 minutes test, le GPCog, etc. Il existe des batteries composites pouvant être réalisées au cours d'une consultation spécialisée permettant une évaluation cognitive plus détaillée.</p>
	<p>Évaluation fonctionnelle</p>	<p>Le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne doit être apprécié.</p> <p>Il peut être apprécié à l'aide d'échelles évaluant les activités de la vie quotidienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> • échelle <i>Instrumental Activities of Daily Living</i> (IADL) pour les activités instrumentales de la vie quotidienne ; • échelle simplifiée comportant les 4 items les plus sensibles (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise de médicaments, gestion des finances) ; la nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs à au moins un de ces items constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient ; • échelle <i>Activities of Daily Living</i> (ADL) pour les activités basiques de la vie quotidienne. <p>Le <i>Disability Assessment for Dementia</i> (DAD) peut également être utilisé.</p>
	<p>Évaluation thymique et comportementale</p>	<p>L'entretien doit rechercher :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une dépression (critères DSM-IV-TR), qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel mais surtout peut accompagner ou inaugurer un syndrome démentiel. Un syndrome dépressif seul ne suffit pas à expliquer un déclin cognitif. • des troubles affectifs, comportementaux ou d'expression psychiatrique (troubles du sommeil, apathie, dépression, anxiété, hyperémotivité, irritabilité, agressivité, hallucinations, idées délirantes, etc.) pouvant être observés dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence (démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, démence vasculaire). Cet entretien peut être structuré à l'aide d'échelles telles que le <i>Neuropsychiatric Inventory</i> (NPI) et l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF).
	<p>Examen clinique</p>	<p>L'examen clinique doit apprécier :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'état général (poids) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle, troubles du rythme) ; • le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale) ; • les déficits sensoriels (visuel ou auditif) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques. <p>L'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. L'existence de signes neurologiques doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de maladie d'Alzheimer ou l'existence d'une comorbidité.</p>
	<p>Recherche de comorbidités</p>	<p>Dépression, anxiété, maladie cardiovasculaire, dénutrition, insuffisance rénale, trouble métabolique, apnées du sommeil, iatrogénie, prise de toxiques, etc.</p> <p>Cette recherche doit être réalisée lors du diagnostic, ainsi que lors de l'aggravation brutale de troubles cognitifs ou comportementaux.</p> <p>La dépression est une comorbidité fréquente et curable qu'il convient de rechercher.</p>

<p>Conduite à tenir après l'évaluation initiale</p>	<p>Après cette première évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si celle-ci est en faveur d'un déclin cognitif, il est recommandé que le diagnostic et la prise en charge soient assurés conjointement par le médecin généraliste traitant et le spécialiste ; • s'il persiste un doute sur l'intégrité des fonctions cognitives (notamment chez les patients ayant un niveau d'études très élevé ou très faible) ou des atypies dans la présentation clinique ou neuropsychologique, un examen neurologique, neuropsychologique et psychiatrique approfondi doit être réalisé ; • si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE et des tests brefs de repérages, les activités de la vie quotidienne évaluées par l'échelle IADL et le contexte clinique (absence de troubles de l'humeur et du comportement) sont strictement normaux, une évaluation cognitive comparative doit être proposée au patient dans le cadre d'un suivi, 6 à 12 mois plus tard. 	
<p>Évaluation neuro-psychologique spécialisée</p>	<p>Le choix des tests neuropsychologiques validés à effectuer dans le cadre d'une consultation spécialisée est laissé à l'appréciation de chacun.</p> <p>Le bilan neuropsychologique doit évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, praxie, gnosie, fonctions visuo-constructives, calcul). Les tests appréciant notamment la mémoire verbale épisodique avec un apprentissage, comportant un contrôle de l'encodage, des rappels libres, indicés, immédiats et différés, ainsi qu'une reconnaissance, sont recommandés, par exemple les RL/RI-16 items, RI-48 items, DMS-48, etc.</p>	
<p>Examens paracliniques</p>	<p>Examens biologiques</p>	<p>Des examens biologiques sont demandés afin de rechercher une autre cause aux troubles cognitifs observés et de dépister une comorbidité.</p> <p>Il est recommandé de prescrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un dosage de la thyroéostimuline hypophysaire (TSH), • un hémogramme, • un ionogramme sanguin, • une calcémie, • une glycémie, • une albuminémie, • un bilan rénal (créatinine et sa clairance calculée selon la formule de Cockcroft et Gault). <p>Si ces examens biologiques ont été pratiqués récemment pour une raison quelconque, il est inutile de les prescrire à nouveau.</p> <p>Un dosage de vitamine B12, un dosage de folates, un bilan hépatique (transaminases, gamma GT), une sérologie syphilitique, VIH ou de la maladie de Lyme seront prescrits en fonction du contexte.</p>
	<p>Imagerie</p>	<p>Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence de découverte récente. Le but de cet examen est de ne pas méconnaître l'existence d'une autre cause (processus expansif intracrânien, hydrocéphalie à pression normale, séquelle d'accident vasculaire, etc.) et d'objectiver une atrophie associée ou non à des lésions vasculaires. Si une imagerie cérébrale a été récemment pratiquée, il n'est pas recommandé de la répéter en l'absence d'éléments susceptibles de la motiver.</p> <p>Cet examen est une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) avec des temps T1, T2, T2* et FLAIR et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe. À défaut une tomodensitométrie cérébrale sans injection de produit de contraste est réalisée.</p>

