



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Juillet 2014

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : [Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique](#).

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Généralités	5
1. Critères diagnostiques	7
2. Données épidémiologiques de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, place par rapport à la détérioration cognitive	9
3. Données physiopathologiques	12
4. Facteurs favorisants	13
4.1 Stade évolutif	13
4.2 Anosognosie	13
4.3 Facteurs environnementaux	13
4.4 Médicaments	13
4.5 Comorbidités	14
5. Conséquences pour le patient et l'entourage	15
5.1 Retentissement associé à l'apathie rapporté pour le patient	15
5.2 Retentissement associé à l'apathie rapporté pour les proches aidants	16
6. Démarche diagnostique	17
6.1 Repérage, outils et orientation diagnostique	17
6.2 Synthèse et transmission des informations	19
6.3 Évaluation structurée et enquête étiologique	20
6.4 Un diagnostic différentiel incontournable : l'état dépressif	21
6.5 Évaluation du retentissement	23
6.5.1 Évaluation du retentissement sur le patient	23
6.5.2 Évaluation du retentissement sur les proches aidants	23
7. Approches thérapeutiques de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées	24
7.1 Approches non pharmacologiques	24
7.2 Approches pharmacologiques	31
7.2.1 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine	31
7.2.2 Les autres psychotropes	35
Annexe 1. Méthode de travail	38
Annexe 2. Recherche documentaire	41
Références	49
Participants	53
Fiche descriptive	56

Abréviations et acronymes

AES	<i>Apathy Evaluation Scale</i>
AI	<i>Apathy Inventory</i>
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
IADL	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>
EAD	Échelle d'appréciation de la démotivation
EADC	<i>European Alzheimer's Disease Consortium</i>
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LARS	<i>Lille Apathy Rating Scale</i>
MA et MA	Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MCRO	Mesure canadienne du rendement occupationnel
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MOH	Modèle de l'occupation humaine
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
SPCD	Symptômes psychologiques et comportementaux de la démence

Généralités

L'apathie (de l'alpha privatif et affection, passion) renvoie historiquement à « l'impassibilité voulue, l'état de l'âme dont aucune émotion ne vient troubler la tranquillité »¹. Dans la Grèce antique « l'apathie du sage des Stoïciens »² est ainsi une condition préliminaire à la pensée épurée d'affects perturbateurs comme la peur ou la passion. Cette signification perdurera peu ou prou jusqu'à l'époque contemporaine à partir de laquelle le terme sera principalement associé à la « nonchalance »¹ et à « l'indolence à agir, à sentir »², avec la connotation péjorative du manque de « volonté » que ces termes comportent. Les définitions médicales modernes de l'apathie prennent leur source dans les travaux de Marin datant des années 1990 (1) et sont en lien avec cette définition contemporaine. Le modèle de Marin décrit l'apathie comme **un syndrome clinique dont le processus principal consiste en un déficit persistant de la motivation rapporté par le sujet lui-même ou par l'entourage. Cet état contraste avec le niveau antérieur de fonctionnement du sujet ou les standards d'âge et de culture. Marin a décrit des manifestations comportementales (diminution des comportements dirigés vers un but), cognitives et émotionnelles de l'apathie.** Afin de garder la spécificité de ce syndrome et d'exclure les diagnostics différentiels, ces manifestations ne devraient pas être attribuables à une diminution du niveau de conscience, à un déficit intellectuel ou à une détresse émotionnelle. Cependant, dans de nombreuses situations cliniques, l'apathie n'apparaît pas en tant que syndrome isolé mais comme dimension symptomatique d'un état pathologique préexistant comme dans les maladies neurodégénératives, dans certains troubles psychiatriques ou certaines affections générales qui n'entrent pas dans le champ de ce travail (cf. tableau 1).

Ce document aborde l'apathie chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées (MA et MA), dont la démarche diagnostique a été décrite dans la recommandation de bonne pratique publiée par la HAS en 2011 (2).

Au cours de ces affections, l'apathie est très fréquente (cf. chapitre 2) et il a été montré qu'elle s'accompagne d'une aggravation du pronostic fonctionnel des patients et d'une majoration du sentiment de fardeau des proches aidants (cf. § 5.2).

Par ailleurs on associe plus fréquemment la MA et MA à des manifestations psycho-comportementales revêtant un caractère perturbateur qu'à des comportements de retrait comme l'apathie. Les troubles du comportement perturbateurs ont fait l'objet d'une recommandation de bonne pratique spécifique publiée par la HAS en 2009 (3). Dans un contexte institutionnel par exemple, le malade apathique se fera naturellement moins remarquer par l'ensemble du personnel soignant que le malade agité ou bruyant qui perturbe directement son environnement. Dans le cadre d'une prise en charge globale des patients atteints de la MA et MA, il apparaît donc important d'orienter les différentes catégories d'intervenants concernés pour faciliter l'identification et la prise en charge des patients apathiques.

Enfin, un enjeu important de cette recommandation de bonne pratique réside dans le fait que l'apathie est souvent confondue avec la dépression, pouvant aboutir à un traitement thérapeutique inadapté.

¹ Dictionnaire de l'Académie française, 9^e édition, accessible sur <http://www.academie-francaise.fr/le-dictionnaire/consultation-en-ligne>

² Dictionnaire d'Émile Littré

Tableau 1. Les pathologies associées à de l'apathie, adapté d'après Ishii *et al.* et Clarke *et al.* (4, 5)

Affections neurologiques	Affections psychiatriques	Affections générales
Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées	Épisodes dépressifs majeurs	Hypothyroïdie et autres affections endocriniennes
Maladie de Parkinson	Troubles psychotiques aigus et chroniques	Intoxications médicamenteuses
Traumatismes crânio-cérébraux	Troubles de l'adaptation	Sevrage médicamenteux
Pathologies cérébro-vasculaires	Stress post-traumatique	Carence en vitamine B12
Hydrocéphalie	Troubles bipolaires	Insuffisance cardiaque
Hématome sous-dural chronique	Troubles dissociatifs	Insuffisance rénale
Confusion mentale		Cancer
Démence du VIH		Hypogonadisme
Sclérose en plaques		
Encéphalopathie anoxique		
Tumeurs cérébrales		
Encéphalopathie de Binswanger		
Syndrome de Korsakoff		
Encéphalite limbique		
Maladie de Creutzfeldt-Jacob		
Syndrome de Kluver Bucy		

1. Critères diagnostiques

Une limitation majeure à l'étude clinique de l'apathie a été, et est toujours dans une moindre mesure, l'absence de critères cliniques opérationnels consensuels (6, 7).

Dans ce contexte, plusieurs adaptations successives des critères de Marin ont été proposées par différents auteurs (8-12).

Parmi les plus cités figurent les travaux de Starskein (8) qui ont notamment introduit une notion arbitraire de durée de présence des symptômes (4 semaines) pour porter le diagnostic et le regroupement de symptômes à la manière des classifications internationales des maladies (DSM et CIM).

En 2009, le groupe de travail international de Robert *et al.*, sous l'égide de l'Association française de psychiatrie biologique (AFPB), de l'*European Psychiatric Association* (EPA) et de l'*European Alzheimer's Disease Consortium* (EADC), a réalisé une synthèse des divers travaux publiés jusqu'alors sur l'apathie (7). Ils ont proposé une actualisation des critères diagnostiques, avec la volonté d'en rendre le contenu consensuel (cf. Tableau 2). Le critère A reprend la définition générale de l'apathie communément admise, à savoir **une diminution de la motivation**. Ensuite sont décrites **les 3 dimensions de l'apathie (comportementale, cognitive et émotionnelle)** avec pour chaque dimension la présence d'un critère correspondant à un défaut d'initiation et d'un critère correspondant à un défaut de réactivité (critères B1, B2 et B3). Le critère C précise l'importance du déficit fonctionnel attribuable à l'apathie. Enfin le critère D donne les principaux axes du diagnostic différentiel (7, 13). Il est important de souligner qu'à la date de publication de cette recommandation de bonne pratique, ces critères ne font pas partie des classifications diagnostiques internationales.

Tableau 2. Les critères diagnostiques de Robert et al. (7)

Pour un diagnostic d'apathie, le patient doit remplir les critères A, B, C et D.

	OUI	NON	NA*
A. Perte ou baisse de motivation comparativement à l'état antérieur ou au fonctionnement normal pour l'âge et le niveau culturel du patient. Ce changement est rapporté par le patient lui-même ou son entourage.			
B. Présence la plupart du temps durant une période minimum de 4 semaines d'au moins 1 symptôme dans au moins 2 des 3 domaines suivants :			
B1. ACTION : perte ou réduction des comportements dirigés vers un but, mise en évidence par au moins un des symptômes suivants :			
- INITIATION : perte des comportements auto-initiés (p. ex., entamer une conversation, réaliser des activités de la vie quotidienne, initier une activité sociale, communiquer des choix)			
- RÉPONSE : perte des comportements en réponse aux sollicitations de l'environnement (p. ex. : répondre dans la conversation, participer à une activité sociale)			
B2. COGNITION : perte ou réduction des activités cognitives orientées vers un but, mises en évidence par au moins un des symptômes suivants :			
- INITIATION : perte de spontanéité ou de curiosité pour les événements nouveaux ou habituels (p. ex., initier des tâches complexes, s'intéresser aux événements récents, répondre aux opportunités sociales, manifester un intérêt pour les affaires personnelles, familiales ou sociales)			

- RÉPONSE : perte de réactivité aux commentaires ou questions de l'entourage concernant les événements nouveaux ou habituels (p. ex. à propos de la résidence, du voisinage ou du quartier)			
B3. ÉMOTION : perte ou diminution des émotions mise en évidence par au moins un des symptômes suivants :			
- INITIATION : un manque de ressenti émotionnel (p. ex., sentiment subjectif d'un manque ou d'une absence d'émotion ou observation par autrui d'affects émoussés), rapporté par le sujet lui-même ou observé par les autres			
- RÉPONSE : perte de réactivité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs de l'environnement (p. ex., l'entourage rapporte une absence ou une faible réactivité émotionnelle face à des événements agréables, une épreuve personnelle, une maladie grave, des nouvelles bouleversantes)			
C. Les critères (A et B) sont à l'origine d'une souffrance et/ou interfèrent avec la vie sociale et occupationnelle.			
D. Les critères (A et B) ne s'expliquent pas exclusivement par un handicap physique (p.ex. cécité, surdité, etc.) ou des troubles moteurs, par une réduction du niveau de conscience ou par les effets physiologique directs d'une substance (p. ex. abus de toxique, médicaments) **.			
DIAGNOSTIC APATHIE (selon critères A, B, C, D)			

* NA = non applicable. ** La réponse OUI = A & B ne sont pas liés à un handicap. La réponse NON = A & B sont liés à...

La démarche diagnostique doit reposer sur la recherche des 4 critères catégoriels d'apathie. La présence d'au moins un de ces critères justifie une évaluation clinique et environnementale, ainsi qu'une prise en charge adaptée.

Si le patient ne remplit que partiellement ces critères, il devra tout de même être considéré à risque et les domaines pathologiques du critère B devront faire l'objet d'une prise en charge adaptée la plus précoce possible.

2. Données épidémiologiques de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, place par rapport à la détérioration cognitive

La prévalence de l'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer varie beaucoup en fonction du stade de la maladie et des outils utilisés pour son diagnostic.

Selon la revue de la littérature d'Ishii *et al.* publiée en 2009 (4), elle peut ainsi atteindre des extrêmes de 32 à 93 % en utilisant l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) comme outil diagnostique, et des extrêmes de 24 à 86 % en utilisant d'autres outils tels que l'inventaire apathie (IA), l'échelle apathie ou autres. La majorité des études évaluant la fréquence de l'apathie et sa place par rapport aux autres symptômes psychologiques et comportementaux de la démence a utilisé le NPI comme outil d'évaluation principal. Par soucis d'homogénéité, n'ont été retenues ci-après que les études ayant utilisé cet outil. Les pourcentages sont arrondis à l'unité.

En France, le suivi prospectif semestriel de la cohorte REAL.FR (issue du Réseau sur la maladie d'Alzheimer français, étude multicentrique) a permis d'étudier l'histoire évolutive de la maladie d'Alzheimer. Les patients ont été inclus entre 2000 et 2002 et suivis 4 ans (14). Les troubles psychologiques et comportementaux étaient évalués au moyen du NPI. Dans une première publication en 2003, Benoit *et al.* rapportent une prévalence de l'apathie de 64 % chez les 235 sujets inclus avec un score du *Mini Mental State Examination* (MMSE) compris entre 11 et 20 (15) (cf. tableau 3). En 2005, la même équipe valide ces premiers résultats et apprécie l'évolution en fonction du degré d'atteinte cognitive et donc de la durée d'évolution de la maladie neurocognitive sous-jacente : 47 % des sujets présentant une apathie ont un score MMSE compris entre 21 et 30 (n = 259) et 61 % des sujets, un score MMSE compris entre 11 et 20 (n = 223) (16). L'augmentation de la prévalence de l'apathie en fonction du temps d'évolution de la maladie neurodégénérative se retrouve dans un autre travail toujours réalisé à partir de la même cohorte REAL-FR et prenant en compte les 4 années de suivi : la prévalence de l'apathie était de 43 % à l'inclusion et de 63 % en fin de suivi (17).

À l'échelon européen, l'EADC a produit une analyse multivariée réalisée chez 2 354 patients issus de 12 pays européens et incluant notamment les données de la cohorte REAL-FR (18). Les résultats ont permis de regrouper les différents symptômes psychologiques et comportementaux en 4 sous-groupes (correspondant à 4 sous-syndromes) : hyperactivité, psychose, troubles affectifs et apathie. Le sous-syndrome « apathie » était le plus représenté avec 55 % des patients atteints.

