



# **RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

---

MARS 2025

## Table des matières

<b>1. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCTION</b>	<b>4</b>
<b>3. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE MALADIE D'ALZHEIMER ET RECOMMANDATIONS NATIONALES</b>	<b>5</b>
<b>4. RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>7</b>
4.1. Quels sont les différents stades de la maladie d'Alzheimer ?	7
4.2. Quelle est la définition du diagnostic précoce ?	9
4.3. Existe-t-il une place pour le dépistage systématique en population générale de la maladie d'Alzheimer au stade précoce ?	9
4.4. Quels sont les enjeux du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer ?	11
4.5. Quelle est la place du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer selon l'âge ?	13
4.6. Qu'est-ce qu'une plainte cognitive suspecte ?	14
4.7. Quels outils utiliser pour repérer un trouble neurocognitif en soin primaire ?	15
4.8. Quels outils numériques sont disponibles pour l'évaluation en soin primaire ?	16
4.9. Quel bilan paraclinique de première intention en soin primaire réaliser chez un patient suspect de trouble neurocognitif ?	17
4.10. Quels patients orienter en consultation Mémoire ?	18
4.11. Comment orienter un patient suspect de trouble neurocognitif ?	19
4.12. Quels sont les différents types de consultation Mémoire ?	20
4.13. Comment évaluer la volonté du patient de connaître le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ?	21
4.14. Quelle est la place de l'évaluation neuropsychologique ?	22
4.15. Quelle est la place de l'orthophoniste dans la démarche diagnostique ?	23
4.16. Quelle est la place de l'infirmière dans la démarche diagnostique ?	24
4.17. Quelles sont les indications à un dosage des biomarqueurs Alzheimer dans le liquide cébrospinal ?	24
4.18. Quels sont les biomarqueurs plasmatiques actuellement disponibles et leurs indications ?	26
4.19. Quel est l'apport de la TEP FDG dans le diagnostic de maladie d'Alzheimer ?	27
4.20. Quelles sont les indications à la TEP-amyloïde et à la TEP-Tau dans le diagnostic ?	28
4.21. Quelles sont les indications à réaliser des analyses génétiques ?	29
4.22. Qui annonce le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce ?	30
4.23. Quelles sont les modalités d'une consultation d'annonce diagnostique de maladie d'Alzheimer selon le stade de la maladie ?	30
4.24. Quelle est la place d'une consultation post-annonce diagnostique ?	32
<b>5. RÉFÉRENCES</b>	<b>33</b>

## 1 | MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL :

**Comité de pilotage :** Julien Dumurgier (Paris), David Wallon (Rouen).

**Rédacteurs coordinateurs :** Bénédicte Défontaines (Paris), Karim Gallouj (Tourcoing), Béatrice Garcin (Bobigny), Antoine Garnier-Crussard (Lyon), Julien Lagarde (Paris), Jean-Marc Pauly (Rodemack), Adeline Rollin (Lille), Isabelle Rouch-Leroy (Saint-Etienne), Marie Sarazin (Paris), Marc Verny (Paris).

**Lecteurs experts :** Stéphanie Bombois (Paris), Vincent Bultingaire (Dignes les Bains), Leslie Cartz-Piver (Limoges), Matthieu Ceccaldi (Marseille), Julien Delrieu (Toulouse) Jean-Michel Dorey (Lyon), Eric Dumas (Périgueux), Virginie Goutte (Saint-Cloud), Thibaud Lebouvier (Lille), Philippe Marissal (Champagne-en-Valromey), Céline Petitgas (Paris), Maria Soto-Martin (Toulouse), Valérie Tcherniack (Marseille), Mélissa Tholomier (Arceuil).

## 2 | INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) représente la cause la plus fréquente de déclin cognitif, affectant autour d'un million de personnes en France, soit environ 5% des personnes âgées de plus de 60 ans.<sup>1</sup> Du fait du vieillissement de la population, le nombre de patients atteints de cette maladie devrait largement s'accroître au cours des prochaines décennies.<sup>2</sup> Le retentissement individuel, familial et sociétal de cette maladie est majeur, la maladie d'Alzheimer représentant la première cause de perte d'autonomie de la personne âgée et d'entrée en institution.<sup>3</sup> Le substrat neuropathologique de la maladie d'Alzheimer est identifié comme étant l'accumulation progressive de deux protéines dans le cerveau : le peptide bêta-amyloïde (A $\beta$ ), sous forme de plaques amyloïdes parenchymateuses extra-cellulaires et la protéine tau anormalement phosphorylée, sous forme de dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales, accompagnée d'une perte synaptique, d'une mort neuronale et d'une gliose.<sup>4</sup> Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a longtemps reposé sur des critères cliniques faiblement spécifiques et des arguments négatifs (i.e. absence d'autre explication au trouble neurocognitif).<sup>5</sup> Les séries neuropathologiques ont montré une faible spécificité des critères purement cliniques, associés à environ 30 % de faux positifs,<sup>6</sup> du fait de nombreuses autres étiologies responsables d'un tableau clinique similaire (par exemple: troubles cognitifs vasculaires, maladie à corps de Lewy, dégénérescence lobaire fronto-temporale, troubles psychiatriques).

Les deux dernières décennies ont été marquées par le développement de biomarqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer i) via le dosage biochimique du peptide bêta-amyloïde, de la protéine tau totale et phosphorylée dans le liquide cébrospinal (LCS) des patients, et ii) via l'imagerie en médecine nucléaire (TEP-scan) par l'utilisation de radioligands fixant les plaques amyloïdes ou les protéines tau (actuellement uniquement en recherche pour cette dernière). L'utilisation de ces biomarqueurs a permis d'augmenter la spécificité du diagnostic de maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire de relier les signes cliniques cognitifs observés à la neuropathologie caractéristique de la maladie d'Alzheimer,<sup>7</sup> et a ainsi ouvert la voie à un diagnostic « pré-démontiel » ou prodromique de la maladie d'Alzheimer, c'est à dire au stade de trouble cognitif mineur (ou léger) défini par un déclin cognitif objectif en l'absence de retentissement sur la vie quotidienne.<sup>8</sup> Parallèlement, la capacité à diagnostiquer les autres pathologies neurocognitives, comme la maladie à corps de Lewy<sup>9</sup> ou la dégénérescence fronto-temporale,<sup>10</sup> a elle aussi progressé, contribuant indirectement à améliorer la précision diagnostique de la maladie d'Alzheimer.

En dépit de sa fréquence dans la population générale, le diagnostic de maladie d'Alzheimer reste complexe ; il est ainsi estimé qu'au moins la moitié des patients concernés ne sont pas diagnostiqués.<sup>11</sup> Plusieurs raisons participent à la difficulté du diagnostic de maladie d'Alzheimer : il s'agit d'une maladie chronique et progressive s'installant sur une dizaine d'années, dont les conséquences sur les fonctions cognitives et sur le fonctionnement quotidien peuvent varier en fonction du niveau d'étude, de la perception par l'entourage du patient, de ses comorbidités, ou de la forme d'expression clinique de la maladie. La persistance de croyances erronées et de représentations altérées autour du vieillissement aboutit aussi souvent à considérer comme vieillissement normal un trouble neurocognitif pathologique pouvant altérer les activités de la vie courante. De plus, l'efficacité limitée des traitements médicamenteux symptomatiques disponibles, ainsi que leur déremboursement en 2018, ont été peu propices à optimiser l'articulation entre repérage des patients en soins primaires et soins spécialisés de consultation Mémoire.

L'année 2023 a été marquée par la publication de 2 études de phase 3 montrant un bénéfice potentiel d'immunothérapies ciblant le peptide bêta-amyloïde et destinées aux patients aux phases précoces de la maladie d'Alzheimer.<sup>12,13</sup> Dans ce contexte, la Fédération des Centres Mémoire (FCM) a mandaté un groupe de travail constitué de représentants de différentes consultations Mémoire (neurologues et gériatres, exerçant en CMRR, en consultation Mémoire de territoire et de proximité ainsi que consultation libérale) mais aussi de représentants de médecine générale

issus du Collège de Médecine Générale, afin de proposer des recommandations actualisées pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, prenant en compte les avancées diagnostiques de ces dernières années. Pour y parvenir, ce groupe de travail a appliqué la méthodologie de Recommandations pour la pratique clinique proposée par la Haute Autorité de Santé.<sup>14</sup> En résumé, dans un premier temps, le groupe de travail a d'abord fait émerger puis a sélectionné par consensus les différentes questions traitées dans ce document. Les différentes questions ont ensuite été travaillées en sous-groupe puis traitées et discutées de manière collégiale par l'ensemble du groupe de travail au cours de réunions mensuelles. Chaque question fait apparaître si nécessaire les données principales de la littérature, avant de proposer les recommandations du groupe de travail, issues du travail de bibliographie et établies par consensus entre les différents participants. Enfin, le document initialement proposé par le groupe de travail a été révisé par 9 relecteurs externes. Certains champs traités par ces recommandations sont susceptibles d'évoluer rapidement, comme par exemple le domaine des marqueurs plasmatiques de la maladie d'Alzheimer. Pour cette raison, la FCM a souhaité que ces recommandations soient réactualisées périodiquement, en suivant l'évolution des connaissances. La version actuelle à jour est donc celle qui est téléchargeable sur le site [www.centres-memoire.fr](http://www.centres-memoire.fr).

### 3 | CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE MALADIE D'ALZHEIMER ET RECOMMANDATIONS NATIONALES

À ce jour il existe plusieurs propositions de critères utilisés pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer.

#### Critères NIA-AA de 2011<sup>5,15</sup>

Publiés en 2011, ces critères diagnostiques issus d'un groupe de travail provenant du *National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association* (NIA-AA) sont proposés pour le soin courant.<sup>5</sup> Selon ces critères, le diagnostic de maladie d'Alzheimer peut être porté au stade de troubles neurocognitifs majeurs<sup>5</sup> et de troubles neurocognitifs mineurs<sup>15</sup> de façon probabiliste (probable/possible), et toujours principalement selon des critères cliniques. Ces critères diagnostiques distinguent la forme amnésique, la plus fréquente et typique, des présentations non-mnésiques : langagière, visuo-spatiale, et dysexécutive. Les biomarqueurs biologiques et d'imagerie sont proposés en qualité de marqueurs complémentaires pour le diagnostic mais le recours à ceux-ci n'est pas obligatoire.

#### Critères « ATN » de 2018<sup>16</sup>

Le NIA-AA a proposé en 2018 de nouveaux critères applicables en recherche, proposant une approche purement biologique de la définition de la maladie d'Alzheimer, à partir du statut de biomarqueurs de la pathologie bêta-amyloïde (A), de la protéine tau phosphorylée (T), et des marqueurs de neurodégénérescence (N). Selon cette classification, le diagnostic de maladie d'Alzheimer peut se faire au stade de troubles neurocognitifs majeurs, mineurs (maladie d'Alzheimer prodromale), ou au stade asymptomatique (maladie d'Alzheimer préclinique).

#### Critères IWG-2 2021<sup>17</sup>

Il s'agit de critères diagnostiques issus d'un autre groupe de travail international, publiés en 2021. Selon ces critères, la maladie d'Alzheimer se définit comme une entité clinico-biologique, requérant à la fois une atteinte clinique cognitive compatible avec une maladie d'Alzheimer, et la positivité des biomarqueurs bêta-amyloïde et de la protéine tau. Ces critères distinguent également les présentations cliniques communes (présentation amnésique, aphasia logopénique, atrophie corticale postérieure), et non communes (forme dysexécutive ou comportementale, syndrome cortico-basal, aphasia sémantique ou non-fluente).

