



Maladie d'Alzheimer



MASSON



Thérapeutique

La prise en charge de la Maladie d'Alzheimer au stade léger

Un enjeu de santé publique

*Journées de Neurologie de Langue Française,
Lille, 1-4 avril 2009*

Certaines données publiées dans ce numéro sont susceptibles de ne pas être validées par l'AMM des médicaments cités et n'engagent que leurs auteurs.

La prise en charge de la Maladie d'Alzheimer au stade léger

Un enjeu de santé publique

Journées de Neurologie de Langue Française, Lille, 1-4 avril 2009

Maladie d'Alzheimer au stade léger : états des lieux et perspectives

D'après la communication de B. Dubois (Paris) 2

Présentation d'un « Position Paper » sur la Maladie d'Alzheimer au stade léger : réflexion d'un groupe d'experts pluridisciplinaire

D'après la communication de R. Lévy (Paris) 3

Maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés : tests et échelles du GRECO (GREMOIRE)

D'après la communication du Dr. C. Thomas-Antérion (Saint-Étienne) 6

Intérêt du traitement de la Maladie d'Alzheimer au stade léger

D'après la communication du Pr. J. Touchon (Montpellier) 8



Maladie d'Alzheimer au stade léger : états des lieux et perspectives

D'après la communication de B. Dubois

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Centre de Neuropsychologie, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

La maladie d'Alzheimer (MA) et notamment le stade léger de la maladie, reste trop souvent sous-diagnostiqué en France. Les chiffres parlent d'eux-mêmes avec 400 000 cas rapportés de MA via les données d'ALD (CNAM, 2008) alors que les estimations tendent plutôt vers un chiffre dépassant les 800 000 patients voire 850 000 patients atteints de MA, témoignant ainsi d'une absence de diagnostic de la maladie chez environ 400 000 patients !

Quelles peuvent être les raisons à l'origine d'une véritable perte de chance pour ces patients ?

Confusion entre syndrome démentiel et vieillissement ? Absence d'informant fiable lors de la consultation ? Dénier des troubles de la part des patients et/ou de l'entourage ? Manque de temps et de formation des médecins ?

L'absence de diagnostic fait que ces patients ne bénéficient alors d'aucune prise en charge globale alors qu'il existe des traitements de la maladie.

De plus, la MA est souvent peu diagnostiquée en France, sinon avec retard :

- 24 mois en moyenne séparent le début des symptômes de la reconnaissance de la maladie (versus 10 mois en Allemagne et 20 mois en moyenne en Europe) [1] ;
- le score MMSE moyen du diagnostic de MA en France en 2008 est de 19 [2] ;
- la MA est détectée chez seulement un tiers des patients présentant un stade léger de la maladie, signifiant que 70 % des patients atteints de forme légère de MA ne sont pas diagnostiqués [3].

Pourtant le stade léger de maladie d'Alzheimer est aujourd'hui bien codifié, défini par un score MMSE supérieur à 20, un CDR (Clinical Dementia Rating Scale) à 1 et des niveaux de GDS (Global Deterioration Scale) à 3 ou 4.

Sur le plan clinique, ce stade est caractérisé par des oublis fréquents associés à une perte de la mémoire des faits récents, une tendance à répéter les questions, une perte d'intérêt pour les loisirs, une altération des fonctions exécutives et/ou encore une aphasie nominale. Il s'agit donc d'une phase déjà symptomatique d'une durée estimée en moyenne à 5 ans, dont les signes doivent orienter et inciter à la mise en route d'une démarche diagnostique.

Dans ce contexte, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations prônant l'intérêt d'un diagnostic précoce de cette maladie et d'une prise en charge adaptée. La MA est une maladie sur laquelle il est aujourd'hui possible d'agir, avec l'existence de médicaments symptomatiques permettant d'inscrire le patient dans une filière de prise en charge et de mesures spécifiques pour améliorer la qualité de vie des patients au quotidien.

Références

1. Bond J, Stave C, Sganga A, O'Connell B, Stanley RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl* 2005;146:8-14.
2. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF; PAQUID. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol* 2003;159(4):405-11.
3. Löppönen M, Räihä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care - a more active approach is needed. *Age Ageing* 2003;32:606-12.



