

## Prévention et traitement

# Les démences du point de vue neurologique: Partie 2

En complément de la première<sup>1</sup> partie sur le diagnostic, cette deuxième partie se penche sur le thème de la prévention et du traitement des démences du point de vue neurologique. Sur la base d'un diagnostic étiologique différencié, des mesures préventives et thérapeutiques devraient être prises le plus tôt possible sur une base individuelle.

**Prof. Dr méd. Nils Peters<sup>a,b,c,k</sup>, Dr méd. Hans Pihan<sup>d,k</sup>, Dr méd. Olivier Rouaud<sup>a,k</sup>, Dr phil. Michael M. Ehrensperger<sup>c</sup>, PD Dr méd. Marc Sollberger<sup>c,k</sup>, Dr méd. Leonardo Sacco<sup>f,k</sup>, Prof. Dr méd. Bogdan Draganski<sup>g,h,k</sup>, Prof. Dr méd. Jean-Marie Annoni<sup>i,k</sup>, Dr méd. Ansgar Felbecker<sup>j,k</sup>**

<sup>a</sup> Stroke Center, Klinik für Neurologie, Klinik Hirslanden, Zürich; <sup>b</sup> Neurologische Klinik und Stroke Center, Universitätsspital und Universität Basel, Basel; <sup>c</sup> Universitäre Altersmedizin FELIX PLATTER, Basel; <sup>d</sup> Neurologische Klinik, Spitalzentrum Biel, Biel; <sup>e</sup> Leenaards Memory Centre, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; <sup>f</sup> Ambulatorio della Memoria, Unità disturbi Cognitivi e Logopedia, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Lugano; <sup>g</sup> Laboratoire de recherche en neuro-imagerie (LREN) – Département des neurosciences cliniques, CHUV, Université de Lausanne, Lausanne; <sup>h</sup> Abteilung Neurologie, Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland; <sup>i</sup> Neurologische Klinik und Department, Kantonsspital und Universität Fribourg, Fribourg; <sup>j</sup> Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; <sup>k</sup> Task Force Demenz der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

<sup>1</sup> La Partie 1, «Les démences du point de vue neurologique – diagnostic», est parue dans le numéro précédent du Forum Médical Suisse.

## Introduction

En raison de l'évolution démographique, les démences représentent un défi médical, psychosocial (pour les personnes atteintes et leur environnement social) et socio-économique croissant pour la société. Des chiffres détaillés sur la démographie et l'épidémiologie sont disponibles dans la première partie de l'article de revue.

Pour un traitement et des mesures préventives différenciés, il est essentiel de prendre en compte le fait que la notion de démence ne décrit pas une maladie unique, mais un syndrome de limitations cognitives ayant un impact pertinent sur la vie quotidienne, dont les causes peuvent être très diverses. Comme indiqué dans la Partie 1, il convient ici de mentionner en particulier les maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, ainsi que les maladies neurovasculaires. Ces dernières représentent la deuxième cause la plus fréquente de démences et englobent un grand nombre de maladies neurovasculaires qui peuvent être associées à des limitations cognitives vasculaires pouvant aller jusqu'à la démence vasculaire. En outre, il y a lieu de mentionner à nouveau les démences mixtes (en anglais: «mixed dementia»), telles que les maladies neurodégénératives et neurovasculaires mixtes.

La deuxième partie de cet article de revue est consacrée à la prévention et au traitement

des démences, après avoir abordé dans la première partie les principaux aspects relatifs au diagnostic du point de vue neurologique.

## Prévention

Tant que les traitements médicamenteux ne permettront pas d'influer de manière substantielle l'évolution d'une démence, la prévention des maladies sous-jacentes jouera un rôle central. Des modèles épidémiologiques estiment que jusqu'à 40% des cas de démence dans nos sociétés occidentales pourraient être évités par une réduction efficace des facteurs de risque connus [1]. Sont en premier lieu concernés les facteurs de risque vasculaires. Cependant, d'autres facteurs de risque modifiables, tels qu'un faible niveau d'éducation, l'isolement social, une déficience auditive ou une dépression, contribuent également de manière considérable à l'augmentation du risque de démence plus tard dans la vie [2]. Les risques apparaissent parfois déjà à un âge précoce ou intermédiaire, mais n'ont des répercussions sur les capacités cognitives que des décennies plus tard. Il est donc difficile de démontrer l'efficacité des stratégies de prévention à l'aide de preuves médicales.

