

MALADIE D'ALZHEIMER ET AUTRES MALADIES NEURODEGENERATIVES

PERIMETRE DE COHERENCE

Dr Jean-Pierre Aquino	(Fondation Médéric Alzheimer)
Dr Alain Bérard	(Fondation Médéric Alzheimer)
Fanny Gaspard	(France Alzheimer)
Paul-Ariel Kenigsberg	(Fondation Médéric Alzheimer)
Judith Mollard	(France Alzheimer)
Anne-Bérénice Simzac	(Fondation Médéric Alzheimer)

20 février 2013

INTRODUCTION

En France, durant de longues années, l'apparition de troubles cognitifs a été associée aux affres possibles du vieillissement. Le terme de démence sénile évoquait une conséquence inéluctable de l'avancée en âge et celui de démence présénile était employé lorsqu'il s'agissait d'une personne âgée de moins de 65 ans.

Dès 1985, date de création de l'association *France Alzheimer*, le combat des familles a été double :

- faire reconnaître le syndrome démentiel exprimé par un de leurs proches comme une véritable maladie tout à fait indépendante du vieillissement,
- faire reconnaître l'aspect organique de la maladie relevant de la neurologie, afin de la dissocier des maladies mentales relevant de la psychiatrie.

Il a toutefois fallu attendre 2004 pour que la maladie d'Alzheimer soit, en tant que telle, reconnue comme une maladie de longue durée et inscrite en ALD 15 (affection de longue durée). Jusqu'à cette date, elle était classée dans l'ALD 23 relative aux affections psychiatriques de longue durée.

En 2007, la maladie d'Alzheimer a été désignée « grande cause nationale » après le cancer et le sida. Bénéficiant d'une médiatisation croissante ces vingt dernières années, la maladie d'Alzheimer est progressivement devenue un enjeu de société et doit désormais apparaître comme une véritable priorité de santé publique.

Au plan politique, le rôle des pouvoirs publics français a été déterminant. Sur les trois plans Alzheimer qui ont été lancés depuis 2001, seul le dernier (2008-2012) a été porté au niveau présidentiel. Il comportait des mesures précises et financées, alors que les deux autres plans ont eu sans doute davantage une portée symbolique. Cet investissement intensif des pouvoirs publics est unique au monde, de nombreux pays n'en étant actuellement qu'à leur premier plan ou programme de lutte contre la maladie d'Alzheimer.

Lors du 14^e comité de suivi du plan Alzheimer qui s'est tenu le 21 septembre 2012 en présence de la ministre des Affaires sociales et de la Santé, Marisol Touraine, de la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Geneviève Fioraso, et de la ministre déléguée chargée des Personnes âgées et de l'Autonomie, Michèle Delaunay, le président de la République a clôturé la réunion en annonçant la prolongation du Plan Alzheimer 2008-2012 et son évaluation, mesures par mesures, pour en améliorer l'efficacité, ainsi que son élargissement aux maladies neurodégénératives.

France Alzheimer et la *Fondation Médéric Alzheimer*, acteurs incontournables du champ de la maladie d'Alzheimer, ont jugé utiles de réunir leur réflexion sur cet élargissement du plan Alzheimer aux autres maladies neurodégénératives.

I. DISCUSSION DU PERIMETRE (HORS MALADIES NEURODEGENERATIVES)

A. Maladie d'Alzheimer et vieillissement

Le vieillissement n'est pas une maladie et n'est pas un facteur causal de la maladie d'Alzheimer. Il existe, en effet, des cas de maladie d'Alzheimer à début précoce (avant 60 ans), voire très précoce (formes génétiques). L'avancée en âge est néanmoins un facteur de risque. Il faut distinguer le vieillissement avec et sans maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer découle d'un processus pathologique complexe impliquant l'accumulation de protéines anormales dans le cerveau. Les conséquences de ce processus observable en imagerie structurelle, sont clairement et significativement différentes de celles du processus normal de vieillissement. Mais l'imagerie cérébrale peut montrer des anomalies (atrophie cérébrale) non spécifiques de la maladie d'Alzheimer et présentes chez des personnes âgées en bonne santé cognitive. L'imagerie doit être accompagnée d'un bilan complet comportant des tests neuropsychologiques, qui peuvent être différents selon le stade de la maladie, d'où l'importance d'un suivi à long terme.

B. Maladie d'Alzheimer et santé mentale

Le terme français « démence » n'apparaît qu'au XIV^{ème} siècle mais n'est réellement utilisé qu'à partir du XIX^{ème} siècle. Démence et folie sont alors synonymes et décrivent le fou soit comme ayant perdu l'esprit soit comme ayant des comportements extravagants. Au début du XIX^{ème} siècle, suite à la description de la paralysie générale (due à la syphilis) se constituent deux écoles : l'une privilégiant l'origine psychologique des maladies mentales (les psychistes), l'autre s'appuyant sur des lésions du cerveau (les organistes). A la fin du XIX^{ème} siècle, la démence est décrite comme un tableau associant des troubles de la mémoire, des troubles du langage et du jugement ; la chronicité et l'incurabilité sont deux éléments caractéristiques.

La parution de la classification DSM III¹ en 1980 définit la démence non plus par le déficit de l'intelligence mais par un déficit mnésique au moins associé à un autre déficit des fonctions supérieures. Cette définition inscrit clairement la démence dans le champ des pathologies organiques et l'écarte des altérations cognitives secondaires aux affections psychiatriques (anciennes « démences vésaniques »).

Si certains pays ont intégré la « maladie d'Alzheimer » dans le champ de la santé mentale (du fait de la diminution des fonctions supérieures et des capacités mentales), en France, l'association « maladie d'Alzheimer » avec « santé mentale » reste marginale. Dans le rapport de l'Académie de Médecine 2001 « De la Psychiatrie vers la Santé Mentale », la maladie d'Alzheimer est citée une fois au même titre que le suicide. Dans le Plan santé mentale 2005-2008, il est fait mention une fois de la maladie d'Alzheimer pour la dépression et la souffrance psychique qu'elle génère. Plus récemment un rapport de novembre 2009 du Centre d'analyse stratégique sur « La santé mentale, l'affaire de tous »

¹ La DSM III est la version précédant la version de référence actuelle (DSM IV) qui est parue en 1994.

citait la maladie d'Alzheimer à trois reprises : pour ses répercussions en termes de dépression, pour le dispositif de guichet unique MAIA (exemple d'intégration des systèmes sanitaires et sociaux) et pour sa prévalence au sein de la population vieillissante.

La maladie d'Alzheimer, la démence de type Alzheimer et les maladies apparentées restent donc aujourd'hui dans le champ de l'organique (somatique) et ne sont pas reconnues comme des pathologies mentales mais pouvant induire des complications à manifestations « psychiatriques » (troubles psycho-comportementaux de type « psychotique », dépression de la personne âgée plus particulièrement).

C. Maladie d'Alzheimer et maladie psychiatrique

La maladie d'Alzheimer a pour substrat un processus somatique : la dégénérescence du système nerveux central. Cette involution se manifeste principalement par une atteinte des fonctions supérieures en particulier cognitives. Se rajoutent les symptômes psychologiques et comportementaux des démences (SPCD). Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'expression « troubles mentaux » est utilisée². Ces troubles sont la conséquence des atteintes neuro-fonctionnelles (atrophies sous-corticale, frontale...), des atteintes somatiques concomitantes mais également la conséquence réactionnelle à la frustration de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer, consciente de ses troubles.