Présentation d'un « Position Paper » sur la Maladie d'Alzheimer au stade léger : réflexion d'un groupe d'experts pluridisciplinaire

D'après la communication de R. Lévy

Hôpital Saint-Antoine, Service de Neurologie, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

Sous l'égide de la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, un groupe pluridisciplinaire de spécialistes en gériatrie, neurologie, épidémiologie, psychiatrie, neuroradiologie, médecine nucléaire conduit par B. Dubois et B. Vellas, s'est réuni afin d'élaborer des références sur les modalités diagnostiques et de prise en charge de la MA à un stade léger. Ces travaux ont ensuite fait l'objet d'un « travail écrit » sous la forme d'un « position paper ».

Pourquoi s'intéresser aux stades légers de la maladie d'Alzheimer ?

Les stades légers de la MA sont caractérisés par l'existence d'un déficit cognitif léger et/ou de troubles du comportement évoluant depuis au moins 6 mois, associés à un retentissement sur la vie quotidienne des patients mais compatible avec le maintien d'une « certaine » autonomie (toilette, habillage, locomotion...). Le score MMSE des patients atteints au stade léger de MA est compris entre 20 et 26 et le GDS est de 3 ou 4.

Une des raisons du sous-diagnostic de cette maladie, et en particulier des stades légers, est lié au fait que ce diagnostic est encore très souvent un diagnostic d'exclusion réalisé avec des critères peu spécifiques et peu sensibles (DSM et du NINCS-ADRDA).

L'objectif de la démarche de ce groupe d'experts, était donc d'aboutir à l'élaboration de critères permettant un diagnostic positif de la maladie à l'aide de paramètres objectifs (marqueurs neuropsychologiques, marqueurs d'imagerie anatomique, marqueurs du métabolisme, marqueurs de la cascade biologique de la maladie d'Alzheimer et marqueurs génétiques).

Le diagnostic au stade léger de la maladie repose sur l'évaluation neuropsychologique

L'évaluation neuropsychologique doit rechercher une atteinte précoce de la mémoire épisodique caractéristique au stade léger de la maladie au moyen de tests incluant un rappel libre avec indiçage [1]. Elle doit aussi évaluer les fonctions exécutives, les fonctions instrumentales, le comportement et les autres troubles de la mémoire (Fig. 1).

À ce stade de la maladie, deux tests de mémoire, le RL/RL-16 (dit de Grober et Buschke, 1988) et le California Verbal Learning Test (CVLT, Delis et al. 1988), permettent de détecter un tel profil (rappel libre et différé avec indiçage) et de différencier dans plus de 90 % des cas des patients atteints d'un stade léger de

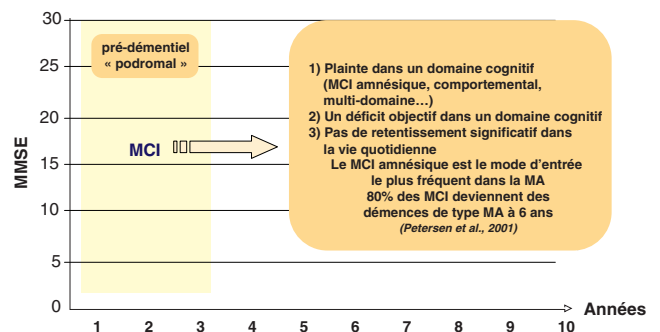


Fig. 1 Stades cliniques de la maladie d'Alzheimer 1er stade = pré-démontiel ou podromal : définition (troubles cognitifs mais insuffisamment sévère pour retentir significativement dans la vie quotidienne) Correspond au stade : déclin cognitif léger (MCI) Définition du MCI. Tous les MCI ne sont pas des MA. Mais la plupart des MCI en particulier les MCI amnésique vont développer une MA (80 % à 6 ans).

MA de sujets sains [2]. Les tests mettent en évidence des troubles de la consolidation en mémoire épisodique, caractérisés par un effondrement des capacités de rappel spontané différé, une absence d'amélioration franche par la facilitation (rappel indicé), la présence d'intrusions, de fausses reconnaissances et un faible apprentissage aux cours des rappels successifs.