## Critères révisés de l'*Alzheimer's Association Workgroup* de 2024 <sup>18</sup>

En juin 2024, les critères diagnostiques proposés par l'*Alzheimer's Association* ont été mis à jour en définissant la maladie d'Alzheimer comme un processus biologique reflétant les changements neuropathologiques observés dans la maladie, dès le stade asymptomatique. La progression de la charge neuropathologique lésionnelle conduit à l'apparition ultérieure et à la progression des symptômes cliniques. Le groupe définit des biomarqueurs centraux qui se rattachent soit au peptide bêta-amyloïde, soit à la tauopathie de la maladie d'Alzheimer reflétant de manière générale la présence des lésions neuropathologiques. Un résultat anormal de ces biomarqueurs suffit à établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer et à éclairer la prise de décision clinique tout au long du continuum de la maladie. D'autres biomarqueurs peuvent fournir des informations pronostiques, le stade évolutif de la maladie, ou renseigner sur d'éventuelles co-pathologies. Les auteurs proposent une classification en différents stades cliniques et biologiques permettant de mieux refléter l'hétérogénéité de la maladie en prenant en compte les différences interindividuelles.

## Actualisation des critères IWG 2024 <sup>19</sup>

En novembre 2024, le groupe de travail international IWG a proposé une actualisation de ses recommandations, en réaffirmant le diagnostic de maladie d'Alzheimer comme entité clinico-biologique, définie à la fois par la positivité de biomarqueurs de pathologie de la maladie d'Alzheimer (liquide cérébrospinal ou imagerie nucléaire), et la présence de symptômes cliniques compatibles avec la maladie, communs (syndrome amnésique, aphasie logopénique, atrophie corticale postérieure) ou non communs (syndrome cortico-basal, forme dysexécutive ou comportementale), que ce soit au stade de trouble neurocognitif mineur ou majeur. Dans cette actualisation des critères, les personnes avec une cognition normale et avec la présence de biomarqueurs positifs sont qualifiées comme à risque d'évoluer vers une maladie d'Alzheimer.

En France, à ce jour nous disposons des recommandations nationales suivantes :

## Recommandations HAS 2011 <sup>20</sup>

La Haute Autorité de Santé a publié en 2011 des recommandations intitulées « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge ». Ces recommandations préconisent notamment la prise en soin pour un diagnostic précoce chez les personnes avec une plainte cognitive ou pour lesquelles l'entourage a noté une aggravation des troubles cognitifs.

## Stratégie nationale de diagnostic 2018 <sup>21</sup>

Une approche commune issue d'un groupe de travail du Collège de Médecine Générale et de spécialistes des troubles neurocognitifs a été publiée en 2018. Ces recommandations détaillent l'articulation entre le repérage en soin primaire des patients avec pathologie cognitive et leur orientation vers les consultations Mémoire pour la réalisation d'un bilan étiologique.

## Recommandation HAS 2018 <sup>22</sup>

La Haute Autorité de Santé a publié en 2018 un guide du « parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée ». Dans ces recommandations sont détaillés le repérage des premiers signes d'un trouble neurocognitif en médecine générale, et les modalités d'établissement d'un diagnostic étiologique.

## 4 | RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

### 4.1. Quels sont les différents stades de la maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une évolution chronique et insidieuse pouvant s'étendre sur plusieurs décennies, avec un continuum clinique allant d'un tableau totalement asymptomatique, caractérisé par le début de modifications biochimiques et cellulaires dans le cerveau, à un tableau de trouble neurocognitif majeur sévère avec une perte d'autonomie marquée pour l'ensemble des activités de la vie quotidienne.

La maladie d'Alzheimer clinique a longtemps été caractérisée par la présence d'un déclin cognitif entraînant un retentissement sur les activités de la vie quotidienne (trouble neurocognitif majeur ou syndrome démentiel).<sup>5,23</sup> Le développement croissant des biomarqueurs spécifiques de la neuropathologie a permis progressivement de caractériser la phase pré-démentielle de la maladie,<sup>16</sup> qui a pu être désignée par de multiples appellations : notamment maladie d'Alzheimer prodromique, trouble cognitif léger (ou MCI pour Mild Cognitive Impairment), et plus récemment trouble neurocognitif mineur.

Plusieurs échelles cognitives peuvent aider à quantifier le niveau de sévérité de l'atteinte cognitive chez un patient diagnostiqué avec une maladie d'Alzheimer. Parmi elle, le score MMSE (Mini-Mental State Examination) est couramment utilisé en pratique clinique pour le suivi des patients. La classification suivante a pu être proposée :<sup>24</sup>

- $\geq 26$  : préservation de l'efficacité cognitive globale (sans toutefois éliminer un trouble neurocognitif)
- 21 à 25 : atteinte légère
- 14 à 20 : atteinte modérée
- 11 à 13 : atteinte modérément sévère
- $\leq 10$  : atteinte sévère
- $\leq 3$  : atteinte très sévère

Néanmoins, l'interprétation du score MMSE doit être prudente, car étant notamment influencée par le niveau socio-culturel, l'âge et le type d'atteinte cognitive. Par exemple, une atteinte langagière peut fortement pénaliser la réalisation du score MMSE et de biaiser le score obtenu, sans corrélation avec le degré de perte d'autonomie de la personne, alors qu'à l'inverse, une atteinte essentiellement dysexécutive peut pénaliser fortement l'autonomie avec un score MMSE restant élevé.

L'échelle CDR (Clinical Dementia Rating Scale)<sup>25</sup> est une échelle numérique permettant de quantifier la sévérité de la maladie d'Alzheimer à partir d'un entretien structuré évaluant 6 domaines cognitifs et fonctionnels. La passation de l'échelle CDR requiert la présence d'un informant fiable. L'échelle CDR permet de calculer un score global selon une classification en 5 stades des troubles neurocognitifs :

- CDR 0 : absence de trouble
- CDR 0,5 : trouble neurocognitif mineur
- CDR 1 : trouble neurocognitif majeur à un stade léger
- CDR 2 : trouble neurocognitif majeur à un stade modéré
- CDR 3 : trouble neurocognitif majeur à un stade sévère

L'échelle CDR reste peu utilisée en pratique clinique notamment en raison de sa durée de passation longue et de la nécessité de la présence d'un accompagnant, mais elle est couramment utilisée comme mesure d'efficacité dans les essais cliniques interventionnels de la maladie d'Alzheimer.

L'échelle globale de détérioration cognitive de Reisberg<sup>26</sup> permet une classification de sévérité croissante allant de 1 à 7 pour définir le niveau de sévérité d'un trouble neurocognitif. Toutefois, la FCM a souligné dans un précédent travail que cette classification était peu utile en pratique courante, notamment du fait de son ancienneté et de son manque d'étalonnage psychométrique.<sup>27</sup>

## Recommandations du groupe de travail

Le groupe de travail propose d'utiliser les stades cliniques symptomatiques tels que définis récemment par l'*Alzheimer Association Working Group* :<sup>18</sup>

### • Troubles neurocognitifs mineurs liés à une maladie d'Alzheimer :

- Performances cognitives altérées/anormales sur la base de tests cognitifs objectifs et normés.
- Preuve de déclin par rapport au niveau de base, documenté par l'interrogatoire de la personne ou de l'informant (par exemple, le partenaire) ou par un changement dans les tests cognitifs longitudinaux ou les évaluations comportementales.
- Capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne de manière indépendante, mais les difficultés cognitives peuvent avoir un impact fonctionnel détectable sur les activités complexes de la vie quotidienne, c'est-à-dire qu'elles peuvent prendre plus de temps ou être moins efficaces, tout en restant tout de même accomplies, selon les déclarations du patient et/ou corroborées par l'informant.

### • Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle légère (stade léger) :

- Déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle légère dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) instrumentales (préparation des repas, tâches ménagères, utilisation des moyens de transport, gestion administrative/des finances, gestion des traitements médicamenteux...) et indépendance dans les AVQ de base (toilette, habillage, transferts, prise des repas préparés).

### • Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle modérée (stade modéré) :

- Déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle modérée dans les AVQ de base nécessitant une assistance.

### • Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle sévère (stade sévère) :

- Déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle sévère avec dépendance pour les AVQ de base.



Le groupe de travail rappelle toutefois que :

- L'évaluation du stade clinique évolutif peut être complexe dans les stades débutants de la maladie et nécessite l'expertise de médecins formés à la consultation Mémoire.
- Certaines situations cliniques peuvent amener à une surestimation du déficit cognitif en cas d'atteinte langagière au premier plan par exemple, ou une sous-estimation du déficit cognitif en cas d'atteinte dysexécutive au premier plan.
- En pratique clinique courante, les stades évolutifs de la maladie peuvent être appréciés par l'interrogatoire détaillé en évaluant le retentissement sur l'autonomie dans la vie quotidienne (activités de la vie quotidienne, activités instrumentales), la dépendance aux aides ou la notion de modifications comportementales.
- L'interrogatoire d'un informant familial proche et passant au moins plusieurs heures par semaine aux côtés du patient, apparaît particulièrement important pour apprécier le stade évolutif de la maladie.
- Dans un contexte de recherche clinique, la passation de l'échelle CDR permet une évaluation plus fine du stade évolutif de la maladie d'Alzheimer.

## 4.2. Quelle est la définition du diagnostic précoce ?

En 2007, le groupe de travail *International Working Group (IWG)* sur les critères de recherche pour la maladie d'Alzheimer a introduit un nouveau cadre conceptuel définissant la maladie d'Alzheimer « pré-démontielle » ou prodromique,<sup>28</sup> en la considérant comme une entité clinico-biologique caractérisée par :

- Un phénotype clinique bien défini constitué d'une plainte cognitive associée à un déficit dans un ou plusieurs domaines cognitifs, le plus souvent la mémoire, un maintien de l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne, (excepté une possible gêne légère pour réaliser des actes complexes), l'absence d'altération significative sociale, occupationnelle ou professionnelle.
- Des biomarqueurs de pathologie (bêta-amyloïde et tau) évocateurs de la MA.

Le groupe *IWG* a émis en 2021 des recommandations sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer y compris au stade précoce<sup>17</sup> : « Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est clinico-biologique. Il nécessite la présence d'un phénotype clinique spécifique de la maladie d'Alzheimer (phénotype positif) et de biomarqueurs de la pathologie de la maladie d'Alzheimer (amyloïde positif et tau positif). »

Le *National Institute on Aging* aux États-Unis et l'*Alzheimer's Association* ont de leur côté proposé en 2018, une définition purement biologique de la maladie d'Alzheimer, destinée à la recherche : la classification ATN (pour Amyloid  $\beta$ , Tau, Neurodegeneration) indépendamment du phénotype des troubles cognitifs associés.<sup>16</sup> Cette proposition reste discutée dans une démarche de diagnostic clinique en soins courants étant donné l'incertitude sur la survenue effective de symptômes cognitifs à courte ou moyenne échéance chez des individus asymptomatiques.<sup>17, 29</sup>

## Recommandations du groupe de travail

Dans la lignée des critères *IWG*, le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade précoce est un diagnostic clinico-biologique, nécessitant à la fois la mise en évidence de performances cognitives anormales lors d'un bilan neuropsychologique et la positivité de biomarqueurs objectivant à la fois une anomalie du peptide bêta-amyloïde (diminution du peptide A $\beta$ 42 ou du ratio A $\beta$ 42/40 dans le LCS ou TEP amyloïde positif) et de la protéine tau phosphorylée (augmentation de la protéine tau phosphorylée dans le LCS ou TEP-Tau anormal).