La présence de cette composante SPCD (symptômes psychologiques et comportementaux des démences) est-elle suffisante pour intégrer la maladie d'Alzheimer dans le champ de la santé mentale ?

Les éléments en faveur :

- La personne atteinte de la maladie d'Alzheimer présente une perte de « confiance dans sa capacité à s'adapter à une situation à laquelle elle ne peut rien changer » et une frustration devant la perte de « l'équilibre entre tous les aspects de sa vie physique, psychologique, spirituel, social et économique ». Cette personne n'est pas en « bonne santé mentale ».
- La personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut présenter une détresse psychologique ou une souffrance psychique.
- La psychiatrie fait partie des spécialités médicales, avec la neurologie et la gériatrie, officiellement reconnues dans la démarche diagnostique et le parcours de soin de la personne malade. Les psychiatres peuvent notamment prescrire les inhibiteurs centraux de l'acétylcholinestérase.

Les éléments en défaveur :

- Le concept de santé mentale apparaît très large et peut englober de nombreux états pathologiques. En effet, n'importe quelle maladie ou le fait de se savoir malade (quelle que soit la maladie) induit une altération de la confiance dans sa capacité à

² La démence sera classée dans ces troubles dans la prochaine nomenclature diagnostique DSM-V.

s'adapter et une altération de l'équilibre entre tous les aspects de sa vie physique, psychologique, spirituelle, sociale et économique. A ce titre, le cancer comme le bouton de fièvre (herpès) devraient être intégrés dans le champ de la santé mentale.

- La primauté des troubles cognitifs (qui distinguent la démence des maladies mentales)
- Le substrat principal est un processus somatique (dégénérescence du système nerveux central). Le patient ne présente pas de maladie mentale dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, ni de handicap psychique.
- En France, dans les faits, une minorité de psychiatres est réellement impliquée dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie d'Alzheimer au côté des médecins généralistes, des gériatres et des neurologues
- Les modes de prise en charge et les structures concernant respectivement les affections psychiatriques et la maladie d'Alzheimer sont très différents et impliquent des approches radicalement distinctes.

II. LE PERIMETRE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES

A. Eléments de définition et de classification

La **démence ou syndrome démentiel** comprend, selon la référence internationale du DSM-IV³, un trouble de la mémoire avec retentissement sur la vie quotidienne, un trouble de l'idéation (processus par lequel les idées se forment et s'enchaînent) avec également un retentissement sur la vie quotidienne, et un ou plusieurs autres troubles des fonctions cognitives parmi : un trouble du langage (aphasie), une incapacité à réaliser une activité motrice malgré une compréhension et des fonctions motrices intactes (apraxie) et une impossibilité d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes (agnosie). Ces symptômes ou signes cliniques sont chroniques, c'est-à-dire durent depuis au moins six mois.

Les démences sont dues dans 80 à 90 % des cas à des **maladies neurodégénératives et à des démences mixtes**⁴ (neurodégénératives et vasculaires). Ce sont des maladies du système nerveux central caractérisées par des altérations principalement neuronales (dégénérescence) et survenant de manière isolée⁵. Le processus dégénératif des cellules cérébrales survient de manière dite « primaire » lorsqu'aucun facteur causal n'a pu être identifié ; le processus est dit « secondaire » lorsque des facteurs déclenchant ont été démontrés (facteurs inflammatoires, toxiques, métaboliques ou traumatiques etc.).

Les maladies neurodégénératives primaires donnant lieu à l'apparition d'un syndrome démentiel, présentent des caractéristiques communes qui en font un ensemble cohérent pour les professionnels de santé :

- Le processus neurodégénératif est lent et peut évoluer une vingtaine d'années avant la survenue des premières manifestations cliniques. Il n'est ainsi pas possible de dater avec précision le début de la maladie, ni même le début de l'apparition des premiers signes cliniques.
- Les lésions cérébrales sont irréversibles c'est pourquoi les signes cliniques persistent dans la durée.
- La symptomatologie de la démence prend une place importante dans l'ensemble des signes cliniques.
- L'évolution est inexorable vers la perte d'autonomie.
- En l'absence de traitement médicamenteux curatif, et du fait de l'évolution de la symptomatologie vers la perte d'autonomie, l'impact de la démence est important sur la famille comme sur les proches (fardeau, dépression, comorbidités...).

³ Le DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4*) est un manuel de référence très utilisé internationalement particulièrement pour les recherches statistiques et dans une moindre mesure pour diagnostiquer les troubles psychiatriques. Il est édité par l'Association américaine de psychiatrie. Les diagnostics de pathologie psychiatrique portés à l'aide du DSM-IV reposent sur l'identification clinique de syndromes et sur les données paracliniques fournies par les examens complémentaires (examens biologiques, imagerie médicale...) Ces diagnostics sont catégoriels et identifient un nombre minimum de critères afin qu'une personne soit considérée comme présentant une pathologie psychiatrique ou neuropsychiatrique.

⁴ Selon la répartition diagnostique des démences selon l'étude portant sur 2 521 personnes « Lille Bailleul 1992 - 1998 » du Pr. Florence Pasquier (Lille).

⁵ Extrait de « Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement », 1991.

- Les approches non médicamenteuses, notamment psychosociales, sont proches d'une maladie neurodégénérative primaire à l'autre et d'un pays à l'autre, même si les modalités de la prise en charge sont différentes.
- Les enjeux individuels et collectifs, les réflexions sociétales que ces maladies engendrent sont proches d'un pays à l'autre.

Les maladies neurodégénératives secondaires ont les caractéristiques inverses. Il est possible de dater le début de la maladie ou le début des premiers signes cliniques. Les troubles cognitifs passent le plus souvent au second plan par rapport aux autres symptômes de la maladie (infections pulmonaires, digestives...). Les signes évoluent le plus souvent rapidement, voire brutalement. Un traitement est le plus souvent connu (substitution hormonale, apport vitaminique, antibiothérapie, chimiothérapie anticancéreuse...) et efficace. L'arrêt de l'exposition au facteur causal est également efficace (pesticide, monoxyde de carbone...).

Les situations favorisant l'émergence de troubles cognitifs ne génèrent pas l'apparition d'un syndrome démentiel dans la durée. Dans ces cas, il n'existe pas de lésion cérébrale mais un dysfonctionnement. L'instauration du traitement (supplémentation vitaminique, apport de sucre...) fait rapidement disparaître les signes cliniques. Ils sont donc réversibles. Ces situations n'ont pas été abordées dans le cadre de ce travail.

B. Les maladies neurodégénératives

Pour établir une première liste de maladies à explorer dans le cadre de ce travail, plusieurs documents ont été utilisés :

- les recommandations européennes de neurologie (*EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia* publié en 2012 dans *European Journal of Neurology*),
- la *Segmentation stratégique* (2 septembre 2010) de la Fondation Médéric Alzheimer,
- le programme de travail de la *Joint Programming Initiative in Neurodegenerative Disease* (JPND), programme européen piloté par le Pr. Amouyel.
- Les différentes maladies neurodégénératives étudiées dans ce rapport font l'objet chacune, en annexes, d'une fiche synthétique de présentation.