Une place de plus en plus déterminante de l'imagerie structurale avec l'IRM

À côté de cette approche neuropsychologique, l'imagerie structurale avec l'IRM encéphalique devient de plus en plus incontournable. Elle permet d'identifier une éventuelle autre cause et de mesurer le degré d'atrophie des régions atteintes dans la MA avec bientôt une analyse quantitative de l'atrophie qui sera possible.

Diagnostic des stades légers de la maladie d'Alzheimer et IRM encéphalique :

- T1 avec coupes perpendiculaires au grand axe de l'hippocampe ;
- T1 acquises dans les 3 plans (axial, coronal et sagittal) ;
- T2 / T2 FLAIR : axiales et/ou coronales ;
- T2* (écho de gradient).

Les régions analysées sont les régions généralement touchées lors de la MA, en particulier, la formation hippocampique, les noyaux amygdaliens, le cortex adjacent à l'hippocampe, le Gyrus para-hippocampique et le cortex entorhinal.

Déjà visible au stade léger de la maladie, l'atrophie de l'hippocampe est prédictive de maladie d'Alzheimer à une phase de MCI et est corrélée aux troubles de la mémoire épisodique [3]. Elle évolue de façon parallèle au déclin cognitif et progresse d'avant en arrière (de la tête vers la queue de l'hippocampe) [4].

Pour le futur, de nouvelles données avec l'imagerie fonctionnelle et de nouveaux marqueurs de la maladie

La neuro-imagerie fonctionnelle (PET/SPECT) permettra dans le futur d'évaluer le métabolisme des différentes régions cérébrales et de visualiser la cascade biologique. Parmi les marqueurs de la cascade biologique visibles en imagerie, le PIB (Pittsburgh compound B) en TEP qui permet de fixer les feuillettes β plissées de la protéine β amyloïde semble particulièrement intéressant, et ce dès le stade précoce de la maladie [5,6] : 97 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer, 61 % des patients avec un MCI et 22 % des sujets âgés de plus de 70 ans mais non malades, présentent une fixation anormale. Une corrélation a été démontrée entre la fixation de ce marqueur, l'atrophie et le trouble de la mémoire épisodique, mais il ne semble pas exister de lien évident avec la sévérité de la maladie.

Les biomarqueurs périphériques (protéine tau et protéine A β 42) dosés dans le LCR sont aussi intéressants pour différencier des patients atteints de MA de patients ne présentant pas de maladie neurodégénérative.

- Le taux de protéine A β 42 pourrait représenter un marqueur précoce de MA dans la mesure où il n'est pas corrélé à la sévérité et à la durée d'évolution de la maladie mais est associé de façon inversement proportionnelle à la charge amyloïde [7-10].
- Une corrélation significative a été observée entre la protéine tau et l'atrophie de l'hippocampe [7-10].

Ces deux marqueurs sont intéressants du fait de leurs bonnes sensibilité et spécificité supérieures à 85 %.

Le dosage de ces biomarqueurs est actuellement indiqué afin de :

- différencier les patients MA, des sujets sains ou psychiatriques en mettant en évidence le caractère neurodégénératif de la pathologie, en particulier chez les sujets jeunes âgés de moins de 65 ans ;
- compléter un faisceau d'arguments en faveur du diagnostic de MA chez des patients présentant une forme atypique.

Après analyse de l'ensemble de ces critères diagnostiques, le groupe d'experts a ainsi proposé une démarche diagnostique au stade léger de maladie d'Alzheimer

intégrant dans un 1^{er} temps, deux examens affirmant le diagnostic dans une grande majorité des cas, l'évaluation cognitive et l'IRM cérébrale (Fig. 2).