- L'évaluation neuropsychologique est nécessaire pour porter le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade précoce.
- Le diagnostic à un stade précoce nécessite l'expertise d'un médecin formé à la consultation Mémoire, après intégration de l'ensemble des données cliniques et paracliniques.
- L'atteinte de la mémoire épisodique verbale est évocatrice du diagnostic mais d'autres formes cognitives sont possibles : notamment visuelles, langagières, ou dysexécutives/comportementales.
- Le diagnostic de maladie d'Alzheimer est dit précoce lorsqu'il est porté soit au stade de trouble neurocognitif mineur, soit au stade léger de trouble neurocognitif majeur.
- La plainte cognitive isolée sans élément évocateur sur le bilan neuropsychologique ne permet pas le diagnostic précoce de maladie d'Alzheimer.
- Le diagnostic de trouble neurocognitif mineur repose sur la présence d'une plainte cognitive du patient ou de son entourage, de la mise en évidence d'une performance anormale lors de l'évaluation cognitive, et de l'absence de retentissement sur la vie quotidienne, notamment pour les activités instrumentales. Le patient est capable de planifier des trajets et d'organiser sa gestion administrative. A ce stade l'efficacité cognitive globale est préservée, avec typiquement un score MMSE supérieure ou égal à 27/30 et une échelle CDR global (clinical dementia rating scale) à 0.5, ces examens étant à interpréter en fonction du contexte socio-culturel du patient.
- Le diagnostic de trouble neurocognitif majeur à un stade léger est porté devant un retentissement débutant sur la vie quotidienne. Les activités élémentaires de la vie quotidienne sont respectées (notamment toilette, habillage, prise de repas). Le retentissement sur la vie quotidienne est limité aux activités instrumentales complexes, comme la gestion des tâches administratives ou la planification d'un trajet inhabituel, pour lesquelles le patient doit être aidé. À ce stade, le score MMSE est typiquement entre 21 et 26, le score CDR est à 1, à interpréter en fonction du niveau socio-culturel du patient.
- Le recours aux biomarqueurs de pathologie de la maladie d'Alzheimer est recommandé en l'absence de contre-indication pour le diagnostic précoce de maladie d'Alzheimer, les symptômes cliniques ayant une spécificité imparfaite pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer neuropathologique. La ponction lombaire permet d'évaluer à la fois le peptide bêta-amyloïde (A $\beta$ 42, ratio amyloïde 40/42) et la protéine tau (tau phosphorylé). En cas de contre-indication ou d'impossibilité de réaliser la ponction lombaire, une TEP amyloïde peut être proposée.
- En l'absence de possibilité d'analyse des biomarqueurs, le suivi évolutif et l'absence de mise en évidence d'un diagnostic différentiel permettront d'étayer le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

### 4.3. Existe-t-il une place pour le dépistage systématique en population générale de la maladie d'Alzheimer au stade précoce ?

Le dépistage systématique de la maladie d'Alzheimer fait référence à la mise en place systématique en population d'un repérage basé sur la clinique ou les biomarqueurs de la maladie en population chez des personnes asymptomatiques, en se basant par exemple uniquement sur des critères d'âge.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2011 sur la prise en soin et le diagnostic de la maladie d'Alzheimer préconisent : « 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 ».<sup>20</sup>

Concernant les stades précliniques, les études longitudinales INSIGHT30 et AIBL31 ont montré que respectivement 81 à 83 % des sujets sans déficit cognitif et avec une TEP amyloïde positive n'ont pas présenté d'altération de leur fonctionnement cognitif ou comportemental sur un suivi de 5 et 6 ans. Ces études suggèrent qu'il peut exister une absence de corrélation anatomoclinique au stade précoce de la MA.

#### Recommandations du groupe de travail

- Dans l'état actuel des connaissances, le dépistage systématique en population générale de la maladie d'Alzheimer n'est pas indiqué. En revanche, ces recommandations pourraient évoluer dans le futur si des thérapeutiques préventives efficaces venaient à être disponibles.
- En l'absence d'anomalie objective au bilan neuropsychologique, il n'y a pas lieu de demander d'analyse des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer, à l'exception de protocoles de recherche.

### 4.4. Quels sont les enjeux du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer ?

Le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer est associé à un certain nombre d'enjeux importants mais se heurte à certaines difficultés. Il peut permettre de proposer une prise en soin adaptée plus rapide aux patients, comme instaurer une remédiation cognitive, proposer un programme d'éducation thérapeutique, éviter les facteurs d'aggravation iatrogènes, répondre aux interrogations des patients et aidants. Un diagnostic précoce permet de replacer le patient au centre de la démarche de prise en soin, en le considérant comme acteur entier de sa prise en soin. Les patients et leur entourage peuvent ainsi prendre des décisions éclairées concernant leur avenir et organiser leur vie en conséquence. La stratégie diagnostique quel que soit le stade, contribue à limiter les erreurs diagnostiques et à distinguer la maladie d'Alzheimer d'autres formes de pathologies neurodégénératives avec une évolution et parfois une thérapeutique distinctes. Il peut offrir également la possibilité de participer à des protocoles de recherche thérapeutiques. Les aidants bénéficient de réponses à certaines questions, leur permettant de mieux comprendre et anticiper l'évolution de la maladie. La place de la formation des aidants naturels à la compréhension des différents symptômes de la maladie et au savoir-faire et être, dès les stades précoces, est primordiale pour prévenir les complications de la maladie telles que les symptômes psychologiques et du comportement. Enfin, l'arrivée de nouveaux traitements dit « étiologiques » de la maladie, ciblant les phases précoces de la maladie d'Alzheimer, apparaît comme un espoir thérapeutique impliquant néanmoins de disposer d'un diagnostic à un stade précoce.

Les risques rapportés à l'annonce du diagnostic précoce concernent l'impact psychologique négatif avec un syndrome dépressif réactionnel, la stigmatisation, le manque de capacité de suivi et d'accompagnement post-annonce ou le risque d'erreur diagnostique.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer apparaît souvent retardé en raison de multiples facteurs, comme le manque de sensibilisation et de formation des professionnels de santé, ainsi que les difficultés liées à la reconnaissance des premiers symptômes par les patients et leur entourage.

Environ 70 millions de personnes dans le monde vivent actuellement avec un trouble neurocognitif mineur lié à la maladie d'Alzheimer.<sup>32</sup> Cependant, ce nombre pourrait être considérablement sous-estimé en raison du manque de repérage des troubles cognitifs et de la sous-déclaration des cas.

### Recommandations du groupe de travail

Le groupe de travail considère les éléments suivants comme déterminants pour contribuer à la mise en place d'un diagnostic précoce :

- Les médecins généralistes sont confrontés à des difficultés dans le diagnostic précoce en raison de la complexité des symptômes initiaux de la maladie d'Alzheimer et du manque d'outils de repérage efficaces en médecine de premier recours. Cette situation est souvent exacerbée par le manque de formation spécifique et de ressources disponibles pour évaluer et suivre les patients présentant des signes précoces de déclin cognitif.
- Les contraintes structurelles, telles que le manque d'accès à des outils de diagnostic précis et de spécialistes formés, ainsi que les lacunes dans les systèmes de santé pour le dépistage et la prise en soin des troubles cognitifs, contribuent également au retard dans le diagnostic précoce.<sup>33</sup> L'amélioration de l'accessibilité aux tests de repérage, la formation continue des professionnels de la santé et le renforcement des réseaux de soins coordonnés sont nécessaires pour surmonter ces obstacles.
- La stigmatisation associée aux troubles cognitifs, incluant la maladie d'Alzheimer, constitue un obstacle important au diagnostic précoce.<sup>34</sup> Les patients et leur famille peuvent être réticents à rechercher un diagnostic en raison de la peur de la discrimination et du jugement social ou sociétal. En normalisant les discussions sur la santé cognitive et en informant les professionnels de santé et le grand public sur les premiers signes de la maladie, il est possible de réduire les barrières à un diagnostic précoce et à une prise en soin appropriée.
- Malgré ces défis, un diagnostic précoce offre des avantages significatifs pour les patients et leurs familles.<sup>35</sup> Il permet un accès précoce à des interventions médicales et psychosociales adaptées, telles que des traitements pharmacologiques et des programmes de soutien, ce qui peut améliorer la qualité de vie et ralentir la progression de la maladie dès le stade précoce.
- Enfin, un diagnostic précoce permet de planifier les soins à long terme, d'allouer les ressources de manière proactive et de mieux anticiper les besoins futurs en matière de soins de santé et de soutien communautaire.<sup>36</sup>

#### 4.5. Quelle est la place du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer selon l'âge ?

L'âge chronologique ne devrait pas modifier par lui-même la place du diagnostic précoce de la MA. Nous soulignons cependant des spécificités du diagnostic de maladie d'Alzheimer dans les populations particulières que sont les patients jeunes (typiquement < 65 ans), et les patients âgés voire très âgés.

Les présentations cliniques plus fréquemment non amnésiques dans la Maladie d'Alzheimer jeune (syndrome bipariétal, aphasia progressive, atrophie corticale postérieure, symptômes inauguraux d'allure psychiatriques)<sup>37, 38</sup> causent souvent un retard diagnostic, conduisant à une errance du patient et de son aidant et au fait que beaucoup d'entre eux ne peuvent participer à des protocoles de recherche thérapeutiques au moment où le diagnostic est finalement posé.

Avec l'avancée en âge, les cofacteurs (co-lésions cérébrales neurodégénératives, comorbidités vasculaires cérébrales, comorbidités systémiques organiques et psychiatriques, polymédication) participent aux phénotypes cliniques et rendent le diagnostic de précision plus complexe.<sup>39, 40</sup>

De même, la présence de ces cofacteurs aggrave souvent le pronostic cognitif et fonctionnel. Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer apparaît comme une maladie chronique lentement évolutive, et en raison de longues phases précliniques de la maladie,<sup>41, 42</sup> plus l'âge avance plus le risque compétitif de décéder ou de perdre son indépendance du fait d'un autre facteur que la maladie d'Alzheimer augmente.

Au-delà de la MA, la lenteur d'évolution est particulièrement notable pour certains diagnostics différentiels de maladies neurodégénératives avec syndrome amnésique, comme l'encéphalopathie limbique à TDP-43 liée à l'âge (LATE), dont l'évolution cognitive est habituellement plus lente que la MA.<sup>43</sup> Pour autant, l'existence d'une maladie neuro-évolutive même à un stade peu évolué comme celui de trouble neurocognitif mineur peut être à l'origine d'une fragilisation avec un risque franc de « décompensation » prenant le masque d'une confusion à l'occasion d'un événement intercurrent, comme une pathologie infectieuse ou une intervention chirurgicale. Le risque est alors celui d'une évolution défavorable avec absence de retour à l'état antérieur. Cet aspect doit être pris en compte aussi bien dans une perspective de prévention qu'à visée pronostique.

Enfin, en considérant un avenir proche, si l'âge chronologique per se n'est pas une contre-indication aux immunothérapies anti-amyloïdes, l'âge est un facteur de risque de nombreuses affections qui constitueront des contre-indications à ces thérapeutiques ; la possibilité ou non de prescription de thérapies spécifiques doit être questionnée pour chaque individu, dès la réflexion sur le parcours diagnostique.

#### Recommandations du groupe de travail

- Quel que soit l'âge du patient, il est nécessaire de préciser au mieux quelles sont ses attentes, ses éventuelles inquiétudes, et son désir d'établir un diagnostic. Il sera important de faire la part des choses entre le souhait du patient et celui de son entourage.
- Chez les patients jeunes, devant le retentissement majeur de leurs troubles sur le plan professionnel et familial, l'attente d'une explication à leurs difficultés et d'un diagnostic précis est souvent forte. Pour y répondre, il est nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé (ainsi que le grand public) aux particularités cliniques des formes jeunes de maladie d'Alzheimer afin d'en permettre le diagnostic le plus précocement possible. Cela passe notamment par une articulation renforcée avec la médecine du travail chez ces patients, dont les troubles sont fréquemment d'abord ressentis dans le cadre professionnel.

- Chez les patients très âgés, poser un diagnostic à un stade précoce, même s'il ne repose que sur des critères cliniques et de neuroimagerie, est nécessaire afin de pouvoir anticiper les complications majeures de la maladie, qui sont particulièrement fréquentes dans cette population et qui vont aggraver le pronostic : perte de poids et malnutrition, troubles de l'équilibre et chutes, symptômes psycho-comportementaux et perte de la mobilité.
- L'âge jeune ou très avancé des patients apporte un degré de complexité supplémentaire au diagnostic étiologique et sur le plan pronostique. La maladie d'Alzheimer du sujet jeune pose notamment la problématique du retard diagnostique fréquent chez ces patients. À l'inverse, bien que l'avancée en âge ne puisse justifier en soi d'une limite au diagnostic de la MA, elle doit inviter à questionner individuellement la balance bénéfico-risque des investigations complémentaires complexes, questionner la perspective du diagnostic dans le contexte et les attentes du patient, et enfin insister tout particulièrement sur la décision médicale partagée.