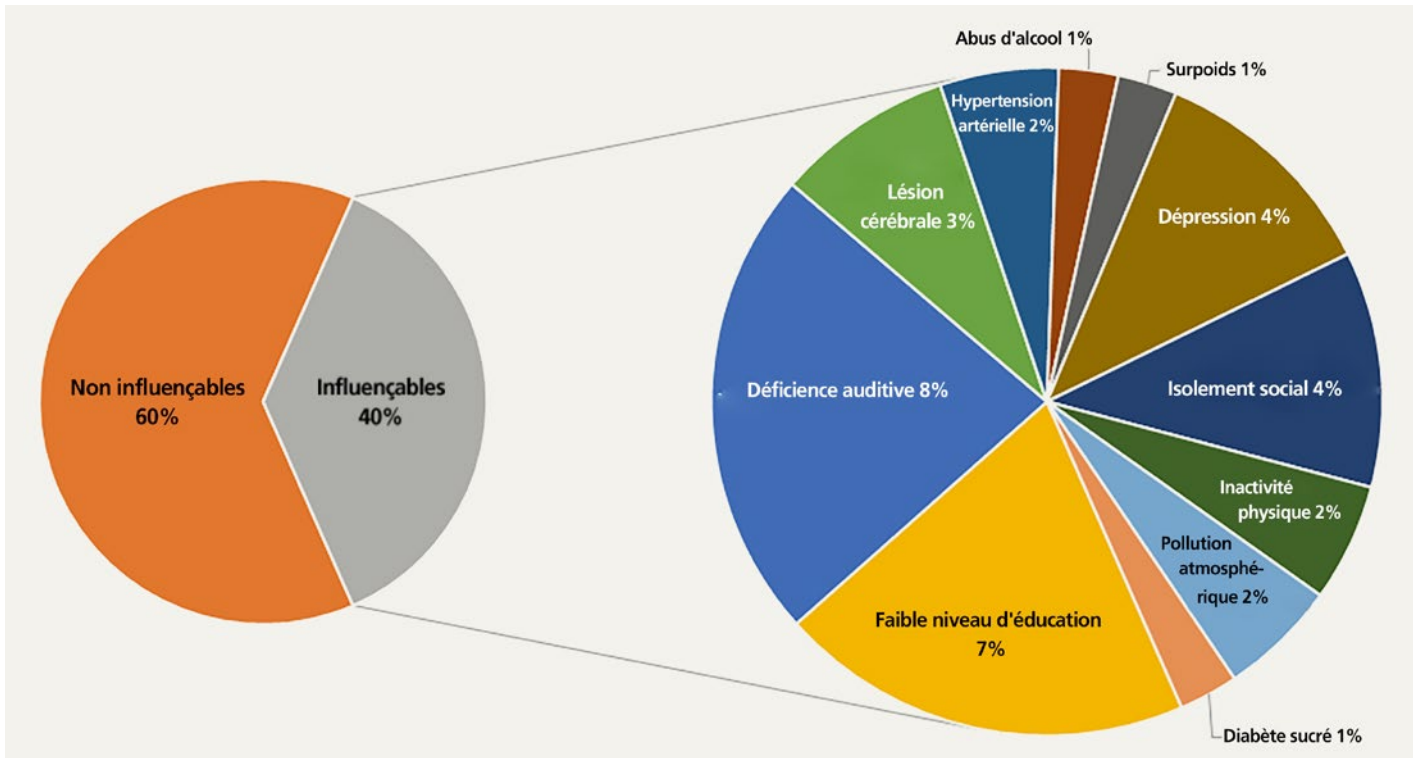
Les recommandations pour une prévention efficace de la démence comprennent d'une part

des aspects liés à la sensibilisation aux questions de santé et au mode de vie, tels qu'une alimentation équilibrée, l'évitement du tabagisme et d'une consommation excessive d'alcool, ainsi que la pratique régulière d'activités physiques, intellectuelles et sociales. L'information et l'éducation de la population jouent un rôle décisif à cet égard.