L'étude récente de Vilalta-Franch *et al.* (19) a retrouvé une prévalence du syndrome apathique de 21 % et une incidence de 10,6 %/an dans une cohorte de 491 patients atteints de maladie d'Alzheimer. Le diagnostic était porté selon les critères de Marin, grâce à une évaluation préalable à l'aide du sous-score du NPI. Les auteurs expliquent cette faible prévalence par le fait que les patients constituant leur échantillon présentaient un stade modéré à sévère de la maladie d'Alzheimer (27,7 % avaient un score MMSE compris entre 20 et 30 ; 66,6 % entre 11 et 19 et 5,3 % inférieur ou égal à 10).

Tableau 3. Prévalence de l'apathie dans des cohortes françaises et européennes de patients atteints de maladie d'Alzheimer

Études (auteur, année)	Cohorte, n	Score MMSE	Apathie (%)
Benoit <i>et al.</i> , 2003 (15)	REAL.FR, n = 235	11-20	64
Benoit <i>et al.</i> , 2005 (16)	REAL.FR, n = 223 n = 259	11-20 21-30	61 47
Aalten <i>et al.</i> , 2007 (18)	EADC, n = 2 354	0-29 (*)	55

REAL.FR : Réseau français sur la maladie d'Alzheimer ; MMSE : *Mini Mental State Examination* ; EADC : *European Alzheimer's Disease Consortium* ; (*) score moyen de $17,8 \pm 5,9$

Ces données sont concordantes avec celles recueillies et analysées dans d'autres régions du monde (cf. tableau 4).

Tableau 4. Prévalence de l'apathie dans différentes études internationales chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer

Études (auteur, année, pays)	n	Score MMSE (moyenne)	Apathie (%)
Mega <i>et al.</i> , 1996, Amérique du Nord (20)	50	16,2	72
Fuh <i>et al.</i> 2005, Taiwan (21)	320	17,1	42
Piccininni <i>et al.</i> , 2005, Italie (22)	50	16,8	74
Peters <i>et al.</i> , 2006, Canada (23)	576	20,7	59
Toyata <i>et al.</i> , 2007, Japon (24)	261	19	64
Garcia-Alberca <i>et al.</i> , 2011, Espagne (25)	125	14,5	74

MMSE : *Mini Mental State Examination*

D'autres études ont également montré une corrélation entre une diminution du score au MMSE et une augmentation des scores d'apathie. Landes *et al.* (26) ont évalué la prévalence de l'apathie chez 131 patients atteints de maladie d'Alzheimer de manière probable (n = 48) ou possible (n = 83) au moyen du *Dementia Apathy Interview and Rating* : les scores d'apathie augmentent avec les stades de sévérité de la démence, le déficit cognitif et fonctionnel.

Dans une étude prospective longitudinale menée sur 247 patients atteints de maladie d'Alzheimer, Starkstein *et al.* (27) ont montré que l'apathie (évaluée au moyen de l'échelle apathie) était significativement associée à l'âge (p = 0,009), à un déclin fonctionnel (p = 0,006 évalué par la *Functioning Independence Measure*) et à un déclin cognitif plus rapide (p = 0,0007 évalué par le MMSE).

L'apathie est retrouvée à tous les stades évolutifs de la maladie, y compris en période prodromale (*Mild Cognitive Impairment* ou MCI).

Les résultats de l'étude multicentrique française PréAL (28) montrent que l'apathie est mise en évidence (ici par l'inventaire apathie) chez 38 % des patients atteints de troubles cognitifs légers (MMSE > 25).

Une autre étude publiée par Robert *et al.* en 2008, menée chez des patients atteints de troubles cognitifs légers, montre que le risque de conversion en maladie d'Alzheimer est significativement plus important pour les patients manifestant un manque d'intérêt, indicateur principal de l'apathie (29).

La majorité des études porte sur la prévalence de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer, mais elle est également fréquente dans les maladies apparentées ou dans d'autres conditions pathologiques (cf. Tableau 5).

Tableau 5. Prévalence de l'apathie dans différentes maladies neurocognitives. Adapté de la revue de la littérature d'Ishii *et al.* publiée en 2009 (4)

Maladie	Prévalence
Trouble cognitif léger (MCI)	15 à 40 %
Maladie de Parkinson	17 à 46 %
Paralysie supranucléaire progressive	22 à 91 %
Maladie de Huntington	59 à 82 %
Dégénérescence cortico-basale	40 %
Démence fronto-temporale	89 à 100 %
Maladie à corps de Lewy	52 %
Démence vasculaire	23 à 94 %

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

3. Données physiopathologiques

Robert *et al.* ont publié en 2012 une revue de la littérature sur les bases neurales de l'apathie dans les maladies neurodégénératives (30). Les résultats de cette revue prennent en compte des données de l'imagerie morphologique, fonctionnelle, de perfusion et métabolique et des données anatomopathologiques *post-mortem* chez des patients atteints de maladies neurodégénératives.

Malgré l'absence de consensus évident, notamment en raison de procédures méthodologiques diverses n'assurant pas une bonne comparabilité des données, les auteurs concluent à une atteinte fonctionnelle plus fréquente de certaines structures cérébrales associées à la présence de l'apathie. Il peut s'agir entre autres des zones du cortex cingulaire antérieur, du cortex orbitofrontal et du cortex préfrontal ventrolatéral.

Les interprétations neuropsychologiques liées à chacune de ces aires cérébrales, les neurotransmetteurs impliqués (dopamine et sérotonine) et les possibilités thérapeutiques théoriques qui y sont liées restent aujourd'hui du domaine de la recherche et n'ont pour le moment abouti à aucune thérapeutique spécifique.

4. Facteurs favorisants

La recherche et l'évaluation de l'apathie devraient faire partie d'une démarche systématique devant tout sujet présentant une dégradation progressive de ses fonctions cognitives à la faveur d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée. Cependant, à visée heuristique, certains facteurs favorisants peuvent être décrits.

La plupart des études épidémiologiques d'importance ont été conduites chez des malades répondant aux critères de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson ou aux critères plus généraux de « démence » selon le DSM. On ne dispose pas actuellement à notre connaissance de données comparatives avec un niveau de preuve suffisant pour orienter la recherche de l'apathie en fonction du type de maladie neurodégénérative dont souffre le patient.

4.1 Stade évolutif

Les manifestations de l'apathie peuvent être présentes dès les stades prodromaux et certains auteurs avancent des données étayant sa présence comme un facteur de risque de conversion vers les stades démentiels (cf. chapitre 2).

L'apathie semble présente à tous les stades évolutifs des maladies neurodégénératives et dans le cadre de la maladie d'Alzheimer sa prévalence augmente avec la diminution de l'efficacité cognitive globale mesurée par le MMSE (cf. chapitre 2).

4.2 Anosognosie

Starskein *et al.* ont étudié l'association entre l'anosognosie et l'apathie chez des sous-groupes de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (31) suivis entre 1 et 4 ans : les patients avec anosognosie (n = 29) avaient des scores sur l'échelle apathie significativement plus élevés que les patients sans anosognosie (n = 48) et ces scores augmentaient significativement avec le temps.

4.3 Facteurs environnementaux

Bien qu'il n'ait pas été identifié de données sur les facteurs touchant à l'environnement, l'expérience pratique montre que l'environnement peut être un facteur favorisant : hyperactivité imposée, mise en échec répétée, manque de renforcement positif, isolement excessif ou sous-stimulation, difficultés relationnelles...

4.4 Médicaments

Antidépresseurs : Benoit *et al.* ont montré que les patients apathiques avaient un taux élevé de prescription d'antidépresseurs, indépendamment de l'existence d'une dépression caractérisée (32). Comme le formulent ces auteurs, plusieurs facteurs peuvent expliquer cet état de fait : la difficulté du diagnostic différentiel entre l'apathie et la dépression ; la cooccurrence de l'apathie avec d'autres symptômes psychologiques et comportementaux nécessitant un traitement et la pression des proches aidants sur la prescription de psychotropes face à un proche qui leur semble en grande difficulté.

Enfin, bien qu'il manque d'études contrôlées pour le démontrer formellement, l'hypothèse d'une majoration de l'apathie par l'action de certains psychotropes comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'est pas à exclure. En effet, différentes études (33, 34) ont des résultats en ce sens, dont l'étude cas-témoins de Wongpakaran *et al.* (35) qui a comparé 160 patients déprimés âgés (mais non atteints de maladie d'Alzheimer) sous inhibiteurs de la recapture de la sérotonine à 224 patients non traités. L'apathie, évaluée dans cette étude avec des sous-échelles développées

par les auteurs (à partir de l'échelle GDS et de celle d'Hamilton), était plus importante après traitement (OR = 1,9 [1,14-3,17]).

Antipsychotiques atypiques : les neuroleptiques et, dans une moindre mesure, les antipsychotiques atypiques induisent un état d'indifférence psychomotrice, des manifestations extrapyramidales, et ont des effets sédatifs, dont les intensités respectives sont variables en fonction des molécules et des doses consommées. Ces manifestations peuvent être des composantes symptomatiques d'apathie et peuvent renforcer cette dernière quand elle est déjà présente.

Des associations avec d'autres médicaments (les antidépresseurs sérotoninergiques notamment) sont à risque d'effets secondaires favorisant l'apathie (cf. § 7.2.2). D'autres psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques et thymorégulateurs) sont également suspectés.

4.5 Comorbidités

Des comorbidités peuvent révéler, aggraver ou être à l'origine d'un syndrome apathique. La recherche de ces comorbidités est une étape recommandée de la démarche diagnostique et thérapeutique (2).

<p>Devant tout patient atteint de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées présentant une apathie, il est recommandé de rechercher une origine somatique surajoutée, une origine iatrogène et un facteur environnemental associé.</p>
--

5. Conséquences pour le patient et l'entourage

L'apathie a des conséquences à la fois sur le patient et sur les proches aidants (entourage ou professionnels).

Il faut cependant toujours prendre en compte les autres dimensions associées chez le patient et dans son entourage et qui peuvent également impacter le pronostic (comme par exemple l'isolement social ou la présence d'autres troubles psychologiques et comportementaux).

L'apathie qui s'aggrave est un des facteurs précipitant le placement en institution.

5.1 Retentissement associé à l'apathie rapporté pour le patient

► La perte d'autonomie fonctionnelle

L'étude multicentrique de Thomas *et al.* (36) rapporte chez 132 patients atteints de maladie d'Alzheimer un déficit cognitif (MMSE), une apathie (échelle de Marin), une dépression (échelle de Cornell) et une dépendance (score *Iso Resources group*) statistiquement plus prononcés. Les résultats de cette étude montrent que la dépendance est corrélée à l'âge et à l'apathie.

L'étude cas-témoins menée par Starkstein *et al.* en 2001 (6) rapporte que l'apathie, diagnostiquée selon les critères de Marin chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, était significativement associée à un déficit sévère dans les activités de la vie quotidienne (évaluées par la *Functioning Independence Measure* ou FIM) par rapport à ceux n'ayant pas d'apathie ($p < 0,01$) (37).

Dans l'étude prospective longitudinale menée sur 354 patients atteints de maladie d'Alzheimer (dont 247 suivis entre 1 et 4 ans), Starkstein *et al.* en 2006 (27) ont montré que l'apathie (évaluée au moyen de l'échelle apathie) était significativement associée à l'âge ($p = 0,009$), à un déclin fonctionnel ($p = 0,006$ évalué par la FIM) et à un déclin cognitif plus rapide ($p = 0,0007$ évalué par le MMSE).

► L'association à un phénotype globalement plus sévère de démence avec un risque de détérioration cognitive plus rapide

L'étude de Starkstein *et al.* (27) a également montré que la fréquence de l'apathie passait de 14 % aux stades intermédiaires de la maladie d'Alzheimer à 61 % pour les stades les plus sévères. Les patients qui développaient un tableau d'apathie au cours de la période de suivi présentaient un déclin cognitif significativement plus important que les patients sans apathie.

La revue de la littérature d'Ishii *et al.* précédemment décrite (4) rapporte qu'un ensemble de preuves suggère que l'apathie est corrélée à un faible score MMSE chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, mais certaines études ne retrouvent pas cette corrélation. Cette controverse reflète les différences de critères d'inclusion des patients, la diversité des outils diagnostiques de l'apathie, voire de méthodologie. Ishii *et al.* soulignent que cette controverse reflète également la relative incapacité du MMSE à évaluer le dysfonctionnement du lobe frontal, structure qui est le support de l'apathie dans les démences (38).

► Une majoration du risque de conversion au stade de MCI

Dans l'étude longitudinale de Robert *et al.* publiée en 2008 (29), 214 patients présentant des troubles cognitifs légers (stade MCI) ont été suivis pendant 3 ans et évalués avec l'inventaire apathie : chez les 59 patients (27,2 %) ayant développé une maladie d'Alzheimer, le risque de développer la maladie d'Alzheimer était significativement plus important chez les patients présentant un manque d'intérêt en phase prodromale, indépendamment d'autres facteurs comme la dépression (29).

► Une gêne aux stades les plus légers de la maladie neurodégénérative

Celle-ci apparaîtrait de manière moins évidente au fil de l'évolution de la maladie, peut-être en raison de l'installation et/ou de la majoration de l'anosognosie.

L'étude rétrospective de Derouesné *et al.* (40) a montré que la conscience du déficit cognitif varie énormément d'un patient à l'autre, en fonction de la méthode d'évaluation et du stade de progression de la maladie : la plupart des patients ont conscience de leur déficit cognitif mais pas de sa sévérité ni de ses conséquences dans la vie de tous les jours, phénomènes corrélés avec l'apathie.