#### 4.6. Qu'est-ce qu'une plainte cognitive suspecte ?

Une plainte cognitive est considérée comme suspecte lorsqu'elle présente certaines caractéristiques pouvant indiquer un trouble neurocognitif mineur ou majeur, notamment : lorsqu'elle est corroborée par l'entourage ; associe des troubles dans plusieurs modalités cognitives ou comportementales ; ou est associée à un retentissement fonctionnel. L'aggravation de la plainte sur plusieurs mois ou années est un élément important supplémentaire à considérer. Une plainte cognitive suspecte nécessite alors une évaluation objective plus ou moins approfondie en fonction du contexte, afin d'identifier une éventuelle cause neurodégénérative.

#### Recommandations du groupe de travail

Il est recommandé de prendre en compte toute plainte, gêne ou modification cognitive et d'objectiver un éventuel déficit cognitif en considérant l'âge, le sexe, le niveau socioculturel du patient. De la même façon, si des modifications cognitives sont repérées par l'entourage, une éventuelle anosognosie du patient est à évoquer et justifie une évaluation cognitive.

Il peut s'agir d'une plainte isolée (touchant un seul domaine cognitif ou comportemental) mais qui persiste dans le temps ou associée à d'autres symptômes (plusieurs domaines cognitifs, troubles psycho-comportementaux, troubles somatiques) ou dont les conséquences retentissent sur l'autonomie de la personne.

L'utilisation de questionnaires validés courts peuvent aider à évaluer la plainte cognitive, comme le questionnaire de plainte cognitive (QPC)<sup>44</sup> ou le questionnaire AD8.<sup>45</sup>

La plainte peut concerner :

- La mémoire (oublis d'évènements de vie récents/d'actualités récentes, oublis de choses importantes prévues, tendance à la répétition, égarement d'objets, difficultés pour suivre un livre/une émission, difficultés pour apprendre de nouvelles informations).
- L'orientation temporelle (date, difficultés à situer les événements dans le temps) ou spatiale (difficulté pour se repérer dans des lieux familiers).

- Le langage (manque du mot, paraphasies – emploi d'un mot pour un autre –, troubles de la syntaxe, troubles de l'articulation, de la fluence, troubles de la compréhension orale ou écrite, dysorthographe ou une agraphie).
- Les fonctions exécutives ou attentionnelles (difficultés pour planifier ou prévoir une activité à l'avance, pour organiser des activités inhabituelles, pour initier des activités coutumières, troubles du jugement, difficultés dans la résolution de problèmes, difficultés de concentration sur une activité en cours, distractibilité).
- Le calcul (difficultés pour rendre la monnaie, faire les comptes).
- Les praxies (maladresse gestuelle, difficultés pour utiliser des objets, pour s'habiller, descendre les escaliers, monter dans une voiture).
- Les gnosies (confondre des objets entre eux, difficultés pour reconnaître des visages de personnes proches ou célèbres).
- La vision (difficultés pour lire, apprécier les distances, ne pas voir des obstacles/des objets devant soi).
- La cognition sociale (moins d'affects vis-à-vis d'événements importants négatifs ou positifs, perte d'empathie, négligence de son apparence ou de son hygiène, difficultés pour respecter les règles du vivre ensemble, faire preuve de moins de retenue à interagir avec quelqu'un ou à tenir certains propos).
- Le comportement aussi bien apathique ou apragmatique qu'à l'inverse inadapté socialement, désinhibé, persévérant ou irritable.

Elle peut être associée à d'autres symptômes notamment des troubles du sommeil, alimentaires, psycho-comportementaux, psychotiques (ex. hallucinations), troubles neurovégétatifs, fluctuations ou symptômes moteurs (chutes, troubles de l'équilibre, de la marche, lenteur gestuelle, mouvements anormaux).

#### 4.7. Quels outils utiliser pour repérer un trouble neurocognitif en soin primaire ?

L'identification et le repérage d'un trouble cognitif sont fréquemment réalisés en médecine générale pour plusieurs raisons. Le suivi de proximité de l'état de santé est une mission inhérente à la pratique de la médecine générale. Il est donc fréquent que le médecin traitant soit le premier interrogé par un patient ou son entourage à propos de troubles cognitifs. La relation de confiance établie entre un patient et son médecin traitant contribue à positionner ce dernier à la première étape du parcours diagnostique face à un déclin cognitif. Enfin, la structuration d'accès aux consultations spécialisées en France place l'intervention du médecin généraliste comme un prérequis essentiel. Le repérage des troubles cognitifs est une des missions de santé publique du médecin généraliste.

Néanmoins, à l'inverse de plusieurs autres pays comme le Royaume-Uni, les États-Unis ou l'Allemagne, la France ne dispose pas de recommandations pour l'usage d'un outil ou d'une combinaison d'outils de repérage à destination de la médecine générale. Le guide HAS du parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif majeur ne met en avant aucun test particulier.<sup>22</sup> Les seules recommandations concernent la stratégie diagnostique graduée au moment opportun (Rapport Clanet 2017)<sup>46</sup>.

## Recommandations du groupe de travail

Au vu des données de la littérature, de son expertise clinique et des interactions avec la médecine de 1<sup>er</sup> recours, le groupe de travail recommande les outils suivants pour le repérage de troubles cognitifs pouvant faire suspecter une maladie d'Alzheimer en médecine générale :

- Score MMSE (indispensable) : utilisé comme test d'évaluation de l'efficacité cognitive globale. Malgré ses limitations, le score MMSE s'est imposé comme le test cognitif minimal pour caractériser l'état cognitif du patient, et participe au suivi cognitif ultérieur. Sa durée de passation est le plus souvent inférieure à 15 min ce qui le rend utilisable en soins primaires.
- Mini-IADL (indispensable) à 4 items (téléphone, transport, budget, gestion des médicaments) : pour caractériser le retentissement sur les fonctions instrumentales de la vie quotidienne.
- Un test de mémoire épisodique verbal (si possible) : test des 5 mots de Dubois ou *Memory Impairment Screen* (MIS).<sup>47</sup>
- Test de l'horloge (si possible). Le test de l'horloge apparaît comme un test simple, rapide, et avec des propriétés psychométriques pertinentes pour le repérage des troubles cognitifs en soin primaire. Le test de l'horloge peut être utilisé comme épreuve intercurrente pour le test des 5 mots, avant le rappel différé de cette épreuve.
- L'utilisation d'outils numériques validés peut aider le médecin à mieux repérer l'existence d'un trouble neurocognitif objectif (cf. paragraphe 4.8)

Une recherche en soin primaire pour optimiser les stratégies de repérage apparaît particulièrement nécessaire. Un programme de recherche est encore en cours actuellement dans plusieurs villes en France pour évaluer la pertinence de recourir à la combinaison de l'impression clinique du médecin généraliste, associée aux échelles GP-Cog (partie 2 d'évaluation fonctionnelle) et 6-CIT en médecine générale pour le repérage de troubles cognitifs au stade mineur comme au stade majeur (étude Trocomege). Les résultats de cette étude sont attendus pour 2025/2026 et pourraient entraîner une mise à jour de ces recommandations.

### 4.8. Quels outils numériques sont disponibles pour l'évaluation en soin primaire ?

Une évaluation cognitive objective de première ligne est nécessaire dans l'approche clinique initiale d'un patient exprimant une plainte cognitive ou suspect de présenter une pathologie cognitive. Des outils numériques accessibles sur tablette ou smartphone ont été développés par des équipes françaises et peuvent être utilisés comme outils contribuant à l'évaluation clinique initiale de patients avec plainte cognitive.

Plusieurs exemples d'applications francophones ont été identifiées, comme l'application ICOPE monitor<sup>48</sup> visant à une évaluation et surveillance globale de la capacité intrinsèque des personnes âgées de 60 ans et plus, les applications MemScreen<sup>49</sup> et « Santé-Cerveau » digital tool (SCD-T)<sup>50</sup> permettant une évaluation automatisée de la mémoire épisodique verbale et de l'efficacité cognitive globale. D'autres initiatives nationales et internationales de repérage digital des troubles neurocognitifs sont actuellement en cours d'étude.



## Recommandations du groupe de travail

- Les outils numériques apparaissent comme des outils au potentiel intéressant pour contribuer au repérage, notamment en soin primaire, des patients avec troubles cognitifs débutants.
- Des travaux de recherche restent nécessaire pour préciser l'intégration de ces outils dans les stratégies d'orientation des patients.

### 4.9. Quel bilan paraclinique de première intention en soin primaire réaliser chez un patient suspect de trouble neurocognitif ?

En cas de déficit neurocognitif objectivé, il convient d'écartier certains diagnostics différentiels curables ou maladies non-neurodégénératives fréquentes. Pour cela la réalisation d'un bilan minimal comportant des analyses biologiques et une imagerie cérébrale est nécessaire, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé.<sup>51</sup>

## Recommandations du groupe de travail

La réalisation d'un bilan de première intention est recommandée et devrait comporter :

### • **Bilan biologique :**

- Réalisation d'une NFS, CRP, ionogramme sanguin incluant natrémie, calcémie, glycémie, albuminémie, urée, créatinine, TSH.
- En fonction du contexte clinique ou systématiquement chez le sujet jeune (âge de début <65 ans) : vitamine B12, folates, bilan hépatique, sérologies Lyme, VIH, syphilis.
- Si ces examens biologiques ont été pratiqués il y a moins de 6 mois dans le cadre du suivi, il est inutile de les prescrire de nouveau.

### • **Imagerie morphologique :** une imagerie cérébrale systématique est nécessaire pour tout trouble cognitif avéré de découverte récente.

- Il s'agira de préférence d'une IRM cérébrale (le scanner cérébral est à réserver aux contre-indications de l'IRM : claustrophobie, matériel étranger non IRM compatible, agitation du patient).
- L'IRM cérébrale devrait comporter notamment une séquence T1 volumétrique, une séquence FLAIR, une séquence sensible aux saignements (T2\* ou T2EG, SWI ou SWAN).
- Une injection de produit de contraste n'est pas nécessaire en première intention
- Le but de cet examen est :
  - > de ne pas méconnaître l'existence d'une autre cause (processus expansif intracrânien, pathologie inflammatoire du système nerveux central, hydrocéphalie chronique de l'adulte, séquelle d'accident vasculaire, hématorne sous dural...),

- > d'objectiver des lésions vasculaires (hypersignaux de substance blanche en lien avec une microangiopathie vasculaire quantifiée selon la classification de Fazekas, microsaignements),
- > d'objectiver et le cas échéant, de quantifier une éventuelle atrophie corticale diffuse ou focale, notamment hippocampique (score de Scheltens) et/ou lobaire.

#### 4.10. Quels patients orienter en consultation Mémoire ?

Il est parfois complexe de déterminer quels patients nécessitent une orientation en consultation Mémoire. L'objectif est de permettre de faciliter l'accès à un diagnostic syndromique et étiologique précis en maintenant une fluidité optimale des filières de prise en soin en consultation Mémoire.