Afin de classer les maladies neurodégénératives par niveau de proximité, un score composite (de 5 points maximum) a été élaboré selon une méthodologie développée pour ce projet :

- plus de 50 000 personnes atteintes = 1 point
- une démence dans les signes cliniques = 1 point
- l'absence de traitement curatif = 1 point
- l'évolution sur plus de 7 ans et irréversibilité des lésions = 1 point
- lourd impact sur l'entourage = 1 point.

Ces critères ne présentent pas la même importance les uns par rapport aux autres, d'une maladie à l'autre, d'un observateur à l'autre. Du fait de l'absence d'un consensus sur les poids respectifs de chacun des cinq critères, il a été décidé arbitrairement d'équipondérer ces critères de classement en attribuant à chacun la même valeur : 1 point.

a) Les maladies neurodégénératives primaires

- Maladie d'Alzheimer score = 5/5
- Maladie d'Alzheimer dans le cadre d'une Trisomie 21 (ou syndrome de Down) score = 4/5
- Démence parkinsonienne score = 5/5
- Démence à corps de Lewy score = 5/5
- Démence lobaire fronto-temporale (maladie de Pick, aphasie primaire progressive, démence sémantique, maladie lysosomale) score = 5/5
- Paralysie supranucléaire progressive (PSP ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski) dont une variante : la dégénérescence cortico-basale score = 3/5
- Maladie de Huntington score = 4/5
- SLA (Sclérose latérale amyotrophique ou SLA, ou maladie de Charcot, ou maladie de Lou Gehrig) score = 3/5

b) Les maladies neurodégénératives secondaires

- Démences vasculaires score = 5/5
- Encéphalite limbique score = 2/5
- La maladie de Creutzfeldt-Jakob (et maladies à prions) score = 3/5
- Hydrocéphalie à pression normale score = 1/5
- Démences alcooliques score = 2/5

Cas particulier : la SEP (Sclérose en plaques) est souvent évoquée dans les étiologies des démences score = 2/5.

Un premier cercle de maladies neurodégénératives comprend un score entre 4 et 5 : maladie d'Alzheimer, trisomie 21 ou syndrome de Down et maladie d'Alzheimer, démence parkinsonienne, démence à corps de Lewy, démence lobaire fronto-temporale (maladie de Pick, aphasie primaire progressive, démence sémantique, maladie lysosomale), maladie de Huntington, démences vasculaires.

Ces maladies présentent les mêmes caractéristiques : maladies non rares, présentant un syndrome démentiel, évoluant sur des périodes supérieures à 7 ans avec un impact conséquent sur le quotidien des personnes malades et de leur entourage, et ne disposant pas de traitement curatif.

Un deuxième cercle comprend un score à 3/5 : Sclérose latérale amyotrophique (SLA), maladie de Creutzfeldt-Jakob (et maladies à prions), et paralysie supranucléaire progressive (PSP ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski).

La SLA ne concerne que 4 200 personnes en France, l'évolution se traduit dans la moitié des cas par un décès dans les trois ans. La maladie de Creutzfeldt-Jakob (et les autres maladies à prions) est très rare (25 cas déclarés en 2011) et le décès survient dans l'année suivant les premiers signes cliniques. La paralysie supranucléaire progressive est une maladie rare dont les signes cliniques sont essentiellement moteurs, verbaux et visuels, et la durée de vie après diagnostic est inférieure à six ans.

Un dernier groupe comprend la SEP, l'encéphalite limbique, l'hydrocéphalie à pression normale et les démences alcooliques.

Les personnes atteintes d'une SEP peuvent présenter des troubles de la mémoire ou de l'attention, mais il ne s'agit pas d'un réel syndrome démentiel. Si l'évolution est longue, elle n'est cependant pas continue mais par poussées avec un retour à la « normale » ou par phases progressives avec rémission. Seulement 12 000 personnes environ évoluent sous une forme d'émblée progressive.

L'encéphalite limbique, l'hydrocéphalie à pression normale et les démences alcooliques sont des maladies neurodégénératives secondaires (à une cause mécanique, infectieuse ou toxique : alcool, et à carence vitaminique). Il existe un traitement curatif ou symptomatique efficace. Dans les « démences » alcooliques, il s'agit plus d'une association de troubles de la mémoire et de l'attention avec un état confusionnel, que d'un véritable syndrome démentiel.

En conclusion, un groupe cohérent de maladies neurodégénératives semble émerger. Il s'agit essentiellement de maladies neurodégénératives primaires : maladie d'Alzheimer, maladie d'Alzheimer dans le cadre d'une trisomie 21 ou syndrome de Down, démence parkinsonienne, démence à corps de Lewy, démence lobaire fronto-temporale (maladie de Pick, aphasie primaire progressive, démence sémantique, maladie lysosomale), maladie de Huntington, et un groupe de maladies neurodégénératives secondaires : les démences vasculaires.

Cette cohérence se manifeste en particulier dans les signes cliniques partagés entre ces maladies neurodégénératives et l'évolution convergente de ces maladies.

En effet, ces sept maladies ou groupe de maladies présentent des signes communs :

- des troubles cognitifs (perte de la mémoire, du langage, du raisonnement, du calcul...),
- une altération fonctionnelle,
- des troubles de l'humeur (syndrome dépressif, apathie, anxiété),
- des troubles du comportement (agitation, errance, isolement),
- des troubles du sommeil (insomnie, inversion du rythme nyctéméral non secondaire à une prise médicamenteuse),
- des troubles nutritionnels (dénutrition...).

A ces signes communs, s'ajoute un risque commun accentué : le risque de chute de sa hauteur.

L'évolution est lente sur de longues années. Si les premiers signes cliniques de ces maladies peuvent dans les formes légères, voire modérées, différer d'une maladie à l'autre, au fil des années, la convergence des signes mène à la perte d'autonomie (difficulté dans les actes de la vie quotidienne : difficultés au lever, à l'habillage, à la toilette, pour sortir du domicile...), puis dans les formes les plus sévères à la grabatisation.

RESUME

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées correspondent à des pathologies dont la pathogénie est principalement (mais non exclusivement) en relation avec un processus dégénératif primaire, et qui touchent principalement (mais non exclusivement) la sphère mentale.

Le périmètre de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées couvre les maladies suivantes : maladie d'Alzheimer, maladie d'Alzheimer dans le cadre d'une trisomie 21 ou syndrome de Down, démence parkinsonienne, démence à corps de Lewy, démence lobaire fronto-temporale (maladie de Pick, aphasia primaire progressive, démence sémantique, maladie lysosomale), maladie de Huntington, et un groupe de maladies neurodégénératives secondaires : les démences vasculaires. Ces maladies se distinguent donc d'une part des pathologies neurologiques affectant principalement les fonctions motrices et sensorielles (comme la Sclérose en plaques - SEP) et d'autre part de pathologies non dégénératives affectant la sphère mentale (comme les « affections psychiatriques graves »).

Pour conclure, les points communs de ces pathologies est l'existence d'un dysfonctionnement cognitif et/ou comportemental au premier plan de la symptomatologie fonctionnelle (et donc de la dépendance), et le fait que ces maladies soient causées par des processus dégénératifs cérébraux d'évolution progressive et irréversible. Une caractéristique secondaire est, pour certaines d'entre elles, l'association à des troubles moteurs venant aggraver le pronostic fonctionnel et générant une dépendance supplémentaire.

SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

- Amieva H et al. *Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Expertise collective.* INSERM 2007.
- Centre de référence des démences rares. CHU Pitié-Salpêtrière, Paris. www.cref-demrares.fr, 16 octobre 2012.
- Chazal. *Les pathologies démentielles (maladies d'Alzheimer et maladies apparentées) des personnes âgées vivant en établissement.* DREES 2011 ; 22 : 16-23.
- Dartigues JF et al. *Paquid 2012: illustration et bilan.* *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012 ; 10 (3) : 325-331.
- European Union Joint Programme for Neurodegenerative Disease Research. *JPND Research Strategy. Tackling the challenge of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases in Europe.* 2012. UK Medical Research Council. ISSN 2049-3290.
- Ferri CP et al. *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.* *Lancet* 2005 ; 366(9503): 2112-2117.
- Geny C. *Démence parkinsonienne et démence à corps de Lewy.* *Neurologie* 2009 ; 1(5) : 149-153.
- Geser F et al. *Clinical and pathological continuum of multisystem TDP-43 proteinopathies.* *Arch Neurol* 2009; 66(2): 180-189.
- Helmer C et al. *Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(1): 87-94.
- Köhler S et al. *Cognitive Decline and Dementia Risk in Older Adults With Psychotic Symptoms: A Prospective Cohort Study.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(2):119-128.
- Le Duff F et al. *The 2008-2012 French Alzheimer Plan : Description of the National Information System.* *J Alz Dis* 2012; 29: 891-902.
- Le Forestier N et al. *Syndromes parkinsoniens et sclérose latérale amyotrophique : Tauopathies, TDP-43 et mutations SOD.* *Rev Neurol (Paris)* 2009 ; 165(1) : 15-30.
- Ollat H. *La dégénérescence lobaire frontotemporale, sa clinique et sa pathologie.* *Neuropsychiatrie Tendances et débats* 2009 ; 37 : 29-40.
- Orphanet. *Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.* www.orpha.net, 16 octobre 2012.
- Paulin M et Pasquier F. *Les démences du sujet jeune.* *Prat Neurol FMC* 2012 ; 3(3) : 185-195.
- Savva GM et al. *Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population.* *Br J Psychiatr* 2009; 194: 212-219.
- Sorbi S et al. *EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia.* *Eur J Neurol* 2012; 19(9): 1159-1179.
- Tuppin P et al. *Maladie d'Alzheimer et autres démences: identification, prise en charge et consommation de neuroleptiques chez les bénéficiaires du régime général (2007-2009).* *Rev Neurol (Paris)* 2012 ; 168 (2) : 152-160.
- Zaccai J et al. *A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies.* *Age Ageing* 2005; 34: 561-566.

ANNEXES

➤ **Maladie d'Alzheimer**

Données épidémiologiques

Incidence : 8,8 / 1 000 / an en Europe de l'Ouest (Ferri et Al. Consensus Delphi. Lancet 2005), soit l'extrapolation à la France : 90 160 nouveaux cas par an

Prévalence : 850 000 personnes selon l'étude PAQUID (Plan Alzheimer 2006-2008)

Extrapolation à la France entière sur la base « ALD 15 » : 551 000 personnes.

Principaux signes cliniques

La maladie se manifeste par la détérioration durable et progressive des fonctions cognitives : un trouble de la mémoire, une altération de la pensée abstraite (interprétation de proverbes, définition de mots et de concepts), des troubles du jugement, mais aussi des troubles du langage, une incapacité à réaliser une activité motrice malgré une compréhension et des fonctions motrices intactes, une impossibilité d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes. Des troubles psycho-comportementaux (changements de la personnalité, une perturbation de l'humeur et des signes psychotiques...) sont très fréquents.

Evolution

Alors que pendant plusieurs années la personne atteinte de la maladie ne présentait aucun signe clinique, vont apparaître progressivement (sur une vingtaine d'années) des signes tels que troubles de mémoire épisodique, fatigue profonde avec une indifférence générale, désintérêt, mais sans gêner de manière significative la vie de la personne dans un premier temps. Dans la phase dite démentielle de la maladie survient la perte d'autonomie qui mène le malade à l'état de dépendance.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif. L'efficacité et l'intérêt d'un traitement médicamenteux symptomatique sont actuellement débattus.

Mécanisme neuropathologique

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative primaire caractérisée par la présence de plaques amyloïdes (cascade amyloïde) et de dépôts de protéines Tau (tauopathies).

ALD

La maladie d'Alzheimer entre dans le champ des affections de longue durée : ALD 15.

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 5/5

- épidémiologie : 1
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 1

➤ **Maladie d'Alzheimer dans le cadre d'une Trisomie 21 (ou syndrome de Down)**

Le syndrome de Down est une anomalie congénitale qui est due à la présence d'un chromosome supplémentaire dans la 21^{ème} paire de chromosomes de la personne. La trisomie 21 n'est pas une maladie apparentée de la maladie d'Alzheimer mais un terrain morbide particulier favorable à la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Epidémiologie

Le risque est d'un cas pour 833 naissances. L'incidence de la maladie d'Alzheimer parmi les personnes atteintes du syndrome de Down est de trois à cinq fois plus élevée que dans la population en général et le risque augmente avec l'âge.

Principaux signes cliniques

Les changements de comportement et de personnalité sont le premier signe de la maladie d'Alzheimer chez la personne atteinte du syndrome de Down et non les troubles de la mémoire et du langage. Lorsqu'il s'agit d'une personne ayant le syndrome de Down, il faut donc être à l'affût de changements de comportements tels une empathie amoindrie, un repli sur soi-même, une instabilité émotionnelle ou de l'apathie. Les chercheurs ont découvert que ces changements viennent souvent à ressembler aux caractéristiques de la démence fronto-temporale. La présence de la maladie d'Alzheimer se traduit par des symptômes de dépression plus prononcés chez les personnes ayant le syndrome de Down.

Au stade avancé de la maladie d'Alzheimer (parmi les personnes qui n'ont pas la trisomie), 15 à 25 % risquent de faire des crises épileptiques. Chez les personnes atteintes à la fois du syndrome de Down et de la maladie d'Alzheimer, le pourcentage s'élève à 90 %. D'ailleurs, la survenue de ces crises est souvent aussi le premier indicateur de démence chez une personne ayant le syndrome de Down.

Evolution

Grâce à l'amélioration des soins de santé et à la réduction de la mortalité infantile, l'espérance de vie des personnes atteintes du syndrome de Down est maintenant plus longue. Ces personnes peuvent maintenant s'attendre à vivre jusqu'à la cinquantaine.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif. Le traitement symptomatique est variable : l'utilisation d'antibiotiques et de traitement contre les infections à répétition, des interventions chirurgicales dans les cas de cardiopathie (malformation cardiaque)...