Aucune donnée sur l'expression de la souffrance de l'apathie par le patient n'a été identifiée. L'évaluation de celle-ci est donc très variable et repose essentiellement sur une hétéro-évaluation.

En conclusion, les résultats des études longitudinales menées dans des sous-groupes de patients atteints de maladie d'Alzheimer suggèrent que l'apathie précède ou apparaît concomitamment avec la progression plus rapide d'un déficit cognitif, fonctionnel et émotionnel, et pourrait être ainsi un marqueur prédictif d'un tel déclin.

5.2 Retentissement associé à l'apathie rapporté pour les proches aidants

Les conséquences de l'apathie perçues par le malade lui-même et l'impact ressenti sur sa qualité de vie sont en général rapportés comme de moindre importance par rapport à l'impact sur les proches aidants.

L'étude récente de Conde-Sala *et al.* (41) menée pendant 3 ans sur une cohorte de 219 patients atteints de maladie d'Alzheimer, mais non institutionnalisés, rapporte des évaluations de la qualité de vie (échelle ADL) perçue par eux-mêmes généralement stable au fil du temps malgré une détérioration de leur état, alors qu'au contraire, les évaluations du personnel soignant traduisaient une dégradation de la qualité de vie. Les facteurs associés à cette perception contradictoire sont, pour les soignants, une diminution des capacités fonctionnelles du patient et l'impact de symptômes neuropsychiatriques tels que la dépression, l'apathie ou l'agitation. Un nombre important de perdus de vue est à noter dans cette étude. D'autre part, ces résultats soulignent la subjectivité associée au concept de qualité de vie.

L'étude de Thomas *et al.* précédemment décrite (36) rapporte que les plaintes des familles les plus fréquentes sont le manque de motivation et le retrait, souvent associés à de l'apathie.

L'étude de Hébert *et al.* (42) a évalué le fardeau avec le *Zarit Burden Interview* (ZBI) chez 312 proches aidants s'occupant de patients atteints de démence vivant à domicile. Le résultat du ZBI n'était pas associé à l'âge, ni au sexe, ni aux conditions de vie, ni à la situation matrimoniale ou professionnelle du proche aidant, mais il était étroitement relié à l'humeur dépressive des soignants et aux problèmes de comportement des patients plutôt qu'à l'état cognitif et aux capacités fonctionnelles des patients. Les auteurs proposent une version abrégée du test (en 12 items au lieu de 22) et 2 facteurs (l'astreinte personnelle et l'astreinte du rôle).

La revue d'Ishii *et al.* (4) rapporte plusieurs études montrant que le fardeau chez les proches aidants de patients apathiques est augmenté. L'une d'elles montre que la détérioration de la qualité de la relation avec le conjoint est associée à des troubles du comportement comme l'apathie mais pas à une déficience cognitive ou fonctionnelle (10).

6. Démarche diagnostique

6.1 Repérage, outils et orientation diagnostique

De par son caractère peu perturbateur, l'apathie est un syndrome qui peut passer longtemps inaperçu ou être relégué au second plan des préoccupations thérapeutiques des soignants, de l'entourage, ou du patient lui-même.

La démarche d'évaluation et de diagnostic d'un syndrome apathique est similaire et complémentaire à celle décrite dans la recommandation de bonne pratique publiée par la HAS concernant la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs dont les principaux axes sont repris ici (43). Elle doit faire partie d'une évaluation psycho-comportementale globale par les mêmes professionnels et selon la même temporalité. L'apathie comportant des dimensions comportementales, cognitives et affectives, chacun de ces 3 domaines est à évaluer spécifiquement en reprenant les critères diagnostiques de Robert *et al.* (7) cités plus haut (cf. chapitre 1).

Bien que chaque échelle dispose d'un mode de passation bien décrit (afin notamment d'assurer la meilleure reproductibilité intercotateurs possible), **il est recommandé de sensibiliser au préalable les différents acteurs de la filière de soin à leur utilisation en pratique clinique.** En plus des hétéro-évaluations effectuées par un soignant et/ou avec l'aide du proche aidant (informant), **il est recommandé de recueillir des auto-évaluations par le patient lui-même, notamment pour mieux apprécier les symptômes émotionnels et cognitifs.**

Certaines caractéristiques des patients dont celles relevant d'une MA et MA sont à prendre en considération dans la démarche de repérage et d'évaluation de l'apathie (44). En raison des effets propres du déclin cognitif sur la planification et la réalisation des actes ainsi que de l'atteinte possible des fonctions praxiques, **il est important de s'appuyer sur les capacités résiduelles potentielles du patient à un moment donné de son évolution pour évaluer au mieux l'impact d'une perte de motivation sur la majoration des troubles.**

Il convient également de s'enquérir auprès des proches de la personnalité prémorbide du patient et de ses comportements habituels afin de déterminer en quoi son comportement actuel correspond à de l'apathie.

Enfin, il est important de rappeler qu'une évaluation médicale est incontournable au cours de l'évaluation globale du patient apathique, notamment pour rechercher et traiter des diagnostics différentiels potentiellement graves et pouvant ressembler aux manifestations apathiques ou accompagner leur survenue. **Il est cependant recommandé de ne pas attendre l'évaluation médicale pour mettre en œuvre la phase de repérage de l'apathie et de ses répercussions, notamment en institution ou lors de visite au domicile. Ces évaluations doivent être répétées dans le temps afin d'une part de ne pas méconnaître l'installation des symptômes et d'autre part de dresser les modalités évolutives chez un patient donné : les patients doivent bénéficier d'un suivi standardisé, réalisé une fois par an et/ou en cas de modification de l'état de santé du patient ou de son environnement nécessitant de réévaluer l'adéquation entre les besoins du patient et des proches aidants et les moyens mis en place (2).**

Parmi les échelles disponibles pour aider à l'évaluation de l'apathie chez les patients présentant une MA et MA, les suivantes ont été retenues :

- ▶ **L'inventaire neuropsychiatrique (*Neuropsychiatric Inventory* ou **NPI**)** (9, 45) (cf. annexe 2 du texte de la recommandation de bonne pratique) est l'outil le plus utilisé en pratique clinique courante et en recherche afin d'obtenir une évaluation neuropsychiatrique globale. Il évalue la fréquence et la sévérité de 12 symptômes parmi les plus fréquemment rencontrés au cours de la MA et MA, parmi lesquels figure l'apathie. Les scores sont obtenus en multipliant la sévérité [1-3] par la fréquence [1-4] de chaque catégorie diagnostique. L'item évaluant l'apathie

présente une bonne fiabilité vis-à-vis d'un avis d'expert (9) et une corrélation significative avec l'échelle AES de Marin décrite plus bas (46). Enfin, le NPI prend en compte le retentissement sur le fardeau ressenti par le proche aidant ou le soignant professionnel. Il existe des versions destinées aux proches aidants (NPI-R ou NPI réduit), au personnel soignant en établissement (NPI-ES) et aux médecins. Le principal avantage du NPI par rapport aux échelles spécifiques citées ci-dessous est de fournir une évaluation globale des troubles psycho-comportementaux du sujet. Le temps de passation est d'environ 15 à 20 minutes pour la version standard du NPI. Il est important que le cotateur soit expérimenté pour éviter une trop grande variabilité des scores.

Le NPI-C (47) intègre d'autres domaines et items (comme l'agressivité). Son utilisation a montré une validité convergente, mais faible pour l'item apathie (avec l'échelle AES). Sa validité en pratique étant encore mal connue, son utilisation relève du champ de la recherche clinique (48).

- ▶ **L'échelle d'apathie de Marin *et al.* (*Apathy Evaluation Scale* ou **AES**)** (49) est la première et la plus utilisée en recherche clinique des échelles spécifiques de l'apathie. Elle est composée de 18 items cotés de 1 à 4. Le score global évolue de 18 à 72 en fonction de la sévérité de l'apathie. L'AES est disponible en 3 versions : AES-C pour le clinicien (sous la forme d'un entretien semi-structuré), AES-I pour l'accompagnant et AES-S pour le patient.
- ▶ **L'inventaire d'apathie (*Apathy Inventory* ou **AI**)** (10) permet une évaluation globale rapide de l'apathie ainsi que des évaluations séparées des composantes émotionnelles (émoussement), comportementales (perte d'initiative) et cognitives (perte d'intérêt) qui y sont associées. L'AI est construite sur le modèle de l'item apathie du NPI avec un score fréquence [1-4] par gravité [1-3] pour chaque item. L'AI comporte 3 versions : accompagnant, soignant et un autoquestionnaire patient. Dans l'étude de validation, le score de la version « aidant » était corrélé à l'item apathie du NPI, ce qui n'était pas le cas de l'autoquestionnaire chez les patients déments. Cependant la possibilité d'obtenir l'appréciation du sujet permet aussi d'une manière indirecte d'évaluer la conscience que le sujet a de ses troubles.
- ▶ **L'échelle d'apathie de Lille (*Lille Apathy Rating Scale* ou **LARS**)** (11, 50) a été développée pour l'évaluation de l'apathie chez les patients avec une maladie de Parkinson mais peut être utilisée par extension dans le cadre de la MA et MA. Il s'agit d'un entretien semi-structuré de 33 items répartis en 9 sous-échelles, administré avec le patient (LARS) ou le proche aidant (LARSi). Une version courte à 12 items a récemment été validée, toujours auprès de patients atteints de maladie de Parkinson (51).
- ▶ **L'échelle d'appréciation de la démotivation (**EAD**)** (52), en 15 items, a été notamment validée contre l'AES de Marin et le NPI au sein de populations démentes et non démentes. Une version courte à 4 items est disponible, utile pour le repérage de la démotivation chez des personnes institutionnalisées.

Comme l'apathie peut survenir en présence ou en alternance avec d'autres troubles du comportement, notamment des troubles perturbateurs, il est préférable de privilégier dans un premier temps le repérage par des échelles globales, en l'occurrence les différentes versions du NPI décrites en annexe du texte de cette recommandation de bonne pratique.

En complément, l'inventaire apathie (IA) permet une auto et une hétéro-évaluation des composantes symptomatiques de l'apathie.

6.2 Synthèse et transmission des informations

Ce chapitre reprend celui de la recommandation de bonne pratique publiée par la HAS concernant la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs chez des patients atteints de MA et MA (3).

La communication des informations est un point clé de la réussite de l'accompagnement et de la prise en charge du patient. La nécessité d'un recueil écrit des informations anamnestiques et actuelles concernant le patient fait partie intégrante de la démarche diagnostique et du bilan pré-thérapeutique. Il est recommandé de favoriser la transmission des informations, pour faciliter la prise en charge du patient. L'ensemble des professionnels médicaux, paramédicaux et médico-sociaux doit avoir la possibilité de participer à ce recueil écrit d'informations, avec la participation des proches aidants.

Il est recommandé d'appliquer les principes suivants, quel que soit le lieu de vie :

- un recueil écrit des informations qui doivent être rassemblées dans des fiches ou un dossier pour faciliter leur traçabilité et leur transmission ;
- il est utile qu'un interlocuteur désigné, éventuellement une personne référente, rassemble ces informations afin de faciliter leur transmission ;
- les différents professionnels en charge du patient doivent échanger et/ou se rencontrer pour discuter de ces informations et participer ensemble à l'adaptation de la prise en charge.

La transmission des informations relatives au patient est une étape nécessaire de la démarche de soins. La transmission doit se faire entre personnes qui œuvrent en concertation à la prise en charge de ces symptômes. Il s'agit d'informations à caractère privé et leur partage nécessite le respect de certaines règles :

- le patient doit être informé et ne pas s'opposer au partage des informations le concernant avec les professionnels impliqués dans sa prise en charge (ou sa famille ou la personne de confiance si son état ne lui permet pas de manifester sa volonté) ;
- seules les informations utiles à la prise en charge ou à la continuité des soins dans l'intérêt du malade doivent être transmises ;
- la transmission ne doit se faire qu'à des personnes participant à la prise en charge ou à la continuité des soins.

► À domicile

À domicile, y compris quand le patient bénéficie d'un hébergement ou d'une hospitalisation temporaire, le médecin traitant est le coordonnateur de la prise en charge (2).

Il est recommandé que les informations écrites sur le comportement du patient, sur ses plaintes, sur les événements passés soient rassemblées dans un cahier de liaison. Ce cahier peut être ainsi à la disposition des proches aidants et des différents professionnels habilités à y apporter des éléments utiles et à en prendre connaissance.

► En établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

En EHPAD, le médecin coordonnateur et/ou le soignant référent doivent jouer un rôle important de centralisation et de circulation de l'information.

Il est recommandé que le médecin coordonnateur renseigne le dossier du résident en EHPAD qui comporte, entre autres, trois types d'informations :

- les antécédents somatiques et psychiatriques du patient, les éléments de sa biographie pertinents à connaître (goûts et activités), ses relations et liens en dehors de l'institution ;
- les troubles psychiques et comportementaux rencontrés dans le cadre de la MA et MA et les réponses qui y ont été apportées ;

- son parcours de soins depuis le diagnostic de ses maladies actuelles (dont la MA et MA) et les traitements médicamenteux en cours.

Dans le cadre des bonnes pratiques de soins en EHPAD en France, des fiches ont été proposées qui peuvent être adaptées à chaque situation (53) ainsi que des recommandations publiées par l'Anesm (54).