##### Recommandations du groupe de travail

- Tous les patients avec troubles neurocognitifs objectivés peuvent être orientés vers une consultation Mémoire, afin de confirmer le diagnostic syndromique, établir un diagnostic étiologique et proposer un plan personnalisé de soins, notamment pour lutter contre les facteurs aggravants et modifiables. Ce plan personnalisé de soins proposé sera évolutif et réévalué en lien avec les soins primaires.
- Tous les patients avec une plainte cognitive suspecte et persistante, non expliquée par une cause autre (thymique, toxique, pathologie du sommeil...), peuvent être orientés en consultation Mémoire, y compris avec des tests dit « de première ligne » normaux, afin de bénéficier d'une évaluation approfondie.
- Une évaluation en consultation Mémoire est d'autant plus recommandée en cas de : inquiétude du patient et/ou de son entourage, forme débutante de la maladie, forme clinique non commune ou doute diagnostique, patient exerçant une activité professionnelle, antécédents familiaux au premier degré.
- La nature et le cadre de la consultation Mémoire dépendent des contextes et organisations locales, ainsi que des situations individuelles. La pertinence de réaliser une consultation Mémoire doit être discutée avec le patient, en prenant en compte ses perspectives, son désir et ses craintes du diagnostic.
- La situation peut être complexe dans le cas où médecins et/ou entourage mettent en évidence des comportements à risque pour le patient (conduite automobile, abus de biens, erreur de prises médicamenteuses...) alors que le patient apparaît anosognosique ou dans le déni. Dans ces cas, la consultation Mémoire pourra être l'occasion d'une prise de conscience même partielle des difficultés et pourra faciliter la prise en soins. Il faut toutefois préciser que certaines mesures ne doivent pas attendre la consultation Mémoire mais peuvent être entreprises d'emblée en soins primaires (conseils pour la conduite automobile, mesures de protection juridique, prescription de soins infirmiers pour la prise des médicaments etc.).

- Enfin, nous recommandons, à l'instar de l'approche commune du Collège de médecine générale et des spécialistes des troubles neurocognitifs,<sup>21</sup> une stratégie diagnostique graduée et personnalisée, avec un repérage, une évaluation de la plainte cognitive, un diagnostic syndromique (plainte isolée, trouble neurocognitif mineur, trouble neurocognitif majeur) et la prescription d'examens complémentaires (imagerie encéphalique et examens sanguins) en amont de la consultation Mémoire, dès les soins primaires.

#### 4.11. Comment orienter un patient suspect de trouble neurocognitif ?

La place du médecin généraliste est fondamentale dans l'orientation du patient. Un premier repérage par le médecin généraliste par le biais de tests de première ligne est nécessaire, ainsi que la prescription d'examens complémentaires en cas de suspicion de trouble neurocognitif (cf. respectivement questions 4.7 et 4.9). La poursuite des investigations par une équipe spécialisée dans l'évaluation cognitive et fonctionnelle est justifiée par les difficultés à étayer un diagnostic étiologique, la prise en compte de facteurs du terrain et de comorbidités impactant l'expression des troubles cognitifs ou la proposition d'un plan de prise en soin approprié pouvant même comporter des protocoles de recherche selon la demande des patients et des aidants.

##### Recommandations du groupe de travail

Une consultation avec un médecin formé à la consultation Mémoire doit être proposée afin de réaliser un diagnostic étiologique, en présentiel (ou à défaut par le biais d'une télé-expertise), dans les situations suivantes :

- Patient présentant un trouble neurocognitif documenté par un médecin généraliste.
- Inquiétude ou demandes répétées de l'entourage.

Il existe des situations pour lesquelles un avis spécialisé en consultation Mémoire labellisée doit être plus particulièrement sollicité :

- patient dont les signes débutent avant l'âge de 65 ans ou encore en activité ;
- histoire ou antécédents familiaux au premier degré ;
- doute diagnostique (troubles de la mémoire associés d'emblée à des signes neurologiques ou psychiatriques) ou forme non amnésique ;
- patient nécessitant une prise en soin immédiate (trouble grave du comportement, risque pour la sécurité, problématique médico-légale) ;

Dans certains cas il sera préférable d'adresser le patient à une équipe spécifique :

- Les patients dont les troubles ont débuté avant l'âge de 65 ans ou appartenant à une famille avec forme monogénique de maladie d'Alzheimer doivent préférentiellement être adressés aux Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR).
- Les patients souhaitant participer à un protocole de recherche thérapeutique ou présentant des formes différents de la forme typique (amnésique) doivent être prioritairement adressés aux CMRR ou aux Consultations Mémoire de territoire.

- Un patient âgé de plus de 75 ans, polypathologique, ou présentant une altération de l'état général sera préférentiellement orienté à en hôpital de jour (HDJ) pour regrouper les examens et assurer une évaluation plus globale de la situation.

À noter qu'un patient n'ayant pas de comorbidités ou en bon état général peut réaliser les examens en ambulatoire en ville ou à l'hôpital.

#### 4.12. Quels sont les différents types de consultation Mémoire ?

L'instruction N° DGOS/R4/2022/217 du 10 octobre 2022 relative au nouveau cahier des charges des consultations Mémoire et des centres Mémoire Ressources et Recherche (CMRR) fixe les missions dévolues à la Consultation Mémoire de Proximité (CMP), à la Consultation Mémoire de Territoire (CMT) et au CMRR. Leurs statuts et missions sont validés régionalement par chaque Agence Régionale de Santé (ARS) afin de combiner une accessibilité au diagnostic et une facilitation du plan de soins et d'aide partagé avec les professionnels prenant en soin des personnes présentant des troubles neurocognitifs liés à la maladie d'Alzheimer.

La consultation Mémoire de proximité peut être implantée dans des établissements de santé ou relever du secteur libéral et s'engage à :

- Confirmer ou infirmer le diagnostic de troubles neurocognitifs
- Réaliser un diagnostic étiologique soit au sein de la consultation de proximité ou soit par adressage à la CMT avec laquelle elle a passé convention
- Remettre au patient les informations nécessaires à la continuité des soins et le cas échéant à son aidant
- Adresser les patients au CMRR pour un diagnostic complexe ou une situation atypique, à début précoce (avant 65 ans) ou pour une prise en soins de problématiques complexes
- Contribuer au suivi des patients de sa file active (collaboration active avec le médecin traitant, les équipes des EHPAD, au sein du parcours de soin...)
- Contribuer au suivi de proximité de patients adressés par la CMT ou le CMRR à la suite du diagnostic établi relevant de son bassin sanitaire
- Participer à l'animation du réseau de son territoire (établissements et services médico-sociaux (dont EHPAD, ESA, accueil de Jour), services sanitaires...)

La consultation Mémoire de Territoire est une structure affiliée à un établissement de santé et composée d'une équipe pluridisciplinaire comportant obligatoirement un médecin spécialiste formé aux pathologies cognitives et comportementales, un ou une psychologue, et un ou une secrétaire médicale. La CMT s'engage à :

- Assurer les mêmes missions qu'une CMP
- Elaborer et préconiser le plan personnalisé de soins et d'aide du patient (incluant son entourage et/ou son aidant), suivi avec le médecin traitant et d'autres contributeurs des secteurs sanitaires, sociaux et médico-sociaux

- Organiser l'orientation des personnes et de leur entourage vers les autres acteurs du parcours de soins et notamment les associations de patients
- Organiser un appui spécialisé aux médecins traitants et spécialistes et aux professionnels et établissements et services sociaux et médico-sociaux de leur territoire, notamment les EHPAD, les équipes spécialisées Alzheimer (ESA) et les services de soins infirmiers à domicile (SSIAD), les autres établissements et service médico-sociaux (ESMS) et les unités de soins de longue durée (USLD), en permettant un accès à l'expertise au travers d'une possibilité de télé-médecine (télé-expertise), des outils numériques (messagerie sécurisée notamment)
- Le cas échéant, coordonner et animer les consultations Mémoire de proximité qui lui sont rattachées par convention sur un territoire défini, mettre à leur disposition son plateau technique et ses compétences, et assurer des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) au besoin.
- Participer à la formation des professionnels du premier recours et des professionnels des secteurs sanitaires et médico-sociaux qui contribuent au suivi et à l'accompagnement des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurocognitives ;

Le Centre Mémoire de Ressource et de Recherche est une structure affiliée à un établissement de santé et composée d'une équipe pluridisciplinaire comportant obligatoirement un médecin spécialiste formé aux pathologies cognitives et comportementales, un ou une psychologue, un ou une secrétaire médicale et des compétences de soins infirmiers, orthophonie, assistante sociale et attaché de recherche clinique. Le CMRR s'engage à assurer :

- L'ensemble des missions dévolues à une CMT
- Une mission de recours pour les diagnostics et les prises en soins complexes
- Une expertise et l'appui pour secteur sanitaire ou médico-social pour les situations atypiques et complexes, la prévention et la prise en soins des troubles psycho-comportementaux, apporter des conseils de prise en soins des complications des maladies neuro-évolutives (épilepsie, le syndrome parkinsonien, etc.)
- La mise à disposition des CMT/P, des neurologues libéraux et des médecins traitants de dispositifs innovants et les projets de recherche
- La participation au développement de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) sur les territoires pour les personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre maladie neurocognitive et de leur entourage
- La coordination territoriale, la formation et l'animation du réseau des consultations Mémoire.
- Une mission de recherche, en complémentarité des missions des autres acteurs de la recherche.

#### **4.13. Comment évaluer la volonté du patient de connaître le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ?**

La volonté du patient à connaître, ou non, un éventuel diagnostic de maladie d'Alzheimer constitue une étape importante initiée le plus souvent dès le début de la prise en soin, notamment durant l'anamnèse du patient et, éventuellement, auprès de son entourage. La littérature scientifique ne fait pas état d'outil spécifique et validé pour déterminer le souhait d'un patient et/ou de l'entourage à connaître le diagnostic. Le contexte personnel, social, culturel et l'état de santé sont des paramètres qui nécessitent une approche très personnalisée.

## Recommandations du groupe de travail

Le groupe de travail ne recommande pas d'outil formalisé spécifique, mais uniquement l'entretien qualitatif. L'interrogatoire devra notamment mettre l'emphase sur les craintes et les attentes du patient vis-à-vis de la consultation et du diagnostic. Si, après explications des bénéfices et risques du diagnostic de MA, le patient exprime son souhait de ne pas le connaître, il conviendra I) de s'assurer de l'absence d'une condition altérant la capacité décisionnelle, II) de respecter la décision du patient, III) d'offrir un suivi en insistant sur la nécessité d'un bilan « a minima » pour ne pas méconnaître des facteurs aggravants potentiels dont la prise en charge pourrait améliorer la situation.

En dehors de certaines présentations cliniques spécifiques, la capacité décisionnelle et l'expression de la volonté ne sont habituellement pas altérées par le processus neuro-évolutif au stade précoce de la maladie. Les conditions à rechercher sont, entre autres, les suivantes :

- syndrome dysexécutif marqué et au premier plan impactant la planification, le jugement et la décision ;
- atteinte langagière sévère impactant les capacités de compréhension et/ou d'expression de la volonté ;
- anosognosie (trouble neuropsychologique secondaire à une pathologie cérébrale entraînant un déficit de perception et de conscience de sa propre condition de santé) ;
- composante anxio-dépressive, potentiellement associée à une forme de déni (processus psychologique rendant difficile, souvent de façon inconsciente, la reconnaissance d'une condition de santé) ;
- mise en danger immédiate résultant des composantes précédentes.

Dans ces situations cliniques, outre leur prise en soin spécifique, les investigations étiologiques, si elles ne sont pas souhaitées par le patient, doivent faire l'objet d'une réflexion collégiale en rapport avec les habitudes et objectifs de soin et de vie de la personne.

### 4.14. Quelle est la place de l'évaluation neuropsychologique ?

Le bilan neuropsychologique est central dans la démarche diagnostique d'un trouble neuro-cognitif. Il est indiqué chez les patients présentant un trouble suspecté après une consultation Mémoire comportant un bilan de repérage.

## Recommandations du groupe de travail

Le bilan neuropsychologique permet :

- d'objectiver le déficit cognitif devant une plainte,
- de préciser l'intensité / la sévérité des troubles,
- de préciser les fonctions cognitives préservées et atteintes : mémoire épisodique verbale et visuelle, fonctions attentionnelles et exécutives, fonctions instrumentales (langage, fonctions visuoperceptives et visuospatiales, praxies), ce qui permet de déterminer le profil cognitif et d'orienter le diagnostic,

- de préciser le niveau d'anxiété, l'humeur et autres éventuelles comorbidités,
- d'orienter la prise en soin en rééducation et d'adapter la mise en place de supports au domicile,
- de proposer une évaluation quantitative et de suivre le patient sur ces données.