D'autre part, le diagnostic et le traitement précoces des principaux facteurs de risque et maladies vasculaires jouent un rôle crucial. Ceci vaut non seulement pour les formes de démence vasculaire, mais aussi pour les démences neurodégénératives et mixtes, dont la progression est également influencée par des facteurs vasculaires (fig. 1) [3]. Les facteurs de risque vasculaires courants, tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le diabète sucré, ont un impact majeur sur les risques de démence. Une approche thérapeutique multimodale additive semble être la plus efficace en termes de prévention, ce qui a été confirmé par des études récentes [4]. Dans le cadre de la prévention et du traitement des maladies vasculaires, la collaboration interdisciplinaire avec les médecins de famille joue un rôle essentiel.

## Traitement

Les approches thérapeutiques existantes pour les démences dépendent de la cause sous-



**Figure 1:** Facteurs de risque de démence: 40% des facteurs de risque de démence sont considérés comme influençables. Ils sont représentés avec leur pourcentage dans la partie droite de la figure. Outre les facteurs de risque vasculaires connus, des facteurs de risque «spécifiques à la démence» jouent un rôle et interviennent parfois déjà des décennies avant l'apparition de la démence (d'après [2]).

jacente. En principe, la distinction est faite entre les traitements causaux et les traitements symptomatiques. Dans le cas de la démence vasculaire et mixte, le traitement des facteurs de risque et maladies vasculaires sous-jacents est au premier plan, les mesures thérapeutiques n'étant plus aussi efficaces en présence d'une démence que dans le domaine de la prévention ou qu'en cas de troubles cognitifs uniquement légers (voir ci-dessus). Ainsi, l'hypertension artérielle est le principal facteur de risque de microangiopathie cérébrale, qui est la forme la plus fréquente de démence vasculaire. Le traitement aigu de l'accident vasculaire cérébral (AVC) revêt également une grande importance dans la prévention de la démence vasculaire dite «démence post-AVC»: on sait qu'environ 10% des patientes et patients victimes d'un AVC développent une démence après ou à cause de l'AVC. En cas de récurrence d'AVC, ce risque est multiplié par trois et concerne 30% des individus [5].

### Approches thérapeutiques causales

Pour la maladie d'Alzheimer, la «Food and Drug Administration» (FDA) a approuvé en 2021 l'aducanumab, le premier traitement modificateur de la maladie à base d'anticorps, aux États-Unis. Le traitement repose sur une immunisation passive par des anticorps dirigés contre la bêta-amyloïde, qui forme la base de ce que l'on appelle les plaques amyloïdes. L'objectif est de

réduire la formation des plaques et d'obtenir ainsi un effet positif sur la neurodégénérescence.

L'autorisation de l'aducanumab s'est appuyée sur les résultats des études existantes (études EMERGE et ENGAGE) portant sur un total de 3200 patientes et patients, un effet commun aux études ayant été avant tout décrit sur les biomarqueurs de la maladie (amyloïde, tau) [6, 7]. Un effet sur le maintien des fonctions cognitives n'a été démontré que dans EMERGE avec la dose de médicament la plus élevée. Dans l'ensemble, le bénéfice clinique en termes de temps gagné avec une qualité de vie préservée n'est donc pas clair.

Les résultats des deux études ayant conduit à l'autorisation de l'aducanumab ont suscité des critiques, notamment en raison des effets indésirables potentiels rapportés (réactions inflammatoires, œdèmes vasculaires, hémorragies intracérébrales) [6-8]. Une autorisation dans l'Union européenne a été refusée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la demande d'autorisation en Suisse a été retirée par le fabricant. La commercialisation de la substance a été momentanément interrompue. L'efficacité du traitement par l'aducanumab doit à présent être évaluée plus en profondeur dans le cadre d'une étude de phase 3b/4 (étude ENVISION, ClinicalTrials.gov: NCT05310071).