6.3 Évaluation structurée et enquête étiologique

Le degré d'urgence peut apparaître relatif dans le cadre de l'apathie. Cependant, les manifestations d'un syndrome apathique peuvent accompagner de nombreuses conditions pathologiques différentes dont certaines nécessitent une évaluation et une prise en charge urgente (cf. tableau 1), et qui peuvent être associées ou préexistantes à la maladie neurodégénérative. Un avis médical systématique est nécessaire dans les premiers temps de l'évaluation globale des patients apathiques. Il est à répéter en fonction de l'évolution. Le clinicien en charge du patient doit au terme de cette évaluation estimer si le syndrome apathique s'inscrit dans l'évolution de la maladie neurocognitive sous-jacente ou si une autre étiologie en est au moins partiellement la cause et ainsi conduire les explorations complémentaires nécessaires et adapter la conduite thérapeutique.

Il est recommandé, comme devant tout trouble du comportement non encore exploré (43), d'éliminer :

- une urgence vitale potentielle telle qu'un épisode confusionnel et ses étiologies propres ;
- une cause iatrogène (modification thérapeutique récente, intoxication ou sevrage) ;
- un traumatisme crânien (ou processus intracrânien comme une tumeur par exemple) ;
- une modification de l'examen neurologique.

En fonction des points d'appel, il est recommandé de réaliser des examens complémentaires à la recherche d'une hémorragie intracrânienne (scanner), d'une tumeur cérébrale (TDM/IRM), d'un accident vasculaire cérébral (TDM/IRM), d'une encéphalopathie métabolique ou médicamenteuse (EEG).

Afin de s'assurer d'une démarche complète conformément à la recommandation de bonne pratique publiée par la HAS (2), il est indispensable de rechercher le diagnostic précis concernant la pathologie démentielle sous-jacente : quand a été fait le diagnostic ? Par qui ? Quel plan de soins et d'aide a été décidé et effectivement mis en place ?

Afin de confirmer le diagnostic de syndrome apathique et de préparer la prise en charge, il est recommandé de s'entretenir avec le patient et d'observer son comportement (seul et en interaction avec les autres) chaque fois que cela est possible (en consultation, lors d'une visite au domicile, en établissement d'hébergement).

L'interrogatoire de l'entourage, des proches aidants et des aidants professionnels viendra compléter les premières informations recueillies.

L'évaluation structurée recommandée est la suivante :

- recueil des critères diagnostiques du syndrome apathique (cf. *supra*) ;
- utilisation complémentaire d'échelles adaptées afin de guider le recueil des éléments du diagnostic positif ;
- détermination de l'ancienneté des symptômes et du mode évolutif ;
- caractérisation des troubles psycho-comportementaux associés : agitation, agressivité, comportements moteurs aberrants, cris, idées délirantes, hallucinations et désinhibition (utilisation du NPI si nécessaire) ;
- interrogatoire portant sur les antécédents personnels et familiaux, sur les comorbidités ;
- recueil précis de tous les traitements médicamenteux en cours, et leurs indications ;

- recherche d'un événement inhabituel ou d'un facteur d'aggravation ;
- détermination du degré d'autonomie fonctionnelle et suivi au moyen d'échelles : *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL/ADL) +/- *Disability Assessment for Dementia* (DAD) ;
- évaluation simple du contexte interactionnel du patient afin de guider les interventions thérapeutiques non médicamenteuses à l'aide des 3 repères suivants :
 - relations avec des tiers : avec qui le sujet est-il habituellement et régulièrement en lien ? (on entend ici en lien affectif réel, pas seulement un lien technique tel qu'un pansement quotidien ou une distribution de médicament). Existe-t-il pour le sujet un (ou des) tiers sécurisant(s) auprès duquel (ou desquels) les troubles se modifient (diminution de troubles perturbateurs ou levée de l'apathie) ? Ou au contraire identification d'une attitude inadaptée des proches aidants,
 - relation avec l'environnement : dans quel contexte matériel et humain le sujet évolue-t-il ? Est-ce adapté à ses troubles ? Le tiers sécurisant, s'il existe, fait-il partie du contexte ou s'agit-il d'un intervenant extérieur ?
 - degré de prise de conscience des troubles par le sujet lui-même : peut-on évaluer l'opinion que le sujet se fait de lui-même et de ses troubles ? Évaluation des réactions affectives et recherche d'une humeur dépressive (humeur dysphorique ou triste inhabituelle et persistante) et/ou d'idéations dépressives (pessimisme, surgénéralisation morbide, autodévalorisation, culpabilité, sentiment de désespoir, sentiment d'incurabilité, idées suicidaires). L'épisode dépressif majeur est un diagnostic différentiel de l'apathie et les deux entités, possiblement intriquées, ne doivent pas être confondues en raison d'implications thérapeutiques différentes (cf. § suivant).

Ce type d'évaluation simple de la position relationnelle permet d'identifier rapidement les secteurs déficitaires susceptibles de correction thérapeutique : introduction d'un tiers sécurisant (intervenant social, psychologique et/ou médical), modification du contexte matériel ou humain, intervention individuelle psychothérapeutique le cas échéant.

6.4 Un diagnostic différentiel incontournable : l'état dépressif

L'apathie et les états dépressifs comprennent des dimensions symptomatiques proches voire redondantes dans leurs descriptions phénoménologiques et cliniques. Ce sont également des comorbidités fréquentes d'une MA et MA.

Parmi les dimensions symptomatiques proches entre l'apathie et la dépression figurent la perte d'intérêt, le ralentissement psychomoteur, l'asthénie, l'apparente diminution des capacités introspectives et le sentiment de manque d'énergie.

Plusieurs études (55-57) ont ainsi montré des corrélations entre la présence d'un syndrome apathique et des scores élevés aux échelles de dépression. Mais Ishii *et al.* soulignent dans leur revue de la littérature (4) que cette corrélation n'est plus significative si les items correspondant aux dimensions symptomatiques communes sont exclus.

La revue de la littérature de Dujardin (58) rapporte que l'utilisation d'échelles adaptées, permettant une évaluation séparée de l'apathie et de la dépression a permis de démontrer une certaine indépendance entre ces 2 syndromes.

Dans leur revue de la littérature, van Reekum *et al.* (59) concluent également à une discrimination possible entre l'apathie et la dépression (suggérant que l'apathie n'est pas causée par la dépression) : une dépression était identifiée en tant que comorbidité chez 24 % des patients apathiques atteints de maladie d'Alzheimer (319 sujets), échantillon où la proportion de sujets souffrant d'apathie « pure » était de 13 % ; chez des patients atteints de maladie de Parkinson (n = 50), ces pourcentages étaient respectivement de 30 et 12 % ; enfin, chez des patients ayant une lésion cérébrale traumatique, ces pourcentages étaient respectivement de 20 et 30 % (n = 40). Cette grande variabilité des résultats s'explique par le type d'échelle d'évaluation utilisée, les caractéristiques très hétérogènes des patients et des méthodes d'analyse des résultats.

L'étude récente de Benoit *et al.* (60) menée chez 734 patients à un stade modéré de la maladie d'Alzheimer (score MMSE > 19) a montré une association de l'apathie et de la dépression pour

32,4% d'entre eux (n = 225) ; 9,4 % (n = 65) des patients présentaient uniquement une apathie et 15,4% (n = 107) présentaient spécifiquement un état dépressif. Elle confirme qu'une évaluation qualitative précise est possible, en utilisant des critères diagnostiques spécifiques de la dépression et de l'apathie.

Les différences majeures entre ces deux entités pathologiques concernent essentiellement la nature de la réponse émotionnelle avec en faveur de l'état dépressif une humeur triste pathologique mais également les ruminations dépressives en elles-mêmes (pessimisme, sur-généralisation morbide, autodévalorisation, culpabilité, désespoir, sentiment d'incurabilité, idéations suicidaires), qui ne se retrouvent normalement pas chez le sujet apathique non déprimé.

Dans l'étude de Landes *et al.* (26), des patients au diagnostic probable (n = 48) ou possible (n = 83) pour la maladie d'Alzheimer selon les critères du *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) ont été évalués pour leur apathie (en utilisant le *Dementia Interview and Rating* ou DIAR), leurs éventuels symptômes dysphoriques (tristesse, sentiment de culpabilité, dévalorisation, perte d'espoir, idées suicidaires) et symptômes dépressifs (DSM-IV) et la sévérité de leur démence (MMSE, *Clinical Dementia Rating* ou CDR et *Blessed Dementia Rating Scales* ou BDRS). L'apathie apparaissait plus fréquemment que les symptômes dysphoriques, (caractéristiques d'un état dépressif) et semblait plus fortement liée aux caractéristiques de la maladie et au déficit fonctionnel. Les résultats de cette étude ont conduit à identifier la dépression dans la démence en utilisant les symptômes dysphoriques, absents chez le patient apathique qui ne manifeste pas de réponse émotionnelle. Cette discrimination permettrait de mieux caractériser les patients au niveau clinique pour une prise en charge adaptée.

Dans sa revue de la littérature, Dujardin (58) rapporte que des résultats d'analyses multivariées convergents ont permis de montrer que le score aux échelles de dépression était essentiellement dû à un sous-ensemble d'items concernant l'apathie alors que les items évaluant la dysphorie contribuaient peu et n'étaient pas corrélés au score d'apathie. Elle conclut qu'il est très probable que la prévalence de l'apathie soit largement sous-estimée, justifiant un réel besoin de disposer d'échelles d'évaluation de la dépression indépendantes de l'apathie et inversement. Cela permettrait un diagnostic plus précis de ces syndromes qui nécessitent une prise en charge spécifique.

Devant une suspicion d'épisode dépressif majeur, il est recommandé d'en rechercher les signes caractéristiques en utilisant les critères du DSM-IV (cf. annexe du texte de la recommandation de bonne pratique), en commençant par évaluer les symptômes propres à la dépression. Les antécédents personnels et familiaux d'épisodes dépressifs majeurs sont également à prendre en compte dans la réflexion diagnostique.

Malgré tout, il est parfois difficile de bien distinguer ces deux entités pathologiques et l'expérience clinique montre que les situations intriquées sont fréquentes. L'utilisation d'échelles spécifiques de dépression est recommandée en pratique courante, mais n'est pas suffisamment informative pour ce diagnostic différentiel car des manifestations semblables à celles de l'apathie y sont intégrées. La présence d'un syndrome apathique est en effet associée à des scores élevés obtenus par des échelles évaluant spécifiquement la dépression.

Par ailleurs, la revue d'Ishii *et al.* (4) rapporte différentes études montrant que l'apathie peut également résulter d'un traitement de la dépression, telle celle de Wongpakaran *et al.* (35), une étude cas-témoins menée sur 384 patients, où la prescription d'inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine était associée à des symptômes apathiques chez ces patients (cf. § 4.4)

Dans les situations complexes et en raison des complications potentiellement graves des états dépressifs majeurs, le recours à un avis et/ou à une prise en charge spécialisée par un psychiatre idéalement expérimenté en gérontopsychiatrie doit être proposé.

6.5 Évaluation du retentissement

Contrairement aux troubles du comportement vécus comme perturbateurs, l'apathie n'est pas toujours signalée aux professionnels de santé responsables des soins du patient et ne motive pas à elle seule des consultations spécifiques dans le suivi de la MA et MA.

En parallèle des étapes de repérage et d'évaluation du syndrome apathique, il est recommandé de procéder à une évaluation de son retentissement sur le patient et son entourage (proches aidants et aidants professionnels).

6.5.1 Évaluation du retentissement sur le patient

Chez le patient, il est recommandé de rechercher :

- l'intrication potentielle de l'apathie avec d'autres manifestations psychologiques et comportementales (par exemple un patient apathique que l'on « oublie » progressivement en institution et qui de manière apparemment paradoxale s'agite et crie pour faire face à un sentiment latent d'abandon jusqu'alors non exprimé, peut-être également moins ressenti du fait de l'émoussement émotionnel de l'apathie) ;
- le degré d'émoussement affectif, voire le risque de méconnaître un danger par désintérêt (par exemple un désintérêt pour la gestion de ses biens, un risque subséquent d'escroquerie ou d'achats non investis émotionnellement, etc.) ;
- le retentissement somatique de l'apathie avec en particulier l'état nutritionnel, les soins corporels d'hygiène ou de plaies éventuelles (escarres, ulcères), l'observance médicamenteuse ;
- les conséquences fonctionnelles sur l'autonomie de la personne, sociales et sur la qualité de vie, en s'aidant notamment des grilles ADL (61) et IADL (62) avec la persistance ou non de relations amicales ou sociales en dehors du cercle familial, la poursuite ou non d'activités en dehors du domicile.

6.5.2 Évaluation du retentissement sur les proches aidants

Chez les proches aidants et les aidants professionnels, il est recommandé de rechercher :

- les conséquences psychologiques telles que l'anxiété, le stress, l'irritabilité, l'humeur dépressive, l'altération de la qualité du sommeil, l'altération de l'appétit, le sentiment d'impuissance, le découragement voire le sentiment de désespoir. Il peut être utile d'orienter le proche aidant vers une prise en charge spécifique dans certains cas ;
- le sentiment de fardeau qui peut être apprécié au moyen du score de retentissement du NPI ou à l'aide de l'échelle de fardeau de Zarit³ (42, 63) ou sa version courte ;
- le retentissement physique ; la HAS a publié à cet effet une recommandation de bonne pratique sur le suivi médical des proches aidants en 2010 (64) ;
- l'évolution de l'aptitude du proche aidant ou de l'aidant professionnel à adapter ses capacités de communication, les risques de négligence ou de maltraitance ;
- un épuisement à pallier l'inactivité du patient en cherchant continuellement à le stimuler.

³The Zarit Burden Interview. <http://www.rgpc.ca/best/GiiC%20Resources/GiiC/pdfs/3%20Caregiver%20Support%20-%20The%20Zarit%20Burden%20Interview.pdf>

7. Approches thérapeutiques de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

Contrairement aux troubles du comportement perturbateurs, l'apathie n'est pas une cause habituelle de demande de prise en charge. Elle est pourtant l'un des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD) les plus fréquents et les plus invalidants dans la MA et MA.