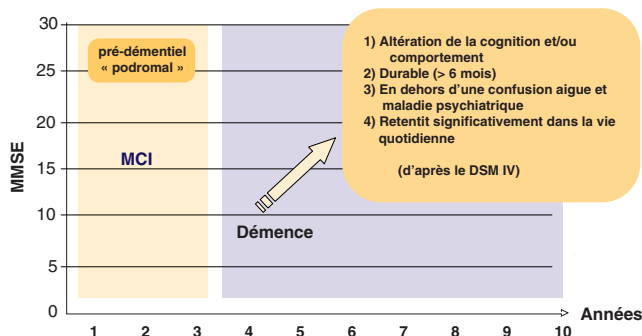


Fig. 2 Stades cliniques de la maladie d'Alzheimer. En général en dessous de 26 de MMSE, les troubles cognitifs sont suffisamment significatifs pour définir les stades démentiels. Définition démence. Définition opérationnelle (pas celle complète du DSM IV car il faut nécessairement un trouble amnésique, ce qui ne se confirme pas dans la pratique clinique). C'est dans ce cadre des démences que se définit le stade léger.

Si les résultats du bilan neuropsychologique et de l'IRM ne sont pas suffisants, une mesure du temps de perfusion et/ou le dosage des biomarqueurs dans le LCR peuvent être utiles pour compléter le diagnostic. Le groupe pluridisciplinaire propose que les patients atteints de la MA à un stade léger bénéficient des thérapeutiques symptomatiques disponibles et approuvées pour ce stade par les agences du médicament. L'affirmation de l'efficacité des anticholinestérasiques au stade léger

repose essentiellement sur les résultats d'une seule étude randomisée réalisée avec le donepezil (versus placebo) à ce stade de sévérité (score MMSE compris entre 20 et 26, score global CRD égal à 0,5 ou 1). Pour les formes légères, le choix de première intention est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) en monothérapie et à dose pleine (donepezil, rivastigmine ou galantamine), dont les effets ont été réévalués en septembre 2007 par la commission de transparence de la HAS.

Références

1. B. Dubois, H.H. Feldman, C. Jacova, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 2007;6(8):734-46.
2. Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology* 1991;48(3):278-81.
3. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52(8):1687-9.
4. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(Pt 7):1777-86.
5. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67(9):1575-80.
6. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(pt11):2837-44.
7. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 1999;53:1488.
8. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59(3):512-9.
9. Stefani A, Martorana A, Bernardini S, et al. CSF markers in Alzheimer disease patients are not related to the different degree of cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2006;251(1-2):124-8.
10. Bouwman FH, Schoonenboom SN, van der Flier WM, et al. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007;28(7):1070-4.



Maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés : tests et échelles du GRECO (GREMOIRE)

*D'après la communication du Dr. C. Thomas-Antérion
Hôpital Bellevue, Service de Neurologie, 25, boulevard Pasteur,
42055 Saint-Étienne cedex 2, France*

Le GREMOIRE, un outil d'aide à l'évaluation neuropsychologique

Le GREMOIRE, manuel de référence concernant l'évaluation neuropsychologique est le fruit d'un travail collectif, consensuel, considérable réalisé par le GRECO (Groupe de Réflexions sur les Évaluations Cognitives, groupe interdisciplinaire qui réunit des Neurologues, des Gériatres, des Psychiatres, des Rééducateurs, des Psychologues et des Orthophonistes, et toute profession impliquée dans l'évaluation et la prise en charge des troubles cognitifs) et en partenariat avec l'Institut Alzheimer. Au total, 54 auteurs francophones ont recensé 87 tests et échelles répondant à un certain nombre de critères et spécifiquement recommandés pour le diagnostic de MA et de syndromes apparentés. Les outils décrits sont classés en fonction de leur niveau de spécialisation. Certains tests sont proposés pour le repérage et le diagnostic de 1^{re} ligne de MA et en particulier des stades légers, tandis que d'autres s'inscrivent dans des contextes de bilans plus spécialisés.

Ces tests et échelles et bien d'autres encore, sont consultables et téléchargeables sur le site Internet du GRECO (http://www.sf-neuro.org/index1.php3?pageID=sfn_greco).

Des fiches techniques élaborées pour chaque test

Chaque test est décrit par leurs auteurs suivant un plan type présentant son historique, sa présentation, les études de validation réalisées, le mode de passation et sa

cotation, ses applications avec son intérêt (pertinence, stade...), les limites, les principales références et les langues existantes.