Dans certaines situations, cependant, le bilan neuropsychologique n'est pas indiqué ou doit être différé :

- Trouble psychiatrique sévère et non équilibré.
- Consommation non sevrée d'alcool ou autres toxiques psychoactifs.
- Troubles cognitifs évolués, typiquement score MMSE  $\leq 15$ , à apprécier selon le contexte clinique, la nature des troubles (ex : atteinte du langage pénalisant le MMSE) et le niveau d'éducation du patient.
- Troubles sensoriels importants

Le bilan proposé doit prendre en compte le niveau d'éducation et un bilan adapté à l'illettrisme doit être proposé chez les patients ayant été scolarisés moins de 5 années, et/ou ne maîtrisant pas la lecture et l'écriture en français. La présence d'un traducteur extérieur à la famille doit être considérée chez les patients ne maîtrisant pas la langue française.

#### 4.15. Quelle est la place de l'orthophoniste dans la démarche diagnostique ?

Le bilan orthophonique est indiqué chez les patients présentant des troubles du langage rapportés par le patient ou par son entourage. Il participe au diagnostic différentiel entre MA typique et autres maladies neurocognitives : aphasie progressive primaire, maladie du spectre dégénérescence lobaire fronto temporal.

#### Recommandations du groupe de travail

Le bilan orthophonique consiste à évaluer les troubles du langage et de la communication dans une démarche centrée sur le patient, selon les aspects multidimensionnels.

- Utilisation de tests standardisés et d'échelles qui abordent le vécu subjectif des troubles et des techniques novatrices pour une appréciation au plus proche des aptitudes de communication des patients.
- Permet de mettre en évidence des changements et des signes pathologiques (dans le cadre d'une plainte de manque du mot, le bilan orthophonique permet de déterminer si le trouble correspond à ce qui est observé dans le vieillissement ou s'il peut s'expliquer par un déficit sous-jacent.)

L'expertise de ce bilan orthophonique permet de mettre en évidence les traits distinctifs de la maladie à travers l'analyse de dissociations entre différents systèmes de langage ou variables psycholinguistiques. et fournira un état des lieux complet des compétences et des déficits du langage. Ce bilan expert aide à mettre en évidence le dysfonctionnement d'autres fonctions sensorielles et cognitives ayant des répercussions sur la communication.

#### 4.16. Quelle est la place de l'infirmière dans la démarche diagnostique ?

L'infirmier(e) de pratique avancée (IPA) ou l'infirmier(e) spécialisé(e) dans le cadre du protocole national de coopération<sup>52</sup> « Suivi, prescriptions et orientation de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou une affection apparentée par une infirmière en lieu et place du médecin » peuvent être des partenaires importants dans la démarche diagnostique de la MA. Plusieurs rôles peuvent leur être confiés. Il convient néanmoins de préciser que cela nécessitera une formation spécifique au repérage des troubles cognitifs et à l'évaluation fonctionnelle.

##### Recommandations du groupe de travail

Les 4 rôles que peuvent avoir les IPA ou IDE spécialisés dans la démarche diagnostique sont :

- Évaluation psychométrique de repérage avant orientation en consultation Mémoire ;
- Évaluation de l'autonomie et orientation d'emblée vers une prise en soins spécifique (filiales médico-sociales) ;
- Évaluation des modifications du comportement, recherche d'un éventuel facteur médical aggravant et orientation d'emblée vers une prise en soins spécifique (thérapies non médicamenteuses), formation des aidants à la gestion des syndromes psycho-comportementaux ;
- Évaluation des « fragilités » au-delà du trouble neurocognitif, comme les risques domestiques, les risques de chutes, les fragilités locomotrices, nutritionnelles, psychologiques par exemple (le programme Integrated Care for Older People – ICOPE – par exemple peut être proposé).

À l'issue du bilan initial médical, l'IPA ou IDE spécialisé peuvent jouer un rôle dans la poursuite de la prise en soins avec l'organisation de consultation post annonce diagnostique et/ou de suivi post-diagnostic, une implication dans les programmes d'éducation thérapeutique et faire le lien avec les différents acteurs du terrain.

#### 4.17. Quelles sont les indications à un dosage des biomarqueurs Alzheimer dans le liquide cébrospinal ?

Concernant les biomarqueurs Alzheimer du liquide cébrospinal (LCS), les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2011 sur la prise en soin et le diagnostic de la maladie d'Alzheimer préconisent<sup>20</sup> : « le dosage dans le LCS des protéines Tubulin Associated Unit (TAU) totales, TAU phosphorylées et A $\beta$ 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes. »

Le groupe de travail international BIOMARKAPD, dans le cadre du programme européen JPND (*Joint Program—Neurodegenerative Disease Research*), a publié en 2017 des recommandations sur l'utilisation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCS chez les patients présentant un trouble neurocognitif majeur, afin d'affirmer ou d'éliminer une étiologie Alzheimer, dans les situations cliniques où la question du diagnostic étiologique était jugée particulièrement importante.<sup>53</sup> En cas de trouble cognitif mineur, ce même groupe retient l'intérêt pronostique des biomarqueurs du LCS mais ne propose pas cet examen à titre systématique.<sup>54</sup>



Un groupe de travail issu de l'*Alzheimer's Association* a publié en 2018 des recommandations de situation clinique justifiant le dosage des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer dans le LCS.<sup>55</sup> Ces situations cliniques étaient :

- Un patient avec plainte cognitive subjective considéré à risque de maladie d'Alzheimer, par exemple l'inquiétude d'un informant familial, ou le fait d'être porteur de l'allèle ε4 du gène APOE.
- Un patient avec un trouble neurocognitif mineur persistant, s'aggravant, sans cause explicative.
- Un patient avec les symptômes cliniques de possible ou probable maladie d'Alzheimer.

### **Recommandations du groupe de travail**

Considérant les performances diagnostiques actuelles des biomarqueurs et l'importance de leur utilisation en soins courants, le groupe de travail recommande que :

- La décision du dosage des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer dans le LCS doit résulter du dialogue entre un médecin formé à la consultation Mémoire et le patient, ou si nécessaire son entourage familial. Le patient devrait être informé et pouvoir comprendre les enjeux diagnostiques et thérapeutiques et exprimer son accord pour la réalisation de l'examen.
- Le dosage des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer dans le LCS peut être proposé pour tout patient avec trouble neurocognitif majeur sans cause formellement identifiée, afin d'étayer ou d'infirmer le diagnostic de maladie d'Alzheimer.
- Le dosage des biomarqueurs peut être proposé à un patient avec trouble neurocognitif mineur, en particulier en cas d'altération de la mémoire épisodique verbale documentée et objectivée par un test neuropsychologique, après explication des enjeux diagnostiques et thérapeutiques.
- Le dosage des biomarqueurs dans le LCS paraît d'autant plus opportun à proposer que le patient est jeune, notamment s'il exerce une activité professionnelle. Il est recommandé de proposer cette analyse chez tous les patients ayant un début avant 65 ans.
- En cas de présentation non commune de maladie d'Alzheimer envisagée, comme un variant comportemental, dysexécutif, variant cortico-basal ou une aphasie progressive primaire variant non-fluent ou sémantique, il est recommandé de réaliser une analyse des biomarqueurs dans le LCS afin d'envisager un diagnostic étiologique différentiel si les résultats biologiques ne sont pas ceux d'une maladie d'Alzheimer.
- En cas de présentation commune non amnésique comme un variant atrophie cortical postérieure ou une aphasie progressive primaire variant logopénique, il peut être proposé de réaliser une analyse de biomarqueurs dans le LCS afin d'améliorer la précision du diagnostic étiologique.
- En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de doser les biomarqueurs du LCS chez un patient avec plainte cognitive sans anomalie objective aux tests neuropsychologiques ainsi que chez les individus asymptomatiques.

#### 4.18. Quels sont les biomarqueurs plasmatiques actuellement disponibles et leurs indications ?

L'arrivée potentielle des thérapies ciblant le peptide bêta-amyloïde et la nécessité de confirmer la maladie d'Alzheimer au plan biologique pour l'utilisation de ces traitements incitent au développement et à l'utilisation des biomarqueurs plasmatiques moins invasifs et moins coûteux que les biomarqueurs du LCS ou la TEP-amyloïde.<sup>56</sup> Ces biomarqueurs sanguins pourraient également participer au suivi de la progression de la maladie, et de la réponse au traitement.<sup>57</sup>

Certains biomarqueurs plasmatiques font l'objet d'une approbation par les autorités réglementaires dans certains pays (*HISCL  $\beta$ -amyloid1-42 and  $\beta$ -amyloid 1-40 assay kit* au Japon) ou en cours d'approbation (*Elecsys Amyloid Plasma Panel* – qui est combiné avec le statut APOE4 –, *PrecivityAD test* ayant obtenu la qualification de « dispositif révolutionnaire » par la FDA).

La diminution sanguine d'A $\beta$ 42 et/ou du rapport A $\beta$ 42/40 est corrélée à la charge amyloïde en TEP.<sup>58</sup> La concentration de l'A $\beta$ 42 peut varier lors des phases préanalytiques (tubes de collectes, volumes prélevés entraînant des modifications d'agrégation et d'adsorption du peptide amyloïde). L'utilisation du ratio A $\beta$ 42/40 peut partiellement limiter ces effets.<sup>59</sup>

Le dosage de la protéine tau phosphorylée plasmatique (p-tau 181 ou p-tau 217) apparaît dans des études récentes comme particulièrement prometteur pour identifier les patients avec amyloïdopathie cérébrale<sup>60</sup> et pourrait dans le futur être intégré dans des stratégies d'orientation des patients.<sup>61</sup>

Les chaînes légères des neurofilaments (NfL) sont détectables dans le sang et dans le LCS. Il s'agit de protéines des axones qui sont libérées dans le sang et le LCS à la suite de lésions neuronales.<sup>62</sup> Il s'agit donc d'un biomarqueur reflétant la souffrance neuronale, mais qui n'est pas spécifique de la MA. Le dosage des NfL dans le sang (et dans le LCS) permet de prédire le passage vers une forme clinique de maladie d'Alzheimer pour des patients à très fort risque (trisomie 21, forme familiale). L'augmentation des NfL dans le sang est plus modérée dans la maladie d'Alzheimer que dans d'autres maladies neurodégénératives (DFT par exemple). La valeur moyenne et la variabilité des NfL augmente avec l'âge.<sup>63</sup>

#### Recommandations du groupe de travail

- Les biomarqueurs plasmatiques de la maladie d'Alzheimer n'ont actuellement pas de place validée dans le cadre du soin courant, que ce soit en soin primaire ou en consultation mémoire spécialisée.
- De nombreux travaux en cours permettront de préciser dans le futur quelle pourrait être l'intégration de ces biomarqueurs plasmatiques dans les stratégies de repérage et de diagnostic entraînant une mise à jour de ces recommandations.