La prise en charge de l'apathie s'inscrit dans une approche pluridisciplinaire, centrée sur le patient et englobant les proches aidants, le milieu écologique et les différents intervenants spécialisés. Cette prise en charge repose en première intention sur des techniques de soins et des approches non pharmacologiques.

7.1 Approches non pharmacologiques

La recommandation de bonne pratique publiée par la HAS (2) ou celle publiée par l'*American Association for Geriatric Psychiatry* (65) sur la prise en charge des SPCD chez les patients atteints de MA et MA insistent sur la nécessité de mettre en œuvre des interventions non pharmacologiques en première intention. Parmi celles-ci, l'information et la formation aux SPCD des proches aidants, à la fois professionnels et familiaux, sont des étapes importantes.

► Formation des professionnels

L'étude de Leone *et al.* (66) présentée dans le tableau suivant montre que l'éducation des aidants professionnels à certaines techniques de soins (programme de formation à la prise en charge de l'apathie durant 4 heures/semaine pendant 4 semaines) permettait d'atténuer l'émoussement émotionnel et d'augmenter l'autonomie des patients apathiques. Cette étude, réalisée dans 16 EHPAD chez 230 patients, suggère que, comme dans le cas des troubles du comportement perturbateurs, les techniques de soins et les recommandations de « savoir être » et de « savoir faire » appliquées systématiquement auprès des patients apathiques améliorent certaines composantes de l'apathie.

Tableau 6. Évaluation de l'efficacité de la formation des aidants professionnels sur l'apathie

Auteurs (pays, année)	Type d'étude	Population	Critère de jugement	Résultat
Leone <i>et al.</i> , France, 2013 (66)	Étude longitudinale, randomisée contrôlée	n = 230 sujets apathiques, répartis dans 16 EHPAD, démence stade modéré à sévère, suivis pendant 3 mois	Inventaire apathie	Diminution significativement plus marquée uniquement sur le sous-score émoussement émotionnel de l'IA ($p < 10^{-2}$) dans le groupe intervention à la semaine 4 et 17

Ces techniques de soins reposent sur la mise en œuvre de recommandations concernant des attitudes générales à avoir et à éviter face à un patient qui présente une apathie. Les fiches qui reprennent ces recommandations sont à la disposition de tout aidant professionnel (cf. annexe 5 du texte de la recommandation de bonne pratique), la mise en œuvre de ces techniques nécessite néanmoins une formation de quelques heures par une personne qualifiée (psychologue, médecin...). L'apathie peut ainsi s'atténuer au cours de l'évolution de la maladie.

Les attitudes générales recommandées face à un patient apathique sont les suivantes :

- l'attitude du soignant doit être particulièrement bienveillante ;
- le patient ne doit pas être stigmatisé (la perte de motivation constatée ne correspond pas à un comportement intentionnel – « *il n'est pas fainéant mais il est apathique* ») ;
- son autonomie dans les actes du quotidien doit être privilégiée et valorisée ;
- il faut éviter de laisser le résident isolé dans sa chambre et au contraire diversifier raisonnablement les sources de stimulations agréables.

Ces attitudes générales s'inscrivent dans une prise en charge globale qui implique également de caractériser le milieu écologique du patient, en favorisant les environnements familiers, stimulants et peu stressants. Enfin, il convient d'identifier les interactions du patient avec ses proches aidants et de suggérer d'éventuelles adaptations de manière à favoriser les sources de stimulations positives.

► Formation des proches aidants

Une méta-analyse récente de 23 études (67) a montré que la formation des proches aidants avait également pour effet de diminuer l'incidence des SPCD en plus de limiter leur retentissement sur les aidants familiaux eux-mêmes (cf. tableau 7), mais l'apathie n'était pas spécifiquement évaluée (si ce n'est les items correspondants du NPI).

Tableau 7. Méta-analyse évaluant l'efficacité des techniques de soins non pharmacologiques délivrées au domicile par les proches aidants sur les SPCD

Auteurs (pays, année)	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Brodaty et Arasaratnam, Australie, 2012 (67)	23 études randomisées (ou pseudo-randomisées) dont 14 ont recruté au moins 80 patients et proches aidants	<p>Pour les patients : plusieurs échelles comportementales dont BPAD, NPI...</p> <p>Pour les proches aidants : items du NPI sur le retentissement et autres échelles (<i>Revised Memory and Behavior Problem Checklist</i>)</p>	<p>Techniques efficaces pour diminuer les SPCD (taille de l'effet de 0,34 ; $p < 0.01$)</p> <p>Techniques efficaces pour diminuer le retentissement des SPCD sur les proches aidants (taille de l'effet de 0,15 ; $p = 0,006$)</p>	<p>Diminution des SPCD avec une taille d'effet (fréquence et sévérité) au moins aussi grande que les psychotropes</p> <p>Le programme moyen d'intervention efficace inclut approximativement 9 à 12 sessions avec un suivi de 3 à 6 mois</p>

Les 23 études retenues pour cette méta-analyse, issues d'une recherche systématique de la littérature, ont été sélectionnées au moyen de critères d'exclusion et d'inclusion, puis des niveaux de preuve leur ont été apportés. Les auteurs soulignent les nombreuses limites de cette méta-analyse : des stratégies combinant plusieurs interventions ne permettent pas de cibler laquelle est spécifiquement efficace pour un comportement donné ; celles-ci ne se centrent pas uniquement sur le comportement ; les outils d'évaluation sont pour certains discutables ; les patients présentent des stades moins sévères de la maladie (qu'en cas de traitements pharmacologiques) et les proches aidants ont un niveau d'information et de connaissance très variable ; enfin le biais majeur est de juger à partir de comportements rapportés plutôt que d'observations directes.

La préoccupation de l'identification et de la prise en charge de l'apathie doit être générale, elle est l'affaire de tous les proches aidants et aidants professionnels. La prise en charge doit être globale et multidisciplinaire, et la transmission d'informations (par le biais de cahiers de liaison par exemple), sur le comportement et sur les facteurs aggravant l'apathie notamment, doit être encouragée (cf. § 6.2).

► **Interventions non pharmacologiques spécialisées**

De nombreuses interventions non pharmacologiques spécialisées ont été proposées pour la prise en charge des SPCD, dont l'apathie. Ces interventions reposent sur des méthodes structurées visant la multiplication des sources de stimulation, d'intérêt et de plaisir pour le patient.

La recommandation de bonne pratique publiée par la HAS sur le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer (2) détaillent leurs principes généraux et leur intérêt. Les plus fréquemment retrouvées dans la littérature sont :

- les thérapies de stimulations cognitives (stimulation générale de la cognition par la réalisation d'exercices variés) ;
- la réhabilitation cognitive individuelle (approche strictement individuelle et ciblée sur une tâche précise) ;
- la réhabilitation « psycho-socio-cognitive écologique » prodiguée au domicile avec le proche aidant par les membres des équipes spécialisées Alzheimer (68) ;
- l'intervention par évocation du passé (*reminiscence therapy*) ;
- les activités thérapeutiques de groupe liées à la vie quotidienne (atelier cuisine, jardinage, création...)
- les interventions corporelles et basées sur l'activité motrice ;
- les interventions basées sur une stimulation sensorielle (musicothérapie, stimulation multisensorielle...)
- la zoothérapie.

Le tableau suivant propose une classification de ces techniques en fonction des aspects de la maladie d'Alzheimer ciblés.

Tableau 8. Techniques employées dans la démence : type d'approche/techniques appropriées/aspects de la maladie ciblés

Approches	Techniques	Aspects de la maladie
Cognitives	- Stimulation cognitive (en groupe) - Rééducation cognitive (en individuel)	Cognition, autonomie, satisfaction de du proche aidant
Psychosociales	- Rémiscence - Validation - <i>Self-maintenance therapy</i> - Psychothérapie - Thérapie par présence simulée - Art-thérapie - Thérapie assistée par l'animal	Dépression, comportement, qualité de vie, satisfaction du proche aidant
Aménagement de l'environnement	- Rééducation de l'orientation - Thérapie assistée par l'animal	Autonomie, cognition, social, qualité de vie

Approches	Techniques	Aspects de la maladie
Sensorielles	- Musicothérapie - Luminothérapie - Aromathérapie - Snoezelen	Dépression, comportement, qualité de vie, sommeil
Motrices	-Entraînement physique	Cognition, comportement, autonomie

Le plan Alzheimer 2008-2012 a permis la création de diverses unités de prise en charge spécifiques parmi lesquelles les équipes spécialisées Alzheimer (ESA) intervenant à domicile, les pôles d'activités et de soins adaptés en EHPAD (PASA), les unités d'hébergement renforcé (UHR) et les unités cognitivo-comportementales (UCC) (ces deux dernières concernant plus les patients atteints de troubles du comportement perturbateurs), dans lesquelles interviennent différents professionnels : ergothérapeutes, psychomotriciens, psychologues, assistants de soins en gériatrie (ASG). Dans ces unités, l'apathie est fréquemment rencontrée et diverses prises en charge sont proposées.

Modèles conceptuels

S'il n'existe pas de preuve scientifique de l'efficacité des interventions non pharmacologiques sur l'amélioration de l'apathie, un consensus d'experts existe. Il se base sur deux modèles conceptuels : la mesure canadienne du rendement occupationnel (MCRO) (69, 70) et le modèle de l'occupation humaine (MOH) de Kielhofner (71).

Dans le modèle de l'occupation humaine, la volition se définit comme « la motivation qui pousse à agir, à faire », et se compose de 3 éléments :

- les déterminants personnels (la manière dont la personne perçoit ses propres capacités et son efficacité dans l'action) ;
- les valeurs (convictions, sentiments relatifs à tout ce qui revêt de l'importance aux yeux de la personne, sens du devoir, éthique personnelle) ;
- les intérêts (capacités à ressentir du plaisir, attrait ressenti pour diverses activités).

Ces 3 éléments sont retrouvés dans les signes d'appel de l'apathie cités précédemment.

L'Association canadienne des ergothérapeutes rapporte que la MCRO, quant à elle, est une approche globale centrée sur le patient qui vise à promouvoir les capacités occupationnelles de la personne : « *l'occupation est l'ensemble des activités et des tâches de la vie quotidienne auxquelles les individus (...) donnent (...) une valeur et une signification* ». L'interaction entre la personne, son environnement et ses occupations a un impact sur son rendement occupationnel. Il s'agit d'un modèle dynamique, dans lequel le patient a une place centrale, où il lui est demandé de prendre position, de s'impliquer par des choix entre les diverses activités de la vie quotidienne et de leur donner du sens. « *Le rendement occupationnel évoque la capacité d'une personne de choisir, d'organiser et de s'adonner à des occupations significatives qui lui procurent de la satisfaction* » (69).

Les interventions non médicamenteuses (réalisées actuellement essentiellement dans les nouvelles structures créées dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012 citées ci-dessus) concernant la prise en charge de l'apathie se développent en plusieurs étapes :

1. Grâce à un entretien dirigé, identifier avec le patient et le proche aidant les activités qui le motivaient auparavant et qui pourraient le motiver encore, relever ses besoins dans les activités de la vie quotidienne.

2. Prioriser (par des comparaisons à deux choix) une (ou deux) activité(s) maximum, représentative(s) pour le patient.
3. Évaluer et analyser les forces et les difficultés (les capacités et incapacités) du patient
4. Planifier l'intervention.
5. Intervenir auprès du patient et de son proche aidant.
6. Réévaluer régulièrement la situation pour la réajuster en cas de besoin.

Principes d'intervention

Plusieurs principes d'intervention peuvent être donnés ci-après.

Il est nécessaire d'inciter la personne à initier les activités. Si cette incitation n'est pas suffisante, il est possible d'aider la personne en lui donnant le choix entre deux activités, deux situations, deux exercices (couleur du gant, odeur du savon, entre deux exercices similaires, entre deux itinéraires de promenades, entre deux tenues vestimentaires).

Il est possible aussi d'aider les personnes à initier les activités en les planifiant, c'est-à-dire en écrivant, toujours avec la personne (et non à sa place), un planning pour l'activité (ou les activités) choisie(s). Il est également possible de pousser encore l'aide apportée en séquencant l'activité et en établissant une routine. Par exemple pour la toilette : se laver le visage, se laver les dents, passer de la crème sur le visage, se coiffer, etc. dans l'ordre où la personne avait l'habitude de réaliser l'activité auparavant. Dans le cadre de l'apprentissage ou de la consolidation d'une routine, il est essentiel que tous les intervenants respectent à la lettre cette routine pour que le patient puisse intégrer des repères fiables et stables.

Il est également primordial de connaître les capacités résiduelles de la personne pour renforcer son engagement dans toutes les activités de la vie quotidienne. Pour cela, une évaluation précise des capacités de la personne est nécessaire par un professionnel spécialisé (ergothérapeute et/ou psychomotricien). Il faudra ensuite entretenir et conserver ces capacités fonctionnelles et participatives quotidiennement.

Il est également conseillé de valoriser la personne de façon à renforcer le sentiment de satisfaction ressenti au cours de l'accomplissement d'une tâche. Dans ce sens, on peut lui demander de décrire ses affects, de verbaliser son contentement ou non, ses émotions, et de faciliter cette expression.