	<p>La réalisation systématique d'une imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), d'une scintigraphie cérébrale avec le ioflupane [123I] (DATscan) ou d'une imagerie par tomographie à émission de positons (TEP) n'est pas recommandée pour porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer.</p> <p>Une TEMP, voire une TEP, peut être demandée en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale. Un DATscan peut être envisagé s'il existe un doute sur une démence à corps de Lewy.</p>
Analyse du LCR	<p>Une analyse standard du LCR (cellules, protéine, glucose, électrophorèse des protéines) est recommandée chez les patients avec une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob – dosage de la protéine 14-3-3).</p> <p>Le dosage dans le LCR des protéines <i>Tubulin Associated Unit</i> (TAU) totale, phospho-TAU et Aβ42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.</p>
EEG	<p>La réalisation d'un électroencéphalogramme n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique : crise comitiale, suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique, suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob, etc., ou en cas de confusion ou d'aggravation rapide d'une démence connue dans l'hypothèse d'un état de mal non convulsif.</p>
Étude génétique	<p>Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est recommandé ni comme test de dépistage de la maladie d'Alzheimer, ni comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer.</p> <p>Après consentement écrit, la recherche d'une mutation sur l'un des trois gènes actuellement en cause (APP, PSEN1, PSEN2) peut être réalisée chez les patients avec des antécédents familiaux de démence évocateurs d'une transmission autosomique dominante. Si une mutation a été identifiée chez un patient, un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez les apparentés qui le souhaitent et avec leur consentement écrit. Ce diagnostic présymptomatique ne peut être entrepris que dans le cadre d'une procédure d'information et de prise en charge se déroulant au sein d'une consultation multidisciplinaire de génétique.</p>
Biopsie cérébrale	<p>La biopsie cérébrale peut fournir un diagnostic spécifique dans certaines démences rares. Ce prélèvement ne doit être entrepris qu'exceptionnellement dans des centres spécialisés.</p>

Diagnostic des démences non-Alzheimer les plus fréquentes

Il est recommandé de faire un diagnostic étiologique de la démence dont dépendent la prise en charge, l'information au patient et à la famille, le pronostic et le traitement, ainsi qu'une éventuelle recherche de maladie familiale.

Démence vasculaire

Il existe plusieurs formes de démence vasculaire, dont :

- une forme comportant un lien chronologique entre un épisode cérébral vasculaire et l'apparition ou l'aggravation d'un trouble cognitif, évoluant par à-coups. Il est recommandé d'utiliser les critères NINDS-AIREN probable ou possible ou ceux du DSM-IV-TR.
- une forme plus progressive évoquée sur un profil de troubles neuropsychologiques prédominant sur les fonctions exécutives et comportementales (apathie, hyperémotivité et irritabilité).

Le diagnostic de la démence vasculaire s'appuie sur la présence de symptômes et signes neurologiques focaux et de facteurs de risque vasculaires (notamment hypertension artérielle et diabète), de maladies dysimmunitaires ou d'antécédents familiaux : *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical infarctus and Leukoencephalopathy* (CADASIL), etc. Le diagnostic doit être étayé par la présence de lésions cérébrales vasculaires (à rechercher de préférence à l'IRM, séquence T2, T2* et FLAIR).

L'association entre lésions cérébro-vasculaires et lésions dégénératives est fréquente (démence mixte), particulièrement chez le sujet âgé. La part respective des deux processus pathologiques est difficile à apprécier. Les deux processus pathologiques doivent être pris en charge.

Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson

La présence d'hallucinations précoces, essentiellement visuelles, de troubles cognitifs fluctuants centrés sur les fonctions exécutives et/ou de troubles visuo-spatiaux, 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.

Il est recommandé d'utiliser les critères de Mc Keith, 2005.

En cas de doute après une évaluation neuropsychologique et une IRM, une scintigraphie cérébrale au DATscan et une polysomnographie (recherche d'un syndrome de troubles du sommeil paradoxal) peuvent éventuellement être envisagées.

La survenue de troubles cognitifs après l'apparition d'une maladie de Parkinson idiopathique est en faveur d'une démence parkinsonienne.

Dégénérescences lobaires fronto-temporales

Il existe plusieurs formes de dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT). Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés de moins de 65 ans et souvent familiales, pouvant nécessiter le recours à une consultation génétique. La démence fronto-temporale (variante frontale ou comportementale), l'aphasie primaire progressive et la démence sémantique (variante temporelle) sont 3 phénotypes de DLFT.