Mécanisme neuropathologique

Il existe un lien entre la production de protéine amyloïde et le chromosome 21. Étant donné que les personnes atteintes du syndrome de Down possèdent un chromosome 21 surnuméraire, elles sont plus sujettes à une surproduction d'APP d'où une production plus grande de protéine β-amyloïde, de sorte que ces personnes développent effectivement les plaques et enchevêtrements caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Cependant, elles ne présenteront pas toutes les symptômes de la maladie. Quelque 25 % de ceux qui ont plus de 35 ans témoignent de symptômes associés à la maladie d'Alzheimer (National Down Syndrome Society, 2009), tandis qu'on estime que l'incidence globale de la maladie d'Alzheimer au sein de la population atteinte du syndrome de Down est de trois à cinq fois plus élevée que chez la population générale (National Down Syndrome Society, 2009).

ALD

La maladie est fréquemment déclarée sous l'ALD 23 (Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte) dans les formes débutantes et sous ALD 15 par la suite (présence de la démence).

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 4/5

- épidémiologie : 0
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 1

➤ Démence parkinsonienne

La démence parkinsonienne et la démence à corps de Lewy (DCL) peuvent être considérées comme deux expressions cliniques d'un même processus pathologique. En raison de nombreux points communs entre la démence parkinsonienne, stade très évolué de la maladie de Parkinson, et la démence à corps de Lewy, de nombreux auteurs ont suggéré de fusionner ces deux entités. Cependant, il est utile de distinguer la démence parkinsonienne de la démence à corps de Lewy en réservant le terme de démence à corps de Lewy aux personnes chez lesquelles les troubles cognitifs sont apparus précocement au cours de leur maladie⁶.

Epidémiologie

La maladie de Parkinson (deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer) touche 150 000 personnes en France, mais seulement 82 711 personnes sont en ALD 16 (avec un âge moyen à 76 ans). La prévalence de la démence parkinsonienne chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson est de 25 à 30 %, soit une extrapolation à 45 000 personnes en France.

Principaux signes cliniques

La perte de la mémoire, du langage, du raisonnement et d'autres fonctions intellectuelles supérieures telles le calcul, est courante et progressive. Les performances cognitives fluctuent avec des variations franches de la vigilance et de l'attention. La personne peut être somnolente pendant le jour, mais tout à fait réveillée pendant la nuit, incapable de dormir. Parfois, la personne donne l'impression que rien ne l'intéresse (apathie). Les hallucinations visuelles sont récidivantes, typiquement très précises et détaillées. Le syndrome parkinsonien (ralentissement de la vitesse d'exécution des gestes, diminution de la mobilité spontanée et raideur musculaire (rigidité)) est primaire en dehors de tout effet secondaire d'un traitement.

Evolution

L'évolution est marquée par une aggravation progressive des symptômes (aggravation des troubles intellectuels, aggravation ou apparition des hallucinations ou des désordres moteurs) habituellement lente sur une dizaine d'années.

Traitement

Le traitement médicamenteux est symptomatique. La prise en charge non pharmacologique de la personne malade et de son entourage est semblable à celle proposée dans la maladie d'Alzheimer.

Mécanisme neuropathologique

C'est une maladie neurodégénérative primaire caractérisée par l'atteinte du locus niger (noyau de substance grise du cerveau) entraînant une insuffisance de sécrétion de dopamine (neuromédiateur) intervenant dans la régulation des mouvements.

A noter que des plaques amyloïdes sont retrouvées dans 55 à 80 % des cas.

ALD

Il peut s'agir de l'ALD 15 « maladie d'Alzheimer et autres démences » et de l'ALD 16 « maladie de Parkinson ».

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 5/5

- épidémiologie : 1
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 1

⁶ Christian Geny. *Démence parkinsonienne et démence à corps de Lewy*. Neurologie. Volume 1, Numéro 5, 149-53, septembre 2009

➤ **Démence à corps de Lewy**

La démence parkinsonnienne et la démence à corps de Lewy (DCL) peuvent être considérées comme deux expressions cliniques d'un processus pathologique perturbant le métabolisme de l'alpha-synucléine et aboutissant à l'apparition de corps de Lewy dans différentes structures cérébrales (système limbique et cortex).

En raison de nombreux points communs entre la démence parkinsonnienne, stade très évolué de la maladie de Parkinson, et la démence à corps de Lewy, de nombreux auteurs ont suggéré de fusionner ces deux entités. En pratique clinique, il reste utile de distinguer la démence parkinsonnienne de la démence à corps de Lewy en réservant le terme de démence à corps de Lewy aux personnes chez lesquelles les troubles cognitifs sont apparus précocement au cours de leur maladie⁷.

Epidémiologie

La démence à corps de Lewy est la deuxième cause de démence du sujet âgé, après la maladie d'Alzheimer. La prévalence est de 6-9 personnes atteintes / 10 000 (Orphanet).

Principaux signes cliniques

La perte de la mémoire, du langage, du raisonnement et d'autres fonctions intellectuelles supérieures telles le calcul, est courante et progressive. Les performances cognitives fluctuent avec des variations franches de la vigilance et de l'attention. La personne peut être somnolente pendant le jour, mais tout à fait réveillée pendant la nuit, incapable de dormir. Parfois, la personne donne l'impression que rien ne l'intéresse (apathie). Les hallucinations visuelles sont récidivantes, typiquement très précises et détaillées. Le syndrome parkinsonien (ralentissement de la vitesse d'exécution des gestes, diminution de la mobilité spontanée et raideur musculaire (rigidité)) est primaire en dehors de tout effet secondaire d'un traitement. Le syndrome parkinsonien est plus modéré que dans la maladie de Parkinson, avec notamment l'absence de tremblement au repos.

Evolution

L'évolution est marquée par une aggravation progressive des symptômes (aggravation des troubles intellectuels, aggravation ou apparition des hallucinations ou des désordres moteurs) habituellement lente sur une dizaine d'années.

Traitement

Le traitement médicamenteux de la démence à corps de Lewy est symptomatique. La prise en charge non pharmacologique de la personne malade et de son entourage est semblable à celle proposée dans la maladie d'Alzheimer.

Mécanisme neuropathologique

C'est une maladie neurodégénérative primaire caractérisée par des dépôts de corps de Lewy (synucléine). A noter que des plaques amyloïdes sont retrouvées dans 55 à 80 % des cas.

ALD

Il peut s'agir de l'ALD 15 « maladie d'Alzheimer et autres démences » et de l'ALD 16 « maladie de Parkinson ».

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 5/5

- épidémiologie : 1
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 1

⁷ Christian Geny. *Démence parkinsonnienne et démence à corps de Lewy*. Neurologie. Volume 1, Numéro 5, 149-53, septembre 2009

➤ **Paralyse supranucléaire progressive (PSP ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski)**

La paralyse supranucléaire progressive est la deuxième cause de syndrome parkinsonien (5 % des cas) après la maladie de Parkinson elle-même. Elle fait partie des tauopathies (dépôts de protéine tau).

Les signes cliniques affectent progressivement l'équilibre, la vue, la mobilité, la déglutition, la parole et d'une manière plus générale, les mouvements effectués dans le plan sagittal. Le nom de la maladie est lié à l'incapacité d'une visée correcte des yeux à cause d'une faiblesse (ou paralysie) des muscles qui font bouger les globes oculaires.

Epidémiologie

La PSP est une maladie rare : le nombre estimé en France de malades atteints est de 4,9 pour 100 000 personnes, soit un nombre potentiel de moins de 3 000 personnes atteintes.

Principaux signes cliniques

La maladie se déclare majoritairement chez des personnes âgées entre 55 et 65 ans.