Les interventions par évocation du passé permettent à la personne de se remémorer les bons et les mauvais moments de sa vie. À cette occasion, le patient revit les expériences vécues, et si le thérapeute parvient à favoriser l'expression des émotions ressenties antérieurement au cours de l'accomplissement de ces activités, on peut susciter alors en lui (elle) l'envie de reprendre cette activité. En cela, l'entretien semi-dirigé de départ doit s'orienter également vers un recueil de données sur les événements marquants de la personne tout au long de sa vie, qui pourront être repris ensuite lors des activités, et utilisés comme moteur éventuel de motivation.

Une notion essentielle pour éviter le retrait de la personne de sa propre vie va être l'attitude que l'entourage, qu'il soit familial et/ou professionnel, va adopter face à l'installation de l'apathie. Pour cela, une information des différents intervenants auprès de la personne est nécessaire. Cette éducation leur permettra de mieux comprendre la dynamique du trouble, l'interaction existant entre la personne – son environnement (humain, physique et architectural) – et ses activités, et trouver ensemble le mode de fonctionnement et/ou de compensation le plus acceptable pour tous.

Dans ces positionnements, un des principaux est d'inclure le patient dans toutes les conversations qui le concernent, en sa présence. Bien souvent, les partenaires intervenant autour, avec et/ou pour la personne parlent, discutent et décident des diverses actions la concernant de près ou de loin en sa présence ; mais souvent ils ne la consultent pas directement, partant du principe qu'elle « ne peut pas répondre car elle ne sait pas » ou qu'elle est anosognosique, qu'elle a des troubles du jugement ou encore qu'elle ne prend plus d'initiatives. Par cette attitude, un comportement de retrait est induit ce qui renforce l'apathie.

Il ne s'agit pas de donner des leçons aux proches aidants, mais de les aider à développer leur potentiel de changement en proposant des moyens personnalisés facilitant leur adaptation à cette nouvelle et évolutive situation (72).

Toutes ces interventions non médicamenteuses peuvent se faire en groupe ou en individuel. Cependant, si la personne apathique se trouve au sein d'un groupe trop important, elle aura tendance à se replier sur elle-même et la prise d'initiative ne sera pas favorisée. Il est donc préférable, pour faciliter sa participation, de l'intégrer dans un groupe restreint.

Les activités motrices et sensorielles (musicothérapie entre autres) sont assez faciles à mettre en place dans le cadre de la MA et MA, car elles font appel principalement à la mémoire procédurale, qui est une des mémoires conservées assez longtemps au cours de l'évolution de la maladie.

Données de la littérature

L'intérêt des interventions à domicile des ergothérapeutes auprès de patients déments a été démontré par Maud Graff aux Pays-Bas (73) et Laura Gitlin aux États-Unis (74) principalement en ce qui concerne l'accompagnement des proches aidants, mais sans cibler spécifiquement l'apathie.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier une revue (75) et 3 études (76-78) ayant pris en compte l'apathie dans leurs critères de jugement.

Une récente revue systématique de la littérature publiée par Brodaty et Burns (75) a retenu 56 essais répondant à des critères d'évaluation précis (notamment présence d'un groupe comparatif et plus de 5 patients inclus). Néanmoins, le niveau méthodologique de ces études restait faible et aucune étude ne répondait aux critères du niveau méthodologique le plus élevé : souvent de faible effectif ($n < 60$), avec une puissance statistique limitée (plusieurs ont eu recours à une analyse intra-sujet, sans groupe comparateur). Les conclusions de ces études sont donc à prendre avec précaution. Toutefois, les auteurs de cette revue de la littérature retrouvaient des résultats significatifs sur l'apathie (évaluée la plupart du temps par le sous-score apathie du NPI comme variable secondaire, sur des durées allant jusqu'à 6 mois ou plus pour certaines) lors de la mise en œuvre d'interventions de type « activités thérapeutiques », appellation qui regroupe notamment des prises en charge individuelles de stimulations cognitivo-comportementales (stimulation cognitive ou réhabilitation cognitive individuelle), intervention par évocation du passé (*reminiscence therapy*), ou encore des activités de groupe (cuisine, ateliers créatifs...). D'autres interventions ont montré un bénéfice sur l'apathie, notamment la musicothérapie, la zoothérapie, les programmes d'exercices physiques ou la stimulation multisensorielle.

Tableau 9. Revue de la littérature portant sur l'efficacité des approches non pharmacologiques sur les scores d'apathie

Auteurs (pays, année)	Population	Critères de jugement	Résultat	Commentaires
Brodaty et Burns, Australie, 2012 (75)	56 études incluses - Activités thérapeutiques (n = 15) - Musicothérapies (n = 10) - Interventions basées sur l'activité motrice (n = 3) - Stimulation multisensorielle (Snoezelen) (n = 6) - Zoothérapie (n = 7) - <i>Special Care Programming</i> (n = 5) - <i>Miscellaneous Interventions</i> (n = 10)	Sous-score apathie au NPI en critère secondaire	46 études ont montré un effet significatif 10 n'ont pas montré d'effet significatif	Niveau de qualité faible, seules 12 études avaient un niveau suffisant Difficultés intrinsèques à l'évaluation de ces techniques Pas d'évaluation de la taille d'effet possible, par manque de données

Une étude a évalué chez 76 patients pendant 1 an (76) la combinaison de 4 techniques non médicamenteuses : la musicothérapie, la sociothérapie par interview individuelle et interventions familiales, la thérapie psychodynamique et la thérapie basée sur l'activité motrice (2 ou 3 fois par semaine, 6 heures par jour). Mises en œuvre dans des unités spécialisées, comme des hôpitaux de jours gérontopsychiatriques ou des accueils de jour, ces techniques ont montré une efficacité sur l'apathie.

Tableau 10. Évaluation de l'efficacité de la combinaison de techniques non pharmacologiques (musicothérapie, sociothérapie, thérapie psychodynamique, thérapie basée sur l'activité motrice) mise en œuvre en hôpital de jour

Auteurs (pays, année)	Type d'étude	Population	Critères de jugement	Résultat
Weber <i>et al.</i> , Suisse, 2009, (76)	Étude longitudinale, non contrôlée, non randomisée, 1 seul groupe évalué en mesures répétées	n = 76, patients déments, stade léger à modéré	NPI avec suivi sur 12 mois	Diminution progressive du score NPI total sur les 12 mois ($p < 10^{-3}$). L'effet est particulièrement marqué pour le sous-score anxiété ($p < 10^{-3}$) et l'apathie ($p = 0,019$)

L'étude ETNA3 (77) est un essai clinique contrôlé randomisé dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité à long terme (2 ans) de 3 stratégies thérapeutiques non médicamenteuses (la stimulation cognitive, la thérapie par réminiscence et un programme de prise en charge individualisé adapté au profil du patient) en déterminant si ces thérapies permettaient de retarder chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer l'entrée dans la phase modérément sévère à sévère de la maladie. L'étude a inclus 653 patients, atteints de maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère (score MMSE compris entre 16 et 26). Parmi différents critères secondaires également évalués tels que la cognition, les troubles du comportement, les capacités fonctionnelles, la qualité de vie, la dépression... l'apathie était évaluée par l'IA en critère secondaire. Aucun effet sur l'apathie n'a été mis en évidence, mais un impact sur l'autonomie ainsi qu'un retard de l'institutionnalisation ont été observés.

L'étude allemande de Treuch *et al.* (78) est un essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité d'une intervention d'ergothérapeute consistant en une mobilisation « biographiquement orientée » sur l'apathie. Soixante-sept patients résidents apathiques (échelle AES et NPI) et déments (MMSE moyen de 12,82) ont suivi le programme pendant 10 mois à raison de 15 minutes une fois par semaine et 50 n'ont pas reçu d'interventions plus spécifiques que ce qui est couramment proposé dans ces institutions (patients plus âgés ce qui ne favorisait pas l'intervention). Les activités étaient définies individuellement après avoir recueilli auprès des proches aidants et aidants professionnels, des informations sur la biographie du patient, des événements émotionnels positifs, ses habitudes et préférences... Cependant, 12 mois après l'intervention, les effets significatifs observés sur l'apathie avaient disparu.

En résumé, si la plupart des interventions non pharmacologiques n'ont pas été développées spécifiquement pour la prise en charge de l'apathie mais pour les SPCD de façon générale, les résultats démontrent une efficacité relative des interventions non pharmacologiques sur l'apathie avec un faible niveau de preuve dans ces études.

D'autre part, il est important de souligner que l'évaluation de ces approches non pharmacologiques en institution porte sur des patients présentant un stade plus sévère de la maladie que lorsqu'elle porte sur des patients pris en charge en ambulatoire (hôpitaux de jour, consultations mémoire, accueils de jour, services de rééducation, cabinets d'orthophonie...).

Les interventions non pharmacologiques s'inscrivent comme des stratégies thérapeutiques intéressantes dans la prise en charge globale de la personne souffrant d'apathie. Dans ce cadre, ces interventions n'ont pas apporté la preuve de leur efficacité du fait de limites méthodologiques. Néanmoins, elles sont, tant en ambulatoire (accueil de jour, équipe spécialisée Alzheimer - ESA) qu'en institution (EHPAD, pôle d'activités et de soins adaptés - PASA), un élément de la prise en charge thérapeutique globale. Elles peuvent être proposées à titre individuel ou collectif et doivent être pratiquées par un personnel formé.

Perspectives

Des études portant sur une prise en charge à domicile par des équipes spécialisées Alzheimer (ESA) sont en cours : l'étude française pré-MATAPA, étude pilote portant sur 30 dyades (patient-proche aidant) avec 8 ESA dont l'objectif principal est d'estimer les scores moyens d'IADL-E et leur évolution à 3 mois dans la prise en charge à domicile. Elle évaluera la faisabilité d'une thérapie ambulatoire de préservation des acquis (TAPA), reposant sur 12 séances (à raison d'une séance hebdomadaire) de prise en charge non médicamenteuse par un professionnel de l'ESA spécifiquement formé (ergothérapeute ou psychomotricien suivant la constitution de l'équipe spécialisée) et 4 bilans filmés.

De même, l'étude REPAD-F (REhabilitation des Personnes Alzheimer à leur Domicile : Faisabilité) est une étude longitudinale prospective portant sur 50 dyades et réalisée au sein de 15 ESA en région Ile-de-France. Les personnes prises en charge par les ESA participant à l'étude feront l'objet d'une évaluation clinique de départ et d'une intervention de réhabilitation en psychomotricité ou en ergothérapie réalisée à domicile, comme cela est réalisé dans le cadre du soin courant. L'étude REPAD-F consiste à recueillir les données initiales de l'évaluation clinique sous forme standardisée et de proposer au professionnel un modèle de raisonnement clinique pour guider son programme de réhabilitation (protocole RAM).

Il est recommandé d'informer et de former les proches aidants et aidants professionnels à l'identification, l'évaluation et la prise en charge de l'apathie.

Il est recommandé de mobiliser toutes les capacités relationnelles, cognitives et motrices du patient, tout en veillant à ne pas le stimuler excessivement.

Il est recommandé d'encourager l'évaluation de ces approches non pharmacologiques.

7.2 Approches pharmacologiques

7.2.1 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine

Les traitements ayant l'indication dans le traitement de la maladie d'Alzheimer sont les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) et un antiglutamate (mémantine). À ce jour, aucune molécule ne dispose d'une AMM spécifique pour l'indication apathie dans la MA et MA. Néanmoins, l'efficacité de certaines molécules, hors AMM, a été évaluée dans plusieurs études, essentiellement au moyen de l'item apathie du NPI.

Deux revues de la littérature ont évalué l'effet des **inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** spécifiquement sur l'apathie.

La récente revue systématique de la littérature (79) (cf. tableau 11) a colligé les résultats de 35 études dont 2 méta-analyses, 10 essais contrôlés randomisés et 11 essais ouverts évaluant spécifiquement l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'apathie dans la démence. Les critères d'inclusion des études étaient d'inclure des patients atteints de maladie neurodégénérative, et d'évaluer un traitement pharmacologique avec l'apathie comme critère de jugement principal ou secondaire. Les études sélectionnées ont été gradées selon le système du centre d'Oxford pour l'*evidence-based medicine*. Les auteurs concluent à un effet faible et variable des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'apathie. Ils soulignent certaines limites

méthodologiques, notamment que l'apathie n'est pas le critère de jugement principal dans les 2 méta-analyses ni dans les essais randomisés sélectionnés.

La 1^{re} méta-analyse (n = 672) rapportée par les auteurs a montré une diminution significative de l'item apathie du NPI chez les patients traités par **métrifonate** à 26 semaines, mais cet inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'est pas disponible en France ; 51 % des patients traités voyaient leur score NPI apathie diminuer d'au moins 30 % (contre 36 % sous placebo ; p = 0,02).

La 2^e méta-analyse (n = 2 033) a montré qu'il n'existait pas de différence significative sur l'item apathie du NPI (critère secondaire) entre les contrôles et les sujets traités par **galantamine**, un autre inhibiteur de l'acétylcholinestérase, à 26 semaines.

Dix essais randomisés évaluant l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'apathie ont été sélectionnés. Les résultats des 6 essais impliquant le **donépézil** sont particulièrement hétérogènes : 3 ont montré une amélioration significative (n = 280 ; p = 0,0018 – n = 134 ; p < 0,001 – n = 145 ; p = 0,012 avec dans ce dernier essai des patients atteints de stades plus sévères où le MMSE était compris entre 5 et 12), 2 n'ont pas montré d'amélioration (n = 208 et n = 253) alors que dans l'un de ces essais l'apathie était mesurée par l'*Apathy Scale* et non le sous-score de l'item apathie du NPI ; le dernier essai ne fournissait pas de données suffisantes pour conclure (n = 290 ; pas de p value).