Le GREMOIRE : six rubriques présentées afin de faciliter un diagnostic précoce

Les six rubriques du GREMOIRE concernent l'évaluation de la plainte, l'évaluation globale, le niveau cognitif général, les échelles et tests unidimensionnels et aussi les évaluations fonctionnelles et les échelles comportementales qui au-delà des tests cognitifs, permettent d'apprécier le retentissement fonctionnel des troubles et leurs répercussions sur le comportement.

Parmi les tests présentés dans ces différentes rubriques, quelques exemples :

- la prise en considération de la plainte mnésique est essentielle au stade léger de la maladie. Le questionnaire de plainte cognitive (QPC) présenté dans le GREMOIRE, est ainsi utile pour aider le médecin généraliste à distinguer différentes populations de sujets : sujets sains, sujets ayant un trouble cognitif léger, patients atteints de la maladie d'Alzheimer et patients dépressifs ;
- le niveau cognitif général peut être évalué, par exemple à partir de l'échelle de Mattis qui comprend 5 sous-échelles (attention, initiation/persévération, construction, conceptualisation, mémoire) ;
- les tests unidimensionnels (DMS 48, RI-48, VOSP, la batterie GREFEX, la scène des cookies, l'histoire du lion de Barbizet, la BARD, EVE 10 et TOP 10) sont nombreux dans cet ouvrage ;

qu'il s'agisse de tests de la mémoire mais aussi de tests de langage, de tests de gnosies, de tests de praxies et de tests des aptitudes visuoperceptives et visuospatiales. Pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade léger, le RI-48 est par exemple, particulièrement intéressant chez les patients avec un haut niveau d'éducation ;

- les échelles de vie quotidienne comme l'IADL, permettent d'apprécier et d'évaluer les activités de la vie quotidienne ;
- parmi les échelles comportementales, on peut signaler l'EDF très utile en 1^{ère} ligne (MMS > 18)

pour suspecter un comportement compatible avec une démence fronto-temporale ou encore la LARS qui trouve son intérêt pour le suivi de l'évolution de l'apathie dans la maladie de Parkinson.

Le GREMOIRE a donc été conçu afin d'informer les praticiens sur les différents outils d'évaluation neuropsychologique existants et leur contexte d'utilisation en pratique clinique. Cette démarche devrait favoriser une utilisation plus fréquente et plus adaptée de ces outils, en particulier en 1^{re} ligne et permettre ainsi un diagnostic plus précoce de la MA et des syndromes apparentés.



Intérêt du traitement de la Maladie d'Alzheimer au stade léger

D'après la communication du Pr. J. Touchon

CHU Gui de Chauliac, Unité de Neurologie comportemental, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Les stades légers de MA se situent à une période charnière de la maladie où le patient entre au stade de démence (score MMSE compris entre 21 et 26) avec un retentissement du trouble cognitif sur les activités de la vie quotidienne. Mais la plupart des essais menés dans la MA ont pratiquement toujours été réalisés chez des patients ayant un MMSE entre 26 et 10, atteints de formes légères à modérément sévères. Le seul essai randomisé conduit spécifiquement au stade léger de MA a été réalisé par Seltzer afin d'évaluer l'efficacité du donepezil [1].

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du donepezil chez des patients présentant une MA au stade léger.

Cette étude multicentrique randomisée a été menée avec le donepezil en double aveugle contre placebo ; elle a inclus 153 patients présentant une maladie d'Alzheimer au stade léger avec un MMSE compris entre 21 et 26 et un CDR de 0,5 ou 1. Les patients ont été traités, soit par donepezil à la posologie de 10 mg/j après 6 semaines de traitement à 5 mg, soit par placebo, sur une durée de 24 semaines.

Le critère d'évaluation principal de cette étude était l'ADAS-Cog (échelle contenant 13 items).

Une amélioration significative des scores ADAS-Cog a été observée à toutes les visites et cet effet s'est maintenu jusqu'à la 24^e semaine (Fig. 3), avec une différence significative versus placebo aux semaines 12 et 24 et au point final de l'étude (différence de 2,3 points ; $p = 0,001$). A la fin de l'étude, plus d'1 patient sur 3 (37 % versus 16 % sous placebo), présentait une amélioration ≥ 4 des scores de l'échelle ADAS-Cog.