Les symptômes les plus précoces sont un ralentissement intellectuel avec une conservation de la mémoire épisodique, des modifications du comportement du type perte d'intérêt (apathie) ou irritabilité. Ces troubles comportementaux peuvent être confondus avec un syndrome dépressif.

Les patients consultent le plus souvent pour des troubles sévères de l'équilibre, responsables de chutes itératives (plusieurs fois par jour) et s'aggravant au point de rendre la marche difficile voire impossible.

Les troubles de la fluence verbale et de la parole sont variés : palilalie monocorde (tendance à répéter spontanément des syllabes), écholalie (tendance spontanée à répéter systématiquement tout ou une partie des phrases), persévération verbale (tendance à maintenir ou répéter le même type d'acte, de conduite ou d'expression verbale)... Peut se rajouter un trouble de l'attention : la personne a du mal à soutenir une conversation sur le long terme, changeant abruptement de sujet sans s'en apercevoir au bout de quelques minutes. Ce délai se raccourcit jusqu'à rendre la conversation impossible, avec une évolution concomitante vers une aphasie. Aux troubles de l'équilibre et de la mobilité viennent s'ajouter des troubles plus insidieux tels que des difficultés visuelles. Ces problèmes visuels résultent d'une incapacité à guider les yeux en raison de l'atteinte des centres cérébraux contrôlant les mouvements oculaires. Les troubles de la déglutition sont plus tardifs, pouvant entraîner des « fausses routes » alimentaires, qui elles-mêmes entraînent des complications pulmonaires : l'asphyxie par étouffement est une fréquente cause de décès en fin d'évolution.

Dans certaines formes, un syndrome dysexécutif est retrouvé : persévérations, perturbation du jugement, difficultés à résoudre des problèmes.

Evolution

La PSP est une maladie de pronostic sévère dont l'espérance de vie pour un malade diagnostiqué dépasse rarement 6 ans. Elle se distingue de la maladie de Parkinson par une évolution plus sévère, avec peu ou pas de réponse au traitement.

Traitement

Il n'existe pas de traitement efficace.

Mécanisme neuropathologique

Des amas ou buissons de protéines Tau se forment, s'accumulent et se propagent, entraînant de proche en proche la mort neuronale des cellules contaminées.

ALD

Il peut s'agir de l'ALD 15 « maladie d'Alzheimer et autres démences » et de l'ALD 16 « maladie de Parkinson ».

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 3/5

- épidémiologie : 0
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 0
- fardeau : 1

Une variante : la dégénérescence cortico-basale

Le tableau clinique peut souvent ressembler à celui d'une paralyse supranucléaire progressive (PSP), avec une résistance à la L-DOPA (traitement de la maladie de Parkinson), un tremblement d'attitude, une dysarthrie (trouble moteur de l'élocution), dysphagie (difficulté à avaler), troubles oculomoteurs ainsi qu'une démence. La détérioration intellectuelle s'installe ensuite. L'évolution est lente mais fatale au bout de 6 années en moyenne.

➤ **Démence lobaire fronto-temporale (maladie de Pick = maladie lysosomale)**

Contrairement à la maladie d'Alzheimer, les « dégénérescences fronto-temporales » sont un terme générique désignant un groupe de maladies touchant principalement le lobe frontal et le lobe temporal du cerveau, qui sont associés à la personnalité et au comportement.

Dans certains cas, les cellules de ces parties du cerveau s'atrophient ou meurent, et dans d'autres cas, s'hypertrophient et renferment des « corps de Pick » sphériques et argyrophiles (colorables par les sels d'argent).

Le terme « maladie de Pick » ou maladie lysosomale désigne le sous-type des dégénérescences fronto-temporales qui présente ces anomalies particulières. Cette maladie est liée à l'accumulation dans les organites cellulaires (les lysosomes) de déchets métaboliques lipidiques non assimilés.

Epidémiologie

Prévalence : 10-15 / 100 000 personnes, chez les 35 à 75 ans ; 80 à 100 000 personnes en France.

Deuxième cause de démence débutant avant 65 ans (10-20 % des cas) et forme héréditaire dans 20 à 40 % des cas.

Principaux signes cliniques

La maladie débute vers 55/60 ans. Trois formes cliniques sont décrites :

- Variante comportementale de la démence lobaire fronto-temporale (maladie de Pick) : avec des troubles du comportement, de la personnalité et des fonctions exécutives.

- Aphasie non fluente progressive (aphasie primaire progressive ou forme langagière) : caractérisée par un discours réduit et haché, avec un manque de mots et des erreurs phonémiques et syntaxiques alors que la compréhension des mots est préservée.

- Démence sémantique : associe une aphasie sémantique à une agnosie associative donnant un discours fluent avec une perte du sens des mots et des concepts non verbaux.

Par ailleurs, les changements de comportement sont notamment l'isolement ou la désinhibition (c'est-à-dire la perte de la capacité de contrôler ses comportements ou ses gestes). La personne peut négliger son hygiène personnelle, être facilement distraite ou répéter continuellement les mêmes gestes. Elle peut également être portée à trop manger ou à mettre de façon compulsive des objets dans sa bouche. L'incontinence est parfois un symptôme précoce de la maladie.

Evolution

L'évolution est marquée par une aggravation progressive des symptômes habituellement sur 7 à 10 années (survie moyenne à 8 ans).

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif et le traitement symptomatique a une efficacité très variable selon les personnes et les signes cliniques.

Mécanisme neuropathologique

C'est une maladie neurodégénérative primaire, caractérisée par de dépôts de protéine Tau et d'accumulation anormale de protéines d'ubiquitine (corps de Pick).

ALD

Cette maladie est déclarée dans le cadre de l'ALD 15 « maladie d'Alzheimer et autres démences ».

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 5/5

- épidémiologie : 1
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 1

➤ Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie familiale, transmise d'un parent à l'enfant par une mutation du gène normal. Toute personne qui a un parent atteint de la maladie de Huntington, a 50 % de chances d'hériter du gène, et toutes les personnes qui héritent du gène finissent par développer la maladie. Dans environ 1 à 3 % des cas, il n'existe aucun antécédent familial.

Epidémiologie

Prévalence : 10 malades / 100 000 personnes, soit environ 6 000 malades en France

Incidence : 0,38 nouveaux malades / 100 000 personnes / an.

Principaux signes cliniques

La survenue de la maladie se situe aux environs de 40 à 50 ans et comprend trois types de troubles. Des troubles moteurs se manifestant habituellement par une chorée (succession de mouvements spontanés excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers), une dyspnée (difficultés de la respiration), une dysarthrie (parole saccadée, de débit irrégulier), des troubles de la déglutition... D'autres signes moins fréquents concernent une dystonie (mouvements anormaux distincts de la chorée), des troubles de la coordination gestuelle, une akinésie (difficulté pour initier le mouvement), des troubles oculomoteurs (par exemple : fermeture des yeux intempestive), impersistance motrice (incapacité à maintenir une position fixe).

Des troubles cognitifs sont caractérisés par une démence, d'installation très progressive, se caractérisant essentiellement par un ralentissement de la pensée, des troubles de la mémoire, de l'attention (surtout des fonctions exécutives qui sont impliquées dans la réalisation des tâches complexes). La présence de symptômes comportementaux psychiatriques est fréquente (35 à 75 % des cas) : dépression, anxiété, apathie...