#### 4.19. Quel est l'apport de la TEP FDG dans le diagnostic de maladie d'Alzheimer ?

La TEP-FDG cérébrale est un examen d'imagerie fonctionnelle qui permet de visualiser le métabolisme du glucose au niveau cérébral. Après injection d'un traceur radioactif analogue du glucose (18-fluorodesoxyglucose), le patient réalise un TEP-scanner pour détecter les zones d'hypométabolisme cérébral traduisant les régions présentant un dysfonctionnement cortical. Dans la maladie d'Alzheimer, on observe typiquement un hypométabolisme au niveau du cortex cingulaire postérieur, du précunéus et des régions pariéto-temporales. Ce pattern métabolique caractéristique, associé aux données cliniques, permet d'orienter le diagnostic vers une maladie d'Alzheimer plutôt que d'autres types de pathologies neurocognitives, comme la maladie à corps de Lewy ou la dégénérescence lobaire frontotemporale.<sup>64</sup>

Des recommandations nationales ont été établies en 2016 par la Fédération des CMRR précisant la place de cet examen dans la stratégie diagnostique des pathologies cognitives.<sup>65</sup>

##### Recommandations du groupe de travail

- La TEP-FDG cérébrale peut être réalisée après le bilan neuropsychologique et l'IRM cérébrale, chez des patients présentant un trouble neurocognitif objectif. Elle peut permettre de mettre en évidence un hypométabolisme cortical focal, dont la topographie peut orienter vers un diagnostic étiologique (exemple : hypométabolisme des régions associatives postérieures dans la maladie d'Alzheimer, hypométabolisme du cortex visuel ou bien signe de l'îlot cingulaire postérieur dans la maladie à Corps de Lewy)
- Sa prescription doit être discutée et réalisée par un médecin expert de consultation Mémoire, et l'indication sera à pondérer en fonction de l'accessibilité de l'examen.
- La TEP-FDG cérébrale sera d'autant plus indiquée que :
  - Le patient présente des troubles cognitifs évocateurs d'une maladie neurodégénérative autre que la maladie d'Alzheimer : suspicion de dégénérescence fronto-temporale, pathologie LATE, maladie à corps de Lewy, composante vasculaire...
  - Le patient présente des troubles cognitifs évocateurs d'une maladie d'Alzheimer mais les biomarqueurs du LCS sont contre-indiqués, négatifs ou discordants, et/ou la TEP amyloïde n'est pas accessible, pas interprétable, ou négative.
  - La présentation clinique atypique ou inconsistante fait douter de l'organicité des symptômes (suspicion de trouble cognitif fonctionnel).
- La TEP-FDG cérébrale n'a pas d'indication en cas de forme commune de maladie d'Alzheimer confirmée par les biomarqueurs du LCS.

## 4.20. Quelles sont les indications à la TEP-amyloïde et à la TEP-Tau dans le diagnostic ?

Concernant l'usage de la TEP cérébral amyloïde dans le soin courant :

- Entre 2012 et 2014, trois radioligands marqueurs de la plaque amyloïde ont été approuvés par l'Agence Européenne du Médicament : [18F]florbetapir (Amyvid™), [18F]flutemetamol (Vizamyl™), et [18F]florbetaben (Neuroceq™).
- Un panel d'experts américains a identifié en 2013 trois situations cliniques justifiant la réalisation d'un TEP scan cérébral amyloïde :<sup>66</sup>
  - Patient avec un trouble neurocognitif mineur persistant ou d'aggravation progressive.
  - Patient répondant aux critères cliniques de maladie d'Alzheimer possible, mais avec une présentation clinique ou un mode évolutif atypique.
  - Patient avec un trouble neurocognitif majeur à début précoce (typiquement inférieur à 65 ans).
- La commission de transparence de la HAS a émis un avis favorable en juin 2022 concernant l'utilisation du flutémétamol dans les situations suivantes :
  - Démarche diagnostique de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans).
  - Quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées.
  - Et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs Aβ42, Tau et p-Tau dans le LCS est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques, non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).

### Recommandations du groupe de travail

- Suivant les recommandations de la Haute Autorité de Santé, un TEP-scan cérébral amyloïde peut être proposé par tout médecin formé à la consultation Mémoire pour explorer un patient présentant, après évaluation neuropsychologique, un trouble neurocognitif majeur ou mineur suspect d'être secondaire à une maladie d'Alzheimer, en cas de contre-indication à la réalisation d'un dosage des biomarqueurs dans le LCS pourtant nécessaire au diagnostic étiologique ou en cas de résultats discordants / non conclusifs des biomarqueurs dans le LCS.
- Les situations justifiant d'un diagnostic étiologique par un TEP-Scan cérébral amyloïde sont :
  - présentation non commune de maladie d'Alzheimer envisagée, comme un variant comportemental, dysexécutif, variant cortico-basal ou une aphasie progressive primaire variant non-fluent ou sémantique
  - âge de début des premiers signes cliniques avant 65 ans
  - doute sur la participation d'une maladie d'Alzheimer à l'expression des troubles cognitifs
- Le groupe de travail recommande la validation préalable de la prescription de cet examen par un médecin exerçant au sein d'une consultation Mémoire labellisée afin de confirmer l'indication.

Concernant l'usage de la TEP cérébrale tau dans le soin courant :

Il n'existe actuellement pas de radioligand tau ayant une AMM en France pour l'exploration d'un trouble neurocognitif.

### Recommandations du groupe de travail

- En l'état actuel des connaissances, la TEP tau cérébrale n'est pas recommandée dans la démarche diagnostique en soin courant, et ne devrait être réalisée que dans le cadre de protocole de recherches approuvés par les autorités sanitaires.

## 4.21. Quelles sont les indications à réaliser des analyses génétiques ?

L'apparition d'une maladie d'Alzheimer répond à un déterminisme le plus souvent multifactoriel comprenant des facteurs génétiques de susceptibilité et des facteurs environnementaux. Toutefois dans une proportion très faible de cas, estimée à moins de 1 % des cas de maladie d'Alzheimer,<sup>67</sup> il existe une variation pathogène causale ou « mutation », suffisant à elle seule à entraîner une forme autosomique dominante de la maladie. Les mutations des gènes suivants entraînent de telles formes : *PSEN1* (n=178 variations répertoriées pathogènes sur la base de données Alzforum), *PSEN2* (n=7 variations répertoriées pathogènes), *APP* (n=22 mutations ponctuelles répertoriées pathogènes et les duplications). Elles touchent généralement des patients jeunes, avec des âges moyens d'apparition de 50,9 ans (*PSEN1*), 44,4 ans (*APP*) et 53,9 ans (*PSEN2*).<sup>68</sup>

Toutefois, même parmi ces patients jeunes, une grande diversité de taux de détection de mutations a été rapportée. Les causes monogéniques représentent de 2 à 16 % de tous les cas de maladie d'Alzheimer à début précoce, c'est-à-dire débutant avant 66 ans, selon que l'on considère l'existence de cas apparentés ou pas.<sup>69</sup> L'identification de ces familles est essentielle pour la compréhension physiopathologique, la certitude du diagnostic étiologique et pour le conseil génétique des familles.

Le centre national de référence pour les malades Alzheimer jeunes (CNR-MAJ) a établi les critères pour le diagnostic génétique des formes autosomiques dominantes de la MA. Compte-tenu des connaissances actuelles concernant la pénétrance et les présentations cliniques, une demande d'analyse génétique doit être proposée chez tout patient ayant une maladie d'Alzheimer débutant avant 66 ans.<sup>69</sup> Le CNR-MAJ recommande de documenter une preuve physiopathologique de la maladie d'Alzheimer par des biomarqueurs du liquide cébrospinal (ou à défaut une TEP-amyloïde). Le diagnostic moléculaire nécessite un consentement informé pour l'analyse génétique à des fins médicales, signé spécifiquement par le patient ou son représentant légal.

Enfin, la grande majorité des cas de maladie d'Alzheimer avec un âge de début tardif est sous-tendue par un déterminisme complexe associant des facteurs de risque génétiques, qui jouent un rôle important et des facteurs non génétiques dont la spécificité pour la maladie reste encore mal définie. Plusieurs de ces facteurs génétiques sont connus et validés, notamment l'allèle  $\epsilon 4$  de l'*APOE* (autrement appelé *APOE4*). Malgré sa contribution majeure à l'apparition de la maladie, il n'a pas été établi d'intérêt clinique du génotypage de l'*APOE* pour une démarche diagnostique étiologique. Toutefois, dans l'objectif de déterminer la balance bénéfico-risque de futurs traitements anti-amyloïdes, dont l'approbation est en cours d'évaluation, il sera justifié de réaliser un génotypage *APOE* afin de déterminer le risque d'effets secondaires. En effet, le génotype *APOE4* est corrélé à une augmentation du risque de réaction de type '*Amyloid Related Imaging Abnormality*' (ARIA) de formes œdémateuses (ARIA-E) ou hémorragiques (ARIA-H).<sup>70</sup>

## Recommandations du groupe de travail

- Dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer à début précoce, la proposition d'une analyse génétique visant à déterminer l'existence d'une mutation pathogène doit être en adéquation avec les recommandations du CNR-MAJ. Le patient devra être informé et comprendre les enjeux et conséquences de cette analyse génétique. Lui ou son entourage devront transmettre l'information à l'ensemble des apparentés concernés en application de la loi de bioéthique du 2 Août 2021.
- **Une analyse génétique doit être proposée à tout patient débutant une maladie d'Alzheimer avant 66 ans même en l'absence d'autre antécédent familial.**
- **En l'état actuel des connaissances, l'analyse génétique à visée diagnostique n'est pas justifiée chez le patient avec un début tardif des symptômes (début après 65 ans), sauf rares exceptions.**
- À l'avenir, le recours à une analyse du génotype APOE pourra être recommandé s'il est intégré dans un algorithme décisionnel vis-à-vis de la mise en route ou du suivi d'un traitement par immunothérapie anti-amyloïde.

### 4.22. Qui annonce le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce ?

Selon le groupe de travail ainsi que les recommandations de l'HAS 2009/2011/2018,<sup>20,22</sup> il est préconisé que le médecin qui a établi le diagnostic (*i.e.* en objectivant les troubles cognitifs, en utilisant les examens complémentaires adaptés et en interprétant l'ensemble des données cliniques et paracliniques) l'annonce de façon explicite au patient.

## Recommandations du groupe de travail

- Le diagnostic devrait être annoncé par le médecin qui a mené les investigations étiologiques, à l'occasion d'une consultation dédiée à l'annonce diagnostique.
- Le processus d'annonce :
  - doit s'adapter au patient afin de tenir compte de ses capacités de compréhension et d'appropriation du diagnostic,
  - peut nécessiter une ou plusieurs consultations. Le patient doit être informé le premier de son diagnostic,
- avec accord du patient, cette annonce peut être partagée avec une personne de son choix. En cas d'incapacité à exprimer cet accord, le diagnostic est annoncé à la personne de confiance ou, à défaut, à un membre de son entourage en présence du patient,
- le médecin référent du patient devrait être informé du diagnostic ainsi que des modalités de l'annonce qui en a été faite.

### 4.23. Quelles sont les modalités d'une consultation d'annonce diagnostique de maladie d'Alzheimer selon le stade de la maladie ?

L'annonce diagnostique d'une maladie d'Alzheimer justifie d'un temps médical dédié et de considérer les attentes du patient et de son entourage. L'appropriation du diagnostic par le patient nécessite parfois certains ajustements et peut requérir plusieurs consultations.

## Recommandations du groupe de travail

- Le médecin doit s'assurer dans la mesure du possible de la volonté du patient d'être tenu informé du diagnostic de maladie d'Alzheimer.
- En cas de volonté du patient d'être informé du diagnostic, le diagnostic doit être formulé avec le plus de précision possible, par le médecin ayant réalisé le bilan et ayant retenu le diagnostic. Ce diagnostic devra figurer dans les courriers avec les correspondants pour une homogénéisation des discours.
- Le médecin doit respecter la volonté du patient qui ne souhaiterait pas être informé du diagnostic.
- Lorsque l'incertitude persiste, un diagnostic syndromique peut être proposé avec plusieurs hypothèses étiologiques (ex : aphasie primaire progressive, pouvant être liée à une maladie d'Alzheimer ou une dégénérescence fronto-temporale), ou un diagnostic de probabilité peut être formulé.
- La présence d'un proche aidant est utile pour s'assurer de la bonne compréhension du diagnostic, mais cela n'est possible qu'avec l'accord du patient. À noter qu'en cas de troubles cognitifs sévères, avec impossibilité d'obtenir l'accord du patient, le diagnostic peut être annoncé aux proches aidants.
- L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'un courrier de synthèse adressé, après accord du patient si possible, aux correspondants médicaux intervenant dans la prise en soin du patient, qui devra au moins comporter les 3 niveaux suivants (autrement appelé « diagnostic 3D ») : l'identification d'une plainte ou d'un trouble neurocognitif mineur/majeur, un diagnostic syndromique et un diagnostic étiologique (en exprimant le cas échéant d'éventuels doutes ou à formuler plusieurs hypothèses que l'on peut hiérarchiser selon leur degré de probabilité), le détail du traitement médicamenteux et non médicamenteux prescrit, les recommandations faites quant aux démarches administratives à effectuer (ALD, APA, MDPH, ...), les modalités du suivi proposé.
- Certains principes doivent être respectés :
  - L'annonce doit avoir lieu dans un endroit calme, avec un temps dédié à l'explication et à l'échange.
  - Rechercher et traiter une éventuelle dépression associée.
  - Le discours doit être adapté aux capacités de compréhension du patient et de son entourage.
  - Le nom de la maladie doit être prononcé clairement, après explication du raisonnement diagnostique.
- Certaines méthodes de réassurance ou d'information positive peuvent être utilisées par le médecin référent :
  - Insister sur les capacités préservées.
  - Préciser que la vie ne va pas basculer du jour au lendemain pour le patient et sa famille. Rappeler que la maladie est lentement progressive, qu'elle peut être peu évolutive et que les symptômes peuvent s'améliorer dans un premier temps à la faveur des traitements proposés.
  - Exprimer de la compassion et du soutien.
  - Proposer un programme de soins et mise en place d'un suivi.
  - Prendre le temps de répondre aux questions.
  - Renseigner si possible sur l'existence d'un programme d'éducation thérapeutique.
  - Aborder la possibilité de participer à la recherche le cas échéant.
  - Remettre les coordonnées d'associations d'aidants/aidés installées à proximité.