Les premiers résultats d'une étude de phase 3 (Clarity AD, ClinicalTrials.gov: NCT03887455) sur l'efficacité de l'anticorps

anti-bêta-amyloïde lécanémab (BAN2401) ont été publiés récemment [9]. L'étude en double aveugle et contrôlée contre placebo a montré un effet positif sur les biomarqueurs ainsi que sur le critère d'évaluation primaire clinique chez environ 1800 patientes et patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce (y compris «mild cognitive impairment» [MCI]) sur une période de traitement de 18 mois. L'autorisation en Suisse est attendue pour 2024. Au cours des neuf premiers mois de traitement, il peut se produire des ARIA («amyloid-related imaging abnormalities»), principalement asymptomatiques et détectables à l'IRM, qui correspondent à un œdème vasogénique ou à des (micro-)hémorragies. L'évaluation de la sévérité de ces ARIA est importante pour la planification du traitement ultérieur. La spécialité de la neurologie peut tout particulièrement apporter une contribution précieuse à cet égard. Dans l'ensemble, la pose de l'indication adéquate revêtira une importance capitale et il s'agira de déterminer plus précisément au fil du temps le rapport coût/bénéfice ainsi que le gain individuel de qualité de vie sous traitement.

Les résultats d'études portant sur d'autres substances ayant un mécanisme d'action similaire se sont récemment révélés négatifs en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire cognitif (ganténérumab) ou sont attendus prochainement (donanémab).

Étant donné que les dépôts amyloïdes ou la formation de plaques précèdent déjà de 10–15 ans les symptômes cliniques cognitifs, il est possible qu'un diagnostic précoce ou une initiation précoce du traitement conduise à un meilleur résultat thérapeutique. Cela doit cependant encore être démontré par les résultats de futures études. L'analyse du liquide céphalorachidien et les méthodes de médecine nucléaire pour détecter la formation de plaques amyloïdes jouent un rôle primordial dans le cadre du processus diagnostique visant à poser l'indication à un stade précoce, lorsque les limitations cognitives sont éventuellement encore discrètes.

D'autres approches thérapeutiques potentielles font actuellement aussi l'objet d'études cliniques, comme par exemple le rôle potentiel des agonistes des récepteurs du «glucagon-like peptide» (GLP)-1 (sémaglutide) dans la prévention de la progression de la maladie d'Alzheimer précoce (étude EVOKE, Clinical-Trials.gov: NCT04777396).

### Approches thérapeutiques symptomatiques

Les approches thérapeutiques symptomatiques continuent de jouer un rôle important dans le traitement de la démence. L'entraînement des fonctions quotidiennes et la pratique régulière d'une activité physique sont essentiels. À cet effet, l'ergothérapie et la physiothérapie peuvent être recommandées précisément aux stades précoces de la maladie, en particulier dans les cas où il existe des symptômes moteurs et des restrictions de mobilité [10, 11]. Les approches ergothérapeutiques peuvent avoir un effet stabilisateur, par exemple dans le domaine de la planification et de l'exécution des actions dans le cadre de situations quotidiennes individuelles, et soutenir l'autonomie et la qualité de vie des personnes concernées. Ces objectifs individuels devraient être énumérés et spécifiés dans le cadre de la demande de garantie de prise en charge des coûts. D'autres thérapies non médicamenteuses telles que la logopédie, la musicothérapie, la thérapie neuropsychologique ou les thérapies d'activation sont utilisées en fonction des symptômes, de l'âge de la patiente ou du patient et du stade de la maladie.

Parmi les traitements médicamenteux symptomatiques de la démence d'Alzheimer, il convient de mentionner en particulier les médicaments anti-démence (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et mémantine), dont le rôle est mentionné dans les lignes directrices actuelles. Un effet positif sur les fonctions cognitives, en particulier les performances exécutives, ainsi que sur les activités quotidiennes est décrit, le groupe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase étant recommandé dans les cas de démence légère à modérée et la mémantine dans les phases plus avancées de la maladie. Les

médicaments peuvent également être utilisés en cas de démence mixte. L'utilisation en cas de démence purement vasculaire doit être considérée comme un traitement off-label individuel. Les limitations cognitives individuelles, leur évolution et leur influence sur les activités quotidiennes des personnes concernées doivent être régulièrement réévaluées sous traitement. De manière générale, il convient d'être attentif à l'apparition d'effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, avec les médicaments anti-démence. À cet égard, l'utilisation de préparations transdermiques offre un meilleur profil d'effets indésirables. En principe, le bénéfice clinique ainsi que les éventuels effets indésirables du traitement anti-démence devraient être abordés et documentés lors d'une consultation de suivi. En ce qui concerne la durée d'un traitement anti-démence et un éventuel arrêt du traitement, il convient de tenir compte des critères formels dans le cadre des contrôles de suivi réguliers, y compris des tests neurocognitifs.