Evolution

L'intrication des symptômes moteurs, psychiatriques et neuropsychologiques rend le suivi clinique complexe et impose une prise en charge multidisciplinaire. L'issue de la maladie est fatale en 10 à 20 ans, le malade grabataire s'éteignant dans un tableau de rigidité posturale et de démence.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif. Les traitements symptomatiques sont peu efficaces.

Mécanisme neuropathologique

C'est une maladie neurodégénérative génétique rare. Le gène responsable de la maladie a été localisé sur le bras court du chromosome 4 et correspond au gène (IT15) codant pour une protéine appelée « huntingtine ». L'activité de la huntingtine normale est encore inconnue. Elle pourrait avoir un rôle protecteur pour le cerveau en s'opposant à l'apoptose (destruction cellulaire programmée, par sénescence par exemple).

ALD

Cette maladie est déclarée dans le cadre de l'ALD 30 15 « maladie d'Alzheimer et autres démences ».

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Si l'on compte 6 000 personnes atteintes de la maladie, ce sont plus de 100 000 personnes (entourage) qui nécessitent une prise en charge psychologique, voire psychiatrique, et sociale.

Score composite : 4/5

- épidémiologie : 0
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 1

➤ Démences vasculaires

Elles surviennent lorsque les cellules du cerveau sont privées d'oxygène du fait d'un blocage des vaisseaux cérébraux (caillot) ou du fait d'une chute de la pression artérielle (hémorragie). Cela entraîne la mort des cellules et provoque les symptômes de troubles cognitifs. Après la maladie d'Alzheimer, la maladie cérébro-vasculaire est la deuxième forme de trouble cognitif la plus répandue, constituant jusqu'à 30 % de tous les cas. Ce groupe comprend plusieurs maladies hétérogènes par leur cause, leur symptomatologie et leur traitement.

Epidémiologie

Les démences vasculaires représentent 15 à 30 % des cas de démence.

Des microhémorragies cérébrales sont présentes dans 23 % des démences. En France, selon les données de l'ALD 1 (accident vasculaire cérébral invalidant), 243 918 personnes sont atteintes d'une démence vasculaire début 2009 avec un âge moyen de survenue à 68 ans

Le CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arterioopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) a une prévalence de 1 à 9 cas /1 000 000 personnes, tandis que l'atrophie de la substance blanche (ex leucoaraïose) est présente chez 95 % des sujets de plus de 60 ans.

La maladie de Binswanger est une forme rare de la maladie cérébro-vasculaire. Elle est causée par une atteinte des vaisseaux sanguins dans les zones profondes de la « matière blanche » du cerveau. L'hypertension artérielle joue un rôle important dans cette maladie.

Principaux signes cliniques

Tous les signes cliniques sont possibles : crises soudaines de rire ou de larmes, perte soudaine de la mémoire, symptômes d'accident vasculaire cérébral (ex. : paralysie de type hémiplegie/ hémiparésie par exemple, troubles du langage et perte de l'acuité visuelle) voire mêmes symptômes que la maladie d'Alzheimer.

Evolution

L'évolution est variable avec des lésions constituées invalidantes définitives malgré la rééducation, des lésions réversibles soit spontanément soit avec la rééducation. Le risque majeur est la récurrence.

Traitement

Le traitement curatif n'existe pas. Il s'agit de traitements préventifs (éviter la récurrence, les complications).

Mécanisme neuropathologique

La neurodégénérescence est secondaire à une hypoxie (faible oxygénation) cérébrale par ischémie (chute du débit sanguin du fait d'un caillot), suite à une compression intracérébrale (hémorragie), par diminution du débit sanguin cérébral (hémorragie).

ALD

Ces maladies sont déclarées dans le cadre de l'ALD 1 : « Accident vasculaire cérébral invalidant »

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 5/5

- épidémiologie : 1
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 1

➤ Encéphalite limbique

Il s'agit d'une affection inflammatoire rare portant théoriquement sur le grand lobe limbique, tantôt limitée à des lésions de l'hippocampe, tantôt comportant des lésions à distance, limbiques ou extra limbiques. Les causes sont variées. Les premières connues ont été des atteintes infectieuses comportant une participation limbique, surtout l'encéphalite herpétique. Le terme d'encéphalite limbique a été proposé pour isoler les encéphalites paranéoplasiques (cancer) parmi les autres encéphalites temporales notamment infectieuses.

Epidémiologie

Dans les formes cancéreuses, la prévalence est inférieure à 1 cas / 10 000 patients ayant un cancer.

Principaux signes cliniques

L'encéphalite limbique se manifeste essentiellement par l'apparition soudaine de troubles de la mémoire à court terme, de désordres cognitifs, de crises épileptiques temporales.

Evolution

L'évolution est intimement liée à l'évolution de la tumeur primitive (cancer), notamment sous traitement anti cancéreux.

Traitement

Le traitement est curatif (chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie... ; antibiothérapie en cas d'infection bactérienne, immunothérapie). Des traitements symptomatiques sont possibles (anti inflammatoires, antipyrétiques...).

Mécanisme neuropathologique

Le mécanisme est inflammatoire du fait de la mobilisation du système immunitaire contre les cellules cancéreuses, mobilisation exacerbée par la sécrétion de substances paranéoplasiques.

ALD

Cette maladie est déclarée sous l'ALD 30 si cancer, sous ALD 15 si démence infectieuse.

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 2/5

- épidémiologie : 0
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 0
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 0
- fardeau : 1

➤ **La maladie de Creutzfeldt-Jakob (et maladies à prions)**

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une forme de maladie neurodégénérative secondaire rare et fatale qui évolue rapidement. Elle est causée par des protéines infectieuses appelées prions.

Les prions sont des protéines qui se retrouvent naturellement dans le cerveau et qui, normalement, sont inoffensives. Toutefois, lorsqu'ils sont déformés, les prions peuvent avoir des effets dévastateurs. Ils peuvent attaquer le cerveau, détruire les cellules et causer des brèches dans les tissus du cerveau (forme spongiforme).

Epidémiologie

La prévalence est de 1 à 2 cas /1 000 000 personnes
Il a été dénombré 25 cas en France en 2011.

Principaux signes cliniques

La personne atteinte peut présenter des sautes d'humeur, des troubles de la mémoire, un manque d'intérêt et un comportement différent du comportement normal, un trouble cognitif qui évolue rapidement, avec perte de la mémoire et des fonctions cognitives, des problèmes d'équilibre dans la démarche, des gestes maladroits, des problèmes de vision, y compris la cécité, des raideurs des membres, des contractions musculaires, des problèmes d'élocution, des problèmes de déglutition, un état de « mutisme akinétique » (la personne peut bouger les yeux et semble alerte, mais elle ne peut ni parler ni se mouvoir volontairement).

Evolution

Le décès survient dans l'année suivant l'apparition des premiers signes cliniques.

Traitement

Il n'existe aucun traitement curatif.

Mécanisme neuropathologique

Pour des raisons encore inconnues, la protéine prion normale dans l'organisme change de configuration tridimensionnelle et se dépose dans le cerveau sous forme pathologique. Ce changement de configuration se transmet de proche en proche aux autres protéines prions (normales) qui adoptent alors la configuration pathologique. Ce dépôt est toxique et provoque une dégénérescence neuronale donnant lieu à des « trous » (forme spongiforme).