Il est recommandé d'utiliser les critères de Neary *et al.* 1998.

Des troubles du comportement inauguraux (apathie, désinhibition) et prédominants par rapport aux troubles cognitifs évoquent une démence fronto-temporale.

Une réduction progressive et isolée 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 sera porté grâce à l'évaluation comportementale (EDF, NPI, *Frontal Behavioral Inventory*), au bilan neuropsychologique centré sur les fonctions exécutives (BREF), le langage et les épreuves de cognition sociale, l'imagerie morphologique (IRM) et fonctionnelle (TEMP), et éventuellement dans les cas difficiles par la TEP.

Il est recommandé devant ces DLFT comme pour d'autres formes d'atrophie lobaire pouvant s'exprimer par un trouble isolé ou prédominant d'une fonction cognitive (apraxie, agnosie, troubles visuo-spatiaux ou neurovisuels, etc.) de demander un avis spécialisé. Dans ce contexte, des signes parkinsoniens ou d'atteinte du moto-neurone doivent être repérés.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

La rapidité d'aggravation des troubles cognitifs sur quelques semaines associée à des troubles neurologiques (myoclonies, crise convulsive, troubles de vigilance, anxiété) doit faire évoquer une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Le diagnostic est réalisé en centre spécialisé et nécessite notamment :

- un EEG ;
- une IRM avec séquences de FLAIR et diffusion ;
- une ponction lombaire avec dosage de la protéine 14-3-3.

Diagnostic précoce et annonce du diagnostic

Diagnostic précoce

Dans l'état actuel des connaissances et avec les moyens actuels du système de santé, le dépistage de la maladie d'Alzheimer ou apparentée n'est pas recommandé en population générale.

En revanche, une démarche diagnostique doit être proposée :

- aux personnes se plaignant de ressentir une modification récente de leur cognition ;
- aux personnes chez lesquelles l'entourage remarque l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs ou un changement psycho-comportemental non expliqué par une pathologie psychiatrique identifiée ;
- aux patients venant consulter ou étant hospitalisés, pour une pathologie révélant un déclin cognitif : chute, syndrome confusionnel, accident vasculaire cérébral, etc.

Le diagnostic précoce n'est recommandé dans la maladie d'Alzheimer que s'il est accompagné d'un engagement de prise en charge. La mise en place précoce de thérapeutiques, d'une prise en charge médico-sociale et d'un accompagnement assure une meilleure qualité de vie aux patients et aux aidants sur un temps plus prolongé, et pourrait retarder l'entrée en institution. Le diagnostic précoce permet d'informer le patient et la famille sur la maladie, à un moment où il est à un stade paucisymptomatique, communique encore avec ses proches et peut éventuellement formuler des directives anticipées. Il permet aussi de prévenir l'épuisement familial par la mise en place précoce et progressive des aides et soutiens nécessaires.

Les patients qui présentent des troubles cognitifs légers font partie d'une population à risque qui justifie un suivi régulier, à expliciter comme tel au patient.

Annonce du diagnostic

« Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé » (Loi du 4 mars 2002, article L 1111.2 du Code de la santé publique). Il est recommandé d'annoncer le diagnostic au patient. L'annonce du diagnostic peut être effectuée en plusieurs étapes selon la réceptivité de la personne. Il est souvent utile de répéter ce diagnostic à des moments différents. Si la personne en est d'accord, le diagnostic est communiqué à sa famille ou à la personne de son choix. À un stade précoce, les capacités cognitives de la personne sont suffisamment conservées pour que la compréhension en soit possible.

L'annonce du diagnostic est faite en prenant en compte l'histoire de vie du patient, sa représentation de la maladie et ses craintes, ce qui peut nécessiter un travail préalable avec le médecin traitant et la famille.

Le médecin qui a établi le diagnostic est responsable de son annonce. L'annonce se fait en coordination entre le spécialiste et le médecin traitant en charge de remplir le protocole de soins au titre d'affection longue durée (ALD).

Le diagnostic et son annonce à un stade tardif gardent un intérêt car ils permettent d'adapter la prise en charge. Ils soulagent souvent les proches en leur permettant de mettre des mots sur leur expérience passée et présente.

Du fait des troubles cognitifs et des difficultés de communication du patient, l'annonce du diagnostic à ce stade nécessite une écoute particulière du patient, un choix soigneux des mots et une prise en compte de ses capacités de communication.

Plan de soins et d'aides

Le diagnostic ne se conçoit que dans le cadre d'un plan de soins et d'aides, qui comprend en fonction du stade de la maladie :

- une prise en charge thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse ;
- une prise en charge médico-socio-psychologique coordonnée du patient et de son entourage ;
- d'éventuelles mesures juridiques.

Ce plan de soins et d'aides sera suivi et réévalué régulièrement.