En ce qui concerne l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase évaluée chez des patients atteints de maladies apparentées : un essai a montré une efficacité de la galantamine à réduire l'item apathie du NPI de sujets avec une démence vasculaire (n = 592 ; p < 10⁻⁴) et un autre essai suggère une efficacité de la rivastigmine sur l'item apathie du NPI de sujets avec démence à corps de Lewy mais sans fournir le niveau de significativité (n = 120 ; pas de p value). Les 2 derniers essais rapportés indiquent une efficacité du métrifonate sur l'item apathie du NPI de patients atteints de maladie d'Alzheimer (n = 408 ; p = 0,03 – n = 605 ; p = 0,048).

Les essais ouverts (cohortes) sélectionnés dans cette revue de la littérature retrouvent des résultats plus constants. Trois essais ouverts évaluant la **rivastigmine** chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer retrouvent une amélioration de l'item apathie chez environ 60 % des patients traités (les effectifs étaient respectivement de n = 173, n = 696 – à noter que dans ce 2^e essai, l'amélioration disparaît à 6 mois, et de n = 2119 – dans ce 3^e essai, l'apathie était mesurée par l'échelle CGI-C en tant que critère de jugement principal).

Trois essais ouverts retrouvent également une amélioration significative des scores apathie chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer traités par **donepezil** (les effectifs de ces études étaient respectivement de n = 86 avec 41 % d'amélioration, n = 70 avec 30 % d'amélioration mais 10 % d'aggravation, et n = 101 mais sans données suffisantes pour juger du niveau d'efficacité).

Un essai ouvert a montré une efficacité significative de la **galantamine** sur les scores apathie chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (n = 345).

En ce qui concerne l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase évaluée chez des patients atteints de maladies apparentées : un essai ouvert retrouve une efficacité significative de la **galantamine** sur les scores apathie chez des patients atteints d'une démence à corps de Lewy (n = 25) et un autre ayant évalué l'efficacité de la **rivastigmine** sur la démence à corps de Lewy (n = 11) retrouve une amélioration du score apathie chez 63 % des patients traités.

Dans cette revue, seule une série de 3 cas (patients atteints de démence fronto-temporale) rapportait une amélioration du score apathie par la mémantine.

Tableau 11. Revue de la littérature évaluant l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'apathie dans les maladies neurodégénératives

Auteurs (pays, année)	Type d'étude	Population	Critères de jugement	Résultat
Drijgers <i>et al.</i> , Pays-Bas, 2009 (79)	Revue de la littérature de 2 méta-analyses, 13 études randomisées, 14 études ouvertes, 6 séries de cas	Au total, 35 études dont 24 études/MA, 4 études/DFT, 3 études/DCL, 2 études/DV, 2 études/maladie de Parkinson.	8 études avec l'apathie comme critère de jugement principal Aucune des méta-analyses ni études randomisées n'avait l'apathie pour critère de jugement principal	Effet faible mais statistiquement significatif des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à réduire l'apathie

MA : maladie d'Alzheimer ; DFT : démence fronto-temporale ; DCL : démence à corps de Lewy ; DV : démence vasculaire

Un récent essai multicentrique, contrôlé et randomisé, a été mené chez 30 patients parkinsoniens non déments et non dépressifs (80) présentant une apathie modérée à sévère (évaluée par l'échelle LARS, et malgré un traitement dopaminergique optimal). Le groupe traité pendant 6 mois par rivastigmine (n = 16) présentait une diminution de l'apathie (vs placebo), un allègement du fardeau des proches aidants, une amélioration des activités fonctionnelles mais pas de la qualité de vie. Ces résultats sont à confirmer par d'autres études.

Une autre revue de la littérature publiée en 2012 (81) a évalué également l'effet **des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** sur l'apathie. Les auteurs ont attribué un niveau de preuve aux études (selon la gradation de l'*Australian National Health and Medical Research Council*⁴) sélectionnées à partir d'une recherche systématique, selon des critères d'inclusion (tout patient dément quelle que soit l'institution, avec une mesure avant/après de l'apathie, les séries de cas de plus de 5 patients étaient également sélectionnées) et d'exclusion (manque d'information sur les modifications du comportement apathique). Au total, les auteurs ont conclu à des résultats très variables, avec un niveau de preuve prépondérant de niveau III (11 études positives et 7 négatives) et des études de niveau II (15 études montrant un bénéfice *versus* 3 sans bénéfice) en faveur du traitement de l'apathie par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sans aucune indication de supériorité en faveur de l'un d'entre eux. L'interprétation du résultat d'une étude quant à l'effet de la galantamine sur l'apathie (évaluée par l'item apathie du NPI) diffère entre cette revue et celle de Drijgers.

Seules 2 études rapportent une amélioration de la mesure de l'apathie par la mémantine (mais avec des outils d'évaluation difficilement comparables tels que le SCAG, le NOSIE ou le BCG).

Ni la taille de l'effet ni la significativité n'étaient précisées dans les résultats rapportés.

À noter que les quatre auteurs de cette publication avaient un conflit d'intérêts majeur.

Deux revues de la littérature ont évalué l'effet de la **mémantine** sur les SPCD, mais pas spécifiquement sur l'apathie.

Celle de McShane *et al.* publiée en 2009 par la *Cochrane Library* (révision de celle de 2006 avec des conclusions inchangées (82)) avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la **mémantine** (différents dosages sur des durées de traitement variables chez des patients à des stades légers à sévères) dans le traitement de la démence chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de ces deux formes (cf. tableau 12). Les études sélectionnées étaient des essais réalisés en double aveugle, randomisés et contrôlés. Seul le NPI

⁴ Niveau I : revue de la littérature ; niveau II : essai contrôlé randomisé ; niveau III-1 : essai contrôlé pseudo-randomisé ; niveau III-2 : étude cas-témoins ; niveau III-3 : étude comparative sans groupe témoin ; niveau IV : série de cas.

appréciait la sévérité et la fréquence des SPCD : un gain de 2,76 points sur les 144 du NPI ($p = 0,004$ avec (0,88-4,63) IC 95 %) est rapporté chez les patients atteints d'un stade modéré à sévère, mais aucune précision sur l'item apathie n'était donnée. Aucun effet n'est rapporté chez les patients atteints de stade léger à modéré.

Celle de Cummings *et al.* publiée en 2008 (83) (cf. tableau 13) a sélectionné des essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de la **mémantine** sur au moins 10 patients en ayant recours au NPI en critère d'évaluation principal ou secondaire. Une analyse des sous-dimensions des SPCD évalués au moyen du NPI indique que la **mémantine** a une efficacité plus marquée sur l'agitation que sur l'apathie.

Cette revue a également évalué l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase en sélectionnant des essais contrôlés randomisés et des études de cohortes (au total, 6 publications communes à la revue de Drijgers *et al.* (79)) mais les scores par item du NPI n'étaient pas toujours analysés voire calculés *post hoc*. Bien que les auteurs soulignent l'hétérogénéité des profils des patients à l'inclusion (quant au score global du NPI ou au stade de sévérité de la démence), ainsi que des durées de traitements également très variables (une durée longue étant associée à l'absence de différence entre le traitement et le placebo), ils concluent à une « tendance à observer » des réponses en faveur des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase en cas d'apathie. A noter que les trois auteurs de cette publication avaient un conflit d'intérêts majeur.

Tableau 12. Évaluation de l'efficacité de la mémantine sur les troubles du comportement des patients atteints de maladie d'Alzheimer

Auteurs (pays, année)	Population	Critères de jugement	Résultat
McShane <i>et al.</i> , UK, 2006 (82)	12 essais randomisés, contrôlés en double aveugle Patients atteints de MA, DV ou de démence mixte	NPI en variable secondaire, sur la cognition, le retentissement fonctionnel et le comportement	Efficacité modeste sur le score NPI, principalement

MA : maladie d'Alzheimer ; DV : démence vasculaire

Tableau 13. Évaluation de l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et/ou de la mémantine sur les troubles du comportement dont l'apathie, chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer

Auteurs (pays, année)	Population	Critères de jugement	Résultat
Cummings <i>et al.</i> , USA, 2008, (83)	13 essais randomisés (pour 15 publications) et 14 essais ouverts	NPI en variable secondaire	Dans les analyses <i>post hoc</i> de 2 essais randomisés, il y avait un effet significativement positif de la mémantine sur l'agitation mais pas sur l'apathie

Dans toutes les études sélectionnées dans ces 2 dernières revues de la littérature, l'apathie n'était pas le critère de jugement principal et la clinique de l'apathie était évaluée uniquement par l'item apathie de l'échelle globale du NPI. En outre, la taille d'effet ne peut pas être calculée à partir des essais actuellement disponibles par manque d'informations.

En résumé, les résultats évaluant l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur l'apathie restent très hétérogènes et n'ont montré qu'une efficacité modeste, sans preuve suffisante.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) et la mémantine ne sont pas recommandés chez des patients apathiques atteints de MA et MA. Néanmoins, ils peuvent être prescrits dans le cadre de la prise en charge globale d'une maladie d'Alzheimer conformément à la recommandation de bonne pratique publiée par la HAS.

7.2.2 Les autres psychotropes

► Le méthylphénidate

L'efficacité et la tolérance du méthylphénidate, un psychostimulant, ont été évaluées dans 2 études randomisées en double aveugle : d'abord sur une étude de faible effectif (n = 13) où une réduction des symptômes apathiques mesurés par l'échelle AES a été rapportée (84), et plus récemment dans une étude impliquant 60 patients suivis pendant 6 semaines (85) (cf. tableau 14). Dans cette 2^e étude (essai « ADMET » pour *apathy in dementia methylphenidate trial*), le méthylphénidate diminuait significativement le sous-score apathie du NPI (p = 0,02) mais sans effet significatif sur le score à l'échelle AES (p = 0,23). En revanche, les sujets traités présentaient davantage d'anxiété et une plus grande perte de poids que les patients du groupe témoin. Le rapport bénéfice/risque du méthylphénidate reste à ce jour mal établi dans la population des patients déments atteints d'apathie.

Tableau 14. Évaluation de l'efficacité du méthylphénidate sur l'apathie de patients atteints de maladie d'Alzheimer

Auteurs (pays, année)	Type d'étude	Population	Critères de jugement	Résultat
Herrmann <i>et al.</i> , Canada, 2008 (84)	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, 22 semaines	n = 13 patients MA avec apathie	Score à l'AES	Amélioration significative (p = 0,047) du score AES dans le groupe traité mais significativement plus de risque d'effets secondaires (p = 0,038) notamment de l'agitation et de la confusion
Rosenberg <i>et al.</i> , Canada, 2013 (85)	Essai « ADMET » randomisé contrôlé en double aveugle, 6 semaines	n = 60 patients MA avec apathie	Score à l'AES (variable primaire) et au NPI (variable secondaire)	Amélioration non significative (p = 0,23) du score AES dans le groupe traité. Amélioration significative du NPI apathie dans le groupe traité (p = 0,02). Significativement plus de risque d'effets secondaires notamment l'anxiété et de la perte de poids

AES : Apathy Evaluation Scale

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du méthylphénidate dans l'indication apathie.

▶ Piribedil

Dans la maladie de Parkinson, une étude randomisée en double aveugle de faible effectif (n = 37) a montré une efficacité du piribedil, un agoniste dopaminergique, à diminuer l'apathie en tant que critère d'évaluation principal (significativement selon les critères de Robert, mais pas selon l'échelle de Starkstein) (86). Il s'agit de la seule étude contrôlée disponible à ce jour et les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de ce produit dans l'indication apathie.

Dans le cas particulier des patients atteints de maladie de Parkinson, les quelques données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'agoniste dopaminergique dans l'indication apathie.

▶ Les antidépresseurs et autres psychotropes

Berman et al., dans leur revue de la littérature publiée en 2012 (81) décrite précédemment, concluent que les antidépresseurs n'améliorent pas l'apathie chez les patients déments (les échelles mesurant l'apathie étaient très variables d'une étude à l'autre).

Barnhart *et al.* (87) ont rapporté une série de 12 cas de syndromes apathiques associés à un traitement par **antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)** (patients dépressifs, non atteints de MA et MA). Cet effet secondaire était décrit dose-dépendant et réversible, mais les auteurs soulignaient sa sous-détection malgré son impact clinique significatif.

Des cas d'apathie associée à un traitement par antidépresseurs, essentiellement ISRS, ont été également rapportés dans différentes publications mais il ne s'agissait pas de patients atteints de MA et MA (88-91).

Une étude rétrospective (92) menée sur 181 patients atteints de maladie de Parkinson a également mis en évidence une association entre la prescription d'ISRS et la présence d'une apathie.

Une récente étude longitudinale (19) (précédemment décrite) menée sur 491 patients atteints de maladie d'Alzheimer a étudié la prévalence, l'incidence, la persistance ainsi que les facteurs de risque et de mortalité associés à la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont mis en évidence que la prescription d'**antipsychotiques** était le principal facteur de risque d'apathie (RR = 3,159 ; IC 95 %[1,247-8,003]), la prescription d'anxiolytiques et d'antidépresseurs n'était pas significativement associée. À noter que les effectifs concernés par ces sous-groupes de patients étaient très faibles.

L'utilisation des antidépresseurs en pratique clinique a été étudiée dans la cohorte française REAL de patients atteints de maladie d'Alzheimer (n = 686) (93). Les résultats de cette étude indiquent que plus d'un tiers des patients reçoivent un traitement par antidépresseur alors que seulement un cinquième des sujets de l'étude étaient caractérisés par des symptômes dépressifs cliniquement significatifs (score au NPI dépression ≥ 4). La prescription d'un antidépresseur était influencée principalement par l'identification de symptômes dépressifs cliniquement significatifs mais la présence d'une apathie avait un effet non négligeable sur la prescription d'un antidépresseur, même si l'effet devenait non significatif après ajustement.