ALD

La maladie est déclarée sous l'ALD 15.

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd sur une courte période

Score composite : 3/5

- épidémiologie : 0
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 0
- fardeau : 1

➤ **Hydrocéphalie à pression normale**

Epidémiologie

Incidence : environ 1,8 cas / 100 000 personnes soit une extrapolation à 2,2 personnes par million d'habitants/an

Prévalence spécifique : environ 5 cas pour 1 000 personnes de la population > 65 ans.

Principaux signes cliniques

La clinique retrouve des troubles de l'équilibre et de la marche (apraxie de la marche) se caractérisant par un début de marche qui hésite puis qui devient possible ensuite : « patinage de l'embrayage ». Des troubles sphinctériens entraînent l'apparition de mictions (incontinence urinaire) que le patient ne peut contrôler.

Dans les formes évoluées (rares de nos jours), est retrouvée une démence de type frontal (désintérêt, indifférence affective, ralentissement psychomoteur).

Evolution

Bon pronostic sous traitement et réversibilité des signes cliniques.

Traitement

Traitement : soustraction itérative du liquide céphalo-rachidien (LCR), mise en place d'une dérivation ventriculopéritonéale.

Mécanisme neuropathologique

Diminution de la résorption du liquide céphalorachidien.

ALD

La maladie peut être déclarée sous l'ALD 15.

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : modéré

Score composite : 1/5

- épidémiologie : 0
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 0
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 0
- fardeau : 0

➤ **Sclérose latérale amyotrophique ou SLA, maladie de Charcot, maladie de Lou Gehrig (SLA)**

Epidémiologie

Prévalence : 5-7 cas pour 100 000 personnes en 2008, soit un total extrapolé de 4 200 personnes atteintes de la maladie

Incidence : 2 nouveaux cas pour 100 000 personnes, en 2008.

Principaux signes cliniques

Du fait du début insidieux des symptômes, le diagnostic est souvent retardé, le délai dépassant fréquemment un an après les premiers signes de la maladie. La symptomatologie est marquée par une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature striée des membres, du tronc (y compris les muscles respiratoires) et de l'extrémité céphalique. Il existe des déficits inconstants dans la fluence verbale et le raisonnement. Des formes plus évoluées entraînent des signes ressemblant à ceux d'une démence fronto-pariétale.

Evolution

Dégradation inexorable, aboutissant dans 50 % des cas au décès dans les trois ans après le début de la maladie

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif.

Mécanisme neuropathologique

C'est une maladie neurodégénérative primaire des motoneurones de l'adulte dont la cause n'est pas encore connue.

ALD

La maladie est déclarée sous l'ALD 9 (« Sclérose latérale amyotrophique »).

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : lourd

Score composite : 3/5

- épidémiologie : 0
- signes cliniques : 1
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 0
- fardeau : 1

➤ **Sclérose en plaques (SEP)**

Epidémiologie

Prévalence : 80 000 personnes sont atteintes en France
Incidence : 4 000 nouveaux cas par an en France.

Principaux signes cliniques

Les signes sont très variés et peu spécifiques. Il s'agit de troubles de la motricité avec une fatigabilité anormale à la marche, une atteinte de toute une partie du corps, des réflexes perturbés. Une raideur appelée « spasticité » accompagne généralement ces troubles. Des troubles sensitifs peuvent être retrouvés : fourmillements, démangeaisons, diminution de la sensibilité du toucher, augmentation de la fatigue sous l'effet de la chaleur. Le signe de Lhermitte, qui correspond au déclenchement de décharges électriques dans les membres et le rachis après flexion de la tête, est très évocateur de la maladie. Les troubles de la vision sont caractérisés par une diminution de l'acuité visuelle (névrite optique)...

Près de la moitié des personnes souffrant de SEP sont également touchées par des troubles cognitifs (défaillance de la mémoire à court terme, un traitement moins rapide de l'information, difficulté à rester concentré) mais il ne s'agit à proprement parler de démence.

Evolution

Il existe trois types d'évolution :

- des formes dites rémittentes (évolution par poussées durant quelques semaines ou quelques mois), pendant lesquelles les symptômes vont apparaître puis disparaître en laissant des séquelles d'importance variable. Environ un cinquième des patients présente des formes bénignes, dénuées de traces après quelques poussées ;
- des formes secondairement progressives, où la maladie évolue de façon continue après une période de plusieurs années marquées par des poussées suivies de rémissions. On estime que la moitié des patients développent aujourd'hui cette évolution, après 10 ans en moyenne ;
- des formes d'emblée progressives (15 % environ), où le handicap s'accroît régulièrement dès le départ sans poussée. Ces formes sont plus souvent relevées après 40 ans. Le déficit, qui débute en général aux jambes restreint peu à peu le périmètre de marche, puis peut s'étendre aux bras. Le malade, qui au début pouvait encore marcher avec une canne, va devoir progressivement utiliser un fauteuil roulant.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif.

Mécanisme neuropathologique

C'est une maladie neurodégénérative primaire touchant non pas l'axone mais sa gaine de myéline : démyélinisation des fibres nerveuses du cerveau, de la moelle épinière et du nerf optique.

ALD

La maladie est déclarée sous l'ALD 25 (« Sclérose en plaques »).

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : variable selon l'évolution et dans le temps

Score composite : 2/5

- épidémiologie : 1
- signes cliniques : 0
- absence de traitement curatif : 1
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 0
- fardeau : 0

➤ Démence alcoolique

Il s'agit de l'encéphalopathie de Wernicke associé à un syndrome de Korsakoff.

« La démence alcoolique (DA), en dépit des très nombreux travaux qui lui ont été consacrés, demeure une notion floue dont la réalité même, en temps qu'entité spécifique, demeure l'objet de controverses. » Christian Derouesné (2008)

Epidémiologie

La prévalence varie entre 1 et 28 cas pour 1 000 personnes consommant de l'alcool.

Principaux signes cliniques

L'encéphalopathie de Wernicke est marquée par une ataxie (trouble de l'équilibre), une ophtalmoplégie (paralysie oculomotrice), un nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire), une confusion et une perte sévère de la mémoire à court terme. Il s'agit d'un syndrome neuropsychiatrique aigu habituellement accompagné ou suivi du syndrome de Korsakoff.

Le syndrome de Korsakoff est caractérisé par une atteinte de la mémoire antérograde (perte de la mémoire à court terme), une confusion, une aphonie (mutisme) et une affabulation

Evolution

L'évolution est favorable sous traitement : réversibilité progressive des signes sous traitement vitaminique. En l'absence de traitement l'évolution peut être fatale (coma).

Traitement

Le traitement curatif consiste à supplémenter en vitamine B1.

Mécanisme neuropathologique

C'est une maladie neurodégénérative secondaire à une carence en vitamine B1.

ALD

La maladie peut être déclarée sous l'ALD 15 dans les formes très évoluées.

Impact de la maladie sur la personne et son entourage : variable selon l'évolution

Score composite : 2/5

- épidémiologie : 1
- signes cliniques : 0
- absence de traitement curatif : 0
- évolution sur une longue période (> 7 ans) : 1
- fardeau : 0