#### 4.24. Quelle est la place d'une consultation post-annonce diagnostique ?

L'annonce d'une maladie d'Alzheimer à un patient est un moment important et très chargé sur un plan émotionnel. Certains patients peuvent avoir besoin d'un temps de consultation spécifiquement dédié à l'échange autour du diagnostic à distance de l'annonce. L'information apportée lors de l'annonce diagnostique n'est pas systématiquement intégrée en raison du niveau socioculturel, de l'importance des troubles cognitifs et des mécanismes anxieux ou thymiques qui accompagnent celle-ci. Dans ce contexte, une consultation dite « post-annonce » peut être proposée.

##### **Recommandations du groupe de travail**

- La consultation post-annonce diagnostique a pour objectif :
  - D'évaluer le retentissement psychologique de l'annonce.
  - Revenir sur ce qui a été dit lors de l'annonce parfois en reformulant.
  - Permettre un entretien avec d'autres professionnels dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire (psychologue, infirmière de consultation, IPA, assistante sociale..).
  - Parler d'une éventuelle analyse génétique si indiquée et de la recherche thérapeutique si cela n'a pas été abordé à la consultation d'annonce.
- Elle sera proposée en priorité dans les situations complexes (patients jeunes ou très âgés, isolés, en cas de fragilité du patient et/ou des aidants...).



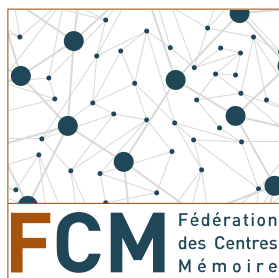
## 5 | RÉFÉRENCES

1. Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol* 2010;17:252-259. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02783.x
2. Dumurgier J, Sabia S. [Epidemiology of Alzheimer's disease: latest trends]. *Rev Prat* 2020;70:149-151.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. 2017.
4. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2019;14:32. doi:10.1186/s13024-019-0333-5
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
6. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:266-273. doi:10.1097/NEN.0b013e31824b211b
7. Bridel C, Somers C, Sieben A, et al. Associating Alzheimer's disease pathology with its cerebrospinal fluid biomarkers. *Brain* 2022;145:4056-4064. doi:10.1093/brain/awac013
8. Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2024;390:712-722. doi:10.1056/NEJMoa2310168
9. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88-100. doi:10.1212/wnl.0000000000004058
10. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-2477. doi:10.1093/brain/awr179
11. Carcaillon-Bentata L QC, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Moisan F, Ha C. Is it possible to estimate the prevalence of alzheimer's disease and dementia from national health insurance databases in france? comparison with data from population-based cohort studies. *Bull Epidémiol Hebd* 2016.
12. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;388:9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
13. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239
14. Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations relatives à la bonne pratique : Note de cadrage. 2014.
15. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
16. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
17. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484-496. doi:10.1016/s1474-4422(21)00066-1
18. Jack CR, Jr., Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024. doi:10.1002/alz.13859

19. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol* 2024;81:1304-1311. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3770
20. santé. HAd. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011.
21. Krolak-Salmon P, Letrilliart L, Ceccaldi M, et al. Towards a national strategy on the diagnosis of neurocognitive disorders. A shared approach among the French National College of General Practitioners and specialists of neurocognitive disorders. *Presse Med* 2018;47:75-83. doi:10.1016/j.lpm.2017.10.029
22. Haute autorité de Santé. Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée 2018.
23. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944. doi:10.1212/wnl.34.7.939
24. Perneczky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:139-144. doi:10.1097/01.JGP.0000192478.82189.a8
25. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572. doi:10.1192/bjp.140.6.566
26. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
27. Fédération des Centres Mémoires. Position de la Fédération de Centres Mémoire (FCM) sur l'échelle de Reisberg pour l'évaluation des troubles cognitifs chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées (MAMA). 2022.
28. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746. doi:10.1016/s1474-4422(07)70178-3
29. Villain N, Planche V. Disentangling clinical and biological trajectories of neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2024;20:693-694. doi:10.1038/s41582-024-01004-3
30. Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, et al. Cognitive and neuroimaging features and brain  $\beta$ -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol* 2018;17:335-346. doi:10.1016/s1474-4422(18)30029-2
31. Pike KE, Ellis KA, Villemagne VL, et al. Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: data from the AIBL study. *Neuropsychologia* 2011;49:2384-2390. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.012
32. Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement* 2023;19:658-670. doi:10.1002/alz.12694
33. Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, et al. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *J Intern Med* 2021;290:310-334. doi:10.1111/joim.13244
34. Alzheimer's Innovation Readiness Index, Global Coalition on Ageing, Alzheimer's Disease International. 2021.
35. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8:371-386. doi:10.14283/jpad.2021.23
36. van der Schaar J, Visser LNC, Bouwman FH, et al. Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: a systematic review. *Alzheimers Res Ther* 2022;14:31. doi:10.1186/s13195-022-00971-3

37. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin* 2017;35:263-281. doi:10.1016/j.ncl.2017.01.005
38. Olivieri P, Hamelin L, Lagarde J, et al. Characterization of the initial complaint and care pathways prior to diagnosis in very young sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:90. doi:10.1186/s13195-021-00829-0
39. McAleese KE, Colloby SJ, Thomas AJ, et al. Concomitant neurodegenerative pathologies contribute to the transition from mild cognitive impairment to dementia. *Alzheimers Dement* 2021;17:1121-1133. doi:10.1002/alz.12291
40. Robinson JL, Xie SX, Baer DR, et al. Pathological combinations in neurodegenerative disease are heterogeneous and disease-associated. *Brain* 2023;146:2557-2569. doi:10.1093/brain/awad059
41. Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:981-988. doi:10.1016/j.jalz.2018.03.005
42. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement* 2019;15:888-898. doi:10.1016/j.jalz.2019.04.001
43. Kapasi A, Yu L, Boyle PA, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, ADNC pathology, and cognitive decline in aging. *Neurology* 2020;95:e1951-e1962. doi:10.1212/wnl.0000000000010454
44. Thomas-anterion C, Ribas C, Honore-masson S, Million J, Laurent B. Evaluation de la plainte cognitive de patients Alzheimer, de sujets MCI, anxiodépressifs et de témoins avec le QPC (Questionnaire de Plainte Cognitive). *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2004.
45. Koski L, Xie H, Konsztowicz S, Tetteh R. French-English cross-linguistic comparison and diagnostic impact of the AD-8 dementia screening questionnaire in a geriatric assessment clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:265-274. doi:10.1159/000289815
46. Ministère des Affaires sociales et de la santé. Quel parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ? 2017.
47. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999;52:231-238. doi:10.1212/wnl.52.2.231
48. Piau A, Steinmeyer Z, Cesari M, et al. Intrinsic Capacity Monitoring by Digital Biomarkers in Integrated Care for Older People (ICOPE). *J Frailty Aging* 2021;10:132-138. doi:10.14283/jfa.2020.51
49. Dumurgier J, Paquet C, Hugon J, Planche V, Gaubert S, Epelbaum S, Bombois S, Teichmann M, Levy R, Baudouin E, Vrillon A, Hourrègue C, Cognat E, Sabia S, Singh-Manoux A. MemScreen: A smartphone application for detection of mild cognitive impairment: A validation study: Smartphone App for MCI Detection. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025; 100077
50. Lesoil C, Bombois S, Guinebretiere O, et al. Validation study of «Santé-Cerveau», a digital tool for early cognitive changes identification. *Alzheimers Res Ther* 2023;15:70. doi:10.1186/s13195-023-01204-x
51. Haute Autorité de santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011.
52. Suivi, prescriptions et orientation de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou une affection apparentée par une infirmière en lieu et place du médecin [online]. Available at: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/cooperations/cooperation-entre-professionnels-de-sante/article/les-protocoles-de-cooperation>.
53. Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13:274-284. doi:10.1016/j.jalz.2016.09.008
54. Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2017;13:285-295. doi:10.1016/j.jalz.2016.09.009

55. Shaw LM, Arias J, Blennow K, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:1505-1521. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.220
56. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2022;18:2669-2686. doi:10.1002/alz.12756
57. Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease: Promises and challenges. *Rev Neurol (Paris)* 2023;179:161-172. doi:10.1016/j.neurol.2022.09.003
58. Palmqvist S, Janelidze S, Stomrud E, et al. Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related  $\beta$ -Amyloid Status. *JAMA Neurol* 2019;76:1060-1069. doi:10.1001/jamaneurol.2019.1632
59. Pérez-Grijalba V, Romero J, Pesini P, et al. Plasma A $\beta$ <sub>42</sub>/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2019;6:34-41. doi:10.14283/jpad.2018.41
60. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med* 2024;30:1085-1095. doi:10.1038/s41591-024-02869-z
61. Schindler SE, Galasko D, Pereira AC, et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology - recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease. *Nat Rev Neurol* 2024. doi:10.1038/s41582-024-00977-5
62. Vrillon A, Ashton NJ, Karikari TK, et al. Comparison of CSF and plasma NfL and pNfH for Alzheimer's disease diagnosis: a memory clinic study. *J Neurol* 2024;271:1297-1310. doi:10.1007/s00415-023-12066-6
63. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat Commun* 2020;11:812. doi:10.1038/s41467-020-14612-6
64. Ishii K. PET approaches for diagnosis of dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:2030-2038. doi:10.3174/ajnr.A3695
65. Koric L, Guedj E, Habert MO, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:725-734. doi:10.1016/j.neurol.2016.10.009
66. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement* 2013;9:e-1-16. doi:10.1016/j.jalz.2013.01.002
67. Nicolas G, Charbonnier C, Champion D. From Common to Rare Variants: The Genetic Component of Alzheimer Disease. *Hum Hered* 2016;81:129-141. doi:10.1159/000452256
68. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med* 2017;14:e1002270. doi:10.1371/journal.pmed.1002270
69. Nicolas G, Zaréa A, Lacour M, et al. Assessment of Mendelian and risk-factor genes in Alzheimer disease: A prospective nationwide clinical utility study and recommendations for genetic screening. *Genet Med* 2024;26:101082. doi:10.1016/j.gim.2024.101082
70. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, Vezzulli P, Falini A, Agosta F. Amyloid-Related Imaging Abnormalities and  $\beta$ -Amyloid-Targeting Antibodies: A Systematic Review. *JAMA Neurol* 2022;79:291-304. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5205



**Document édité à la demande et avec le soutien de  
la Fédération des Centres Mémoire  
<https://www.centres-memoire.fr>**