Les autres traitements symptomatiques dépendent des symptômes existants. Ces traitements concernent surtout les symptômes comportementaux tels que les troubles affectifs, en particulier la dépression, les troubles de la motivation et du comportement, les symptômes psychotiques, l'agitation ou l'agressivité, ainsi que les troubles anxieux ou du sommeil. Les traitements antidépresseurs semblent retarder le passage d'un MCI à une démence. Des recommandations pour le traitement des symptômes correspondants ont été publiées [12]; en présence de tels symptômes, il convient de se concerter avec un spécialiste en psychiatrie. Les symptômes de dépression constituent souvent un symptôme non cognitif précoce de la démence. Un traitement médicamenteux doit être mis en place dans ces cas, en évitant les médicaments ayant un effet anticholinergique, comme les tricycliques. En présence de signes cliniques évocateurs d'une autre maladie neurologique sous-jacente, celle-ci doit être traitée conformément aux lignes directrices actuelles en ce qui concerne les symptômes non cognitifs (par ex. traitement dopaminergique des symptômes moteurs en cas de maladie de Parkinson). Le traitement et l'accompagnement à long terme des personnes concernées et de leurs familles devraient se faire en collaboration avec les médecins de famille et d'autres spécialistes.

### Perspectives

Dans le contexte de l'évolution démographique, le thème des troubles cognitifs et de la démence va continuer à gagner en importance dans les années à venir. Une prévention et un traitement différenciés et aussi précoces que possible continueront donc à jouer un rôle décisif à

## L'essentiel pour la pratique

- Tout comme le diagnostic détaillé, l'évaluation du traitement devrait se faire de manière interdisciplinaire dans des centres spécialisés.
- La prévention et le traitement des maladies vasculaires occupent une place majeure dans la médecine de premier recours.
- Les symptômes non cognitifs de la démence doivent également être reconnus et traités de manière adéquate par une approche interdisciplinaire.
- Le traitement à base d'anticorps par lécanémab pour la maladie d'Alzheimer précoce est sur le point d'être autorisé.

l'avenir. De nouvelles approches thérapeutiques médicamenteuses pour les maladies neurodégénératives font l'objet de recherches et sont pour certaines sur le point d'être autorisées.

### Correspondance

Prof. Dr méd. Nils Peters  
Stroke Center  
Klinik für Neurologie Hirslanden  
Witellikerstrasse 40  
CH-8032 Zürich  
nils.peters[at]hirslanden.ch

### Disclosure statement

NP: Honoraires d'OM Pharma pour une présentation au comité consultatif ainsi que de Novo Nordisk Pharma AG pour un comité consultatif. OR: Honoraires de conférencier de Biogen et OM Pharma; participation à un Data Safety Monitoring Board ou à un comité consultatif d'OM Pharma, Schwabe Pharma. LS: Subventions de GE pour des manifestations éducatives; paiement de Biogen pour une prise de position; participation à un Data Safety Monitoring Board ou à un comité consultatif de Biogen. BD: Subventions d'OM Pharma et de Roche pour des conférences et des ateliers; participation à un comité consultatif de Biogen. JMA: Collaboration au sein de la commission d'éthique de la recherche locale, Lausanne; honoraires de conférencier d'OM Pharma, Novartis, Biogen, de la Société Suisse de Neurologie ainsi que de l'Hôpital de l'Île; subventions pour des frais de déplacement (Interlaken 2022); participation à un Data Safety Monitoring Board ou à un comité consultatif d'Almirall. AF: Honoraires de consultant (paiement à l'institution) de Roche, Biogen, OM Pharma, Specialty Care Therapiezentren AG, Nestlé, Vifor Pharma; honoraires de conférencier (paiement à l'institution) de Schwabe Pharma et OM Pharma; président et membre du Comité de Swiss Memory Clinics, membre du Comité de la Fondation Alois & Auguste ainsi que de la National Platform Dementia. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

### Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09293>.



**Prof. Dr méd. Nils Peters**  
Stroke Center, Klinik für Neurologie,  
Klinik Hirslanden, Zürich