Les résultats sur les critères secondaires confirment l'efficacité du donepezil au stade léger de la maladie avec en particulier, une amélioration du score

Évolution du déclin cognitif en fonction des différents stades de la MA

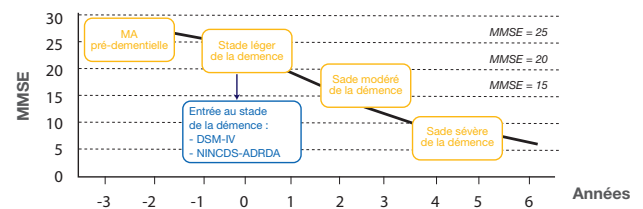


Fig. 3 Au cours des 9 années précédant le diagnostic de démence : déclin cognitif progressif avec un continuum entre le stade pré-démontiel (prodromal) et les autres stades de la maladie ⁽¹⁾.

Stade léger (sous-évaluation possible des symptômes) = période charnière où le patient entre au stade de démence avec un retentissement du trouble cognitif sur les activités de la vie quotidienne.

⁽¹⁾ Amieva H et al. The 9-year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type : a prospective population-based study. *Brain* 2005 ; 128 (Pt 5) : 1093-101.

MMSE dès la 6^e semaine ($p = 0,002$ versus placebo) et maintenue jusqu'à la fin de l'étude à la 24^e semaine – $p = 0,03$) (Fig. 4).

Les résultats de cette étude démontrent dès le stade léger de la MA l'intérêt d'un traitement par donepezil, traitement qui permet une amélioration significative du fonctionnement cognitif des patients présentant une MA au stade léger.

Ces résultats ont conduit la HAS à émettre des recommandations soulevant l'importance d'une prise en charge dès ce stade « léger » (Fig. 5).

« 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 prolongé, et pourrait retarder l'entrée en institution. »

Références

1. Seltzer B, Zolnoui P, Nunez M, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1852-6.

Stade léger = MMS entre 21 et 26

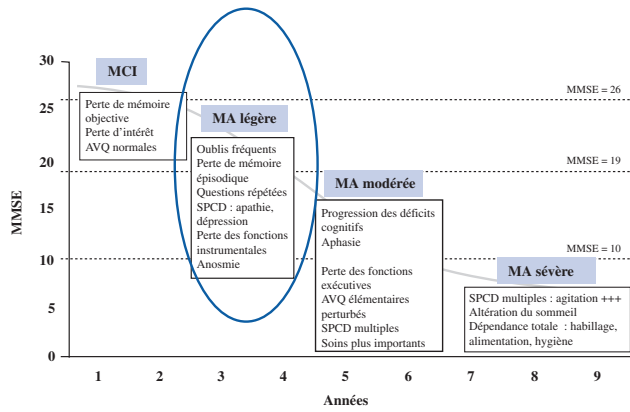
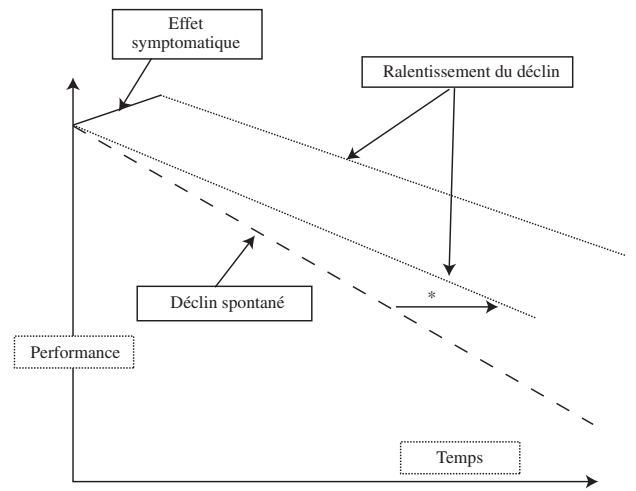


Fig. 4 Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005)

MMSE : Mini Mental State Examination ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences.



* La flèche horizontale représente le gain sur le temps pour atteindre un seuil de démence donné

Fig. 5 Objectif des thérapeutiques