Il est difficile de distinguer l'apathie de la dépression. Même en disposant de critères consensuels sur l'apathie, en pratique clinique ceux-ci sont souvent présents chez les patients souffrant d'un épisode dépressif majeur (cf. § 6.4). À l'inverse, un patient apathique peut être considéré à tort comme étant dépressif. Certaines dimensions symptomatiques peuvent être communes aux deux troubles comme le ralentissement, l'émoussement émotionnel, la perte d'initiative, et ce d'autant que la dépression du sujet âgé se manifeste parfois par une symptomatologie atypique. Une

évaluation clinique rigoureuse est nécessaire, en recherchant d'abord les critères diagnostiques propres à la dépression en tant que trouble de l'humeur (réactivité accentuée aux stimuli désagréables, pensées négatives fréquentes, détresse psychique importante...).

La 1^{re} étape de l'approche pharmacologique consiste à diminuer et à arrêter, dans la mesure du possible, les médicaments à risque d'effets secondaires favorisant l'apathie (en particulier les antidépresseurs doivent être utilisés avec précaution).

Les antipsychotiques n'ont pas d'efficacité sur l'apathie de la MA et MA. Aucun psychotrope n'est recommandé dans l'indication apathie de la MA et MA.

Les anxiolytiques/hypnotiques et thymorégulateurs n'ont pas d'efficacité sur l'apathie de la MA et MA et leur prescription reste à évaluer quant au risque d'apathie induite.

En cas de diagnostic de dépression et si un traitement antidépresseur est prescrit, il est recommandé de réévaluer systématiquement et fréquemment l'efficacité et la tolérance pour ne pas méconnaître notamment l'aggravation des composantes symptomatiques de l'apathie, auquel cas il convient de sevrer le patient de son antidépresseur. Un délai de 8 semaines est généralement retenu pour juger de l'efficacité de l'introduction d'un antidépresseur sur les symptômes dépressifs.

En cas de doute diagnostique entre une dépression et un syndrome apathique, le traitement d'épreuve par antidépresseur n'est pas recommandé. Il n'existe aucune preuve dans la littérature de l'efficacité d'une telle démarche et au contraire, les antidépresseurs sont à risque d'aggraver l'apathie.

Il est recommandé d'avoir recours à un médecin spécialisé pour aider à la décision thérapeutique. En cas de prescription d'antidépresseur, il est recommandé d'évaluer sa pertinence notamment 6 à 8 semaines après son instauration.

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, des professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation la diffusion. À la

demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique - Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

► Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

Une recherche documentaire systématique a été réalisée de janvier 2003 à mai 2013, par interrogation des bases de données bibliographiques médicales :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- BDSP (Banque de données en santé publique) ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées notamment en épidémiologie et économie.

La recherche a été limitée aux publications en langues anglaise et française. Une veille a été réalisée jusqu'au 17 mars 2014.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans le paragraphe suivant. Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts consultés.

Résultats de la recherche

La stratégie de recherche dans la base de données bibliographiques Medline est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 15 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline, et reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre de références uniques identifiées : 873 ;
- nombre de références analysées : 267 ;
- nombre de références retenues : 93.

Les résultats de la veille sur Medline ne sont pas inclus dans le tableau. À la demande des chargés de projet, les recherches du tableau récapitulatif n'ont pas été dédoublonnées. Une même référence peut être retrouvée dans des recherches différentes.

Tableau 15. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée – Recherche générale			
Recommandations		01/2003 – 05/2013	2
Étape 1	("Apathy"[Mesh] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])		
ET			
Étape 2	("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])		
ET			
Étape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2003 – 05/2013	1
Étapes 1 et 2			
ET			
Étape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so OR Review/pt OR Review Literature as Topic/de)		
Essais contrôlés randomisés ou non		01/2003 – 05/2013	48
Étapes 1 et 2			
ET			
Étape 5	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt		
Études de cohortes		01/2003 – 05/2013	67
Étapes 1 et 2			
ET			
Étape 7	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de		
Études non indexées		01/2003 – 05/2013	31
Étape 8	(apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab])		
Autres études		01/2003 – 05/2013	14
Étapes 1 et 2			
SANS			
Sans étapes précédentes			
L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée – Étiologie			
Recommandations		01/2003 – 05/2013	1
Étape 1	("Apathy"[Mesh] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])		

ET			
Étape 2	("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])		
ET			
Étape 3	"etiology" [Subheading]		
ET			
Étape 4	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		

Méta-analyses, revues systématiques	01/2003 – 05/2013	7
--	-------------------	---

Étapes 1 et 2 et 3 et 4

ET			
Étape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so OR Review/pt OR Review Literature as Topic/de)		

Essais contrôlés randomisés ou non	01/2003 – 05/2013	59
---	-------------------	----

Étapes 1 et 2 et 3 et 4

ET			
Étape 5	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt		

Études de cohortes	01/2003 – 05/2013	80
---------------------------	-------------------	----

Étapes 1 et 2 et 3 et 4

ET			
Étape 7	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de		

L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée – Causalité

Essais contrôlés randomisés ou non	01/2003 – 05/2013	49
---	-------------------	----

Étape 1	("Apathy"[Mesh] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])		
ET			
Étape 2	("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])		
ET			
Étape 3	"Causality"[Mesh]		
ET			
Étape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so OR Review/pt OR Review Literature as Topic/de)		

Essais contrôlés randomisés ou non	01/2003 – 05/2013	5
---	-------------------	---

Étapes 1 et 2 et 3 et 4

ET			
----	--	--	--

Étape 5	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt		
Études de cohortes		01/2003 – 05/2013	20
Étapes 1 et 2 et 3 et 4			
ET			
Étape 7	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de		

L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée – Évaluation

Recommandations		01/2003 – 05/2013	3
Étape 1	("Apathy"[Mesh] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])		
ET			
Étape 2	("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])		
ET			
Étape 3	"Evaluation Studies" [Publication Type] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh] OR scale*[ti]		
ET			
Étape 4	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		

Méta-analyses, revues systématiques		01/2003 – 05/2013	8
Étapes 1, 2 et 4			
ET			
Étape 6	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so		

Essais contrôlés randomisés ou non		01/2003 – 05/2013	28
Étapes 1, 2 et 4			
ET			
Étape 7	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trials as topic[MH] OR multicenter study[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT]		

Études de cohortes		01/2003 – 05/2013	13
Étapes 1, 2 et 4			
ET			
Étape 9	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de		

L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée – Traitement pharmacologique

Recommandations		01/2003 – 05/2013	1
Étape 1	("Apathy"[Mesh] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])		
ET			

Étape 2	("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])		
ET			
Étape 3	("drug therapy"[subheading] OR "Therapy"[subheading] OR "Therapeutics"[Mesh] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents"[Mesh])		
ET			
Étape 4	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		

Méta-analyses, revues systématiques	01/2003 – 05/2013	12
--	-------------------	----

Étapes 1, 2 et 3

ET

Étape 5

(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so

Essais contrôlés randomisés ou non	01/2003 – 05/2013	89
---	-------------------	----

Étapes 1, 2 et 3

ET

Étape 7

random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trials as topic[MH] OR multicenter study[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT]

L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée – Traitement non pharmacologique

Méta-analyses, revues systématiques	01/2003 – 05/2013	2
--	-------------------	---

Étape 1 ("Apathy"[Mesh] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])

ET

Étape 2

("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])

ET

Étape 3

"Behavior Therapy"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh] OR "Physical Therapy Specialty"[Mesh] OR "Mind-Body Therapies"[Mesh]

ET

Étape 4

(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt

Essais contrôlés randomisés ou non	01/2003 – 05/2013	52
---	-------------------	----

Étapes 1, 2 et 3

ET

Étape 7

random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trials as topic[MH] OR multicenter study[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT]

Études de cohortes	01/2003 – 05/2013	40
---------------------------	-------------------	----

Étapes 1, 2 et 4

ET

Étape 9 (cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de

L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée – Traitement contre la maladie d'Alzheimer

Méta-analyses, revues systématiques 01/2003 – 05/2013 2

Étape 1 ("Apathy"[Mesh] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR apathy[tiab] OR apathies[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])

ET

Étape 2 ("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])

ET

Étape 3 "Alzheimer Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/therapy"[Mesh]

ET

Étape 4 (recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt

Essais contrôlés randomisés ou non 01/2003 – 05/2013 33

Étapes 1, 2 et 3

ET

Étape 7 random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trials as topic[MH] OR multicenter study[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT]

Études de cohortes 01/2003 – 05/2013 14

Étape 1, 2 et 3

ET

Étape 9 (cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de

L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée - Recherche sur la base BDSP, Pascal

01/2003 – 05/2013 32

Étape 1 apathie

L'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou apparentée - Qualité de vie et conséquence fonctionnelle de l'apathie

01/2000 – 01/2014 53

Étape 1 ("Social Isolation"[Mesh] OR "Social Marginalization"[Mesh] OR "Activities of Daily Living"[Mesh] OR quality of life[mesh] OR "Recovery of Function"[MeSH Terms])

ET

Étape 2 ("Cognition Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mental Disorders"[Mesh:noexp] OR "Mood Disorders"[Mesh:noexp] OR "Motivation"[Mesh:noexp] OR "Apathy"[Mesh:noexp] OR apathy[ti] OR apathies[ti] OR "Alzheimer Disease"[Mesh:noexp] OR "Dementia"[Mesh:noexp] OR "Lewy Body Disease"[Mesh:noexp] OR "Parkinson Disease"[Mesh:noexp] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh:noexp] OR "Dementia, Vascular"[Mesh:noexp])

Légende tableau

Mesh : descripteur ; * : troncation ; de: descripteur, ti: titre; ab: abstract; pt: publication type; so: journal title

- **Sites consultés**

Dernière consultation : mars 2014

Information francophone :

- Académie nationale de médecine
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Canada
- Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses), France
- Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), France
- Agence nationale d'aide à la performance
- Agence de la santé publique du Canada
- Association française de normalisation - Afnor
- Bibliothèque médicale AF Lemanissier, France
- Catalogue et index des sites médicaux francophones, France
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, France
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD, France
- Expertise collective de l'Inserm, France
- Haute Autorité de Santé, France
- Hospices civils de Lyon
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) France
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé, France
- Institut de la statistique et des études économiques, France
- Institut de veille sanitaire (InVS), France
- La Documentation française, France
- Plan Alzheimer
- Portail de la statistique publique française, France
- Société canadienne de pédiatrie, SCP
- Société française d'hygiène hospitalière
- Société française de médecine générale, France
- Société suisse de neurologie
- Unions régionales des caisses d'assurance maladie, France

Information anglophone :

- Adelaide Health Technology Assessment, Australie
- Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canada
- Alzheimer Association
- Alzheimer's disease international
- Alzheimer's society
- Alberta Medical Association, Canada
- AMDA
- American College of Physicians, États-Unis
- American Heart Association, États-Unis
- American Psychiatric Association
- Australian government initiative
- Australian Therapeutic Goods Administration
- Blue Cross Blue Shield Association, États-Unis
- BMJ Clinical Evidence, Royaume-Uni
- British Columbia, Canada
- California Workgroup on guidelines for Alzheimer's disease management
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada
- CCCDTD

- Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines, États Unis
- Centre for Clinical Effectiveness, Australie
- Centre for Reviews and Dissemination, Royaume-Uni
- CMA Infobase, Canada
- CONSORT Group
- Dementia Collaborative Research Centres
- Fédération des sciences neurologiques du Canada
- Fondation Médéric Alzheimer
- Fondation nationale de gérontologie
- Guidelines and Protocols Advisory Committee, Canada
- Guidelines International Network
- Infectious diseases Society of America
- Ireland National Council on Ageing and Older People
- Institut canadien d'information sur la santé
- Institut national d'assurance maladie-invalidité
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Canada
- Institut de psychogériatrie
- Institute for Clinical Systems Improvement, États-Unis
- Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee, États-Unis
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni
- National Guidelines Clearinghouse, États-Unis
- National Health Services Scotland, Royaume-Uni
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni
- National institute for health research Horizon scanning centre, Australie
- National Institutes of Health, États-Unis
- National Library of Guidelines Specialist Library, Royaume-Uni
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande
- New Zealand Health Technology Assessment, Nouvelle-Zélande
- Ontario Medical Advisory Secretariat, Canada
- Regional Evaluation Panel, Royaume-Uni
- Royal College of psychiatrists
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni
- Singapore Ministry of Health, Singapour
- The Royal Australian and New-Zealand College of Psychiatrists
- UK National screening programme
- U.S. Food and Drug Administration
- U.S. Preventive Services Task Force, États-Unis
- Veterans Affairs Technology Assessment Program, États-Unis

- **Veille**

Une veille a été réalisée jusqu'au 17 mars 2014 sur Medline sur la base des équations du tableau ci-dessus.

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet : *British Medical Journal* (BMJ), *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*; la presse quotidienne médicale, paramédicale et l'agence Presse Médicale (APM).

Références

1. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry* 1991;3(3):243-54.
2. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf
4. Ishii S, Weintraub N, Mervis JR. Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2009;10(6):381-93.
5. Clarke DE, Ko JY, Kuhl EA, van Reekum R, Salvador R, Marin RS. Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *J Psychosom Res* 2011;70(1):73-97.
6. Starkstein SE, Petracca G, Chmerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):872-7.
7. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, *et al.* Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2009;24(2):98-104.
8. Starkstein SE. Apathy and Withdrawal. *Int Psychogeriatr* 2000;12(Suppl 1):135-7.
9. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44(12):2308-14.
10. Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, *et al.* The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(12):1099-105.
11. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(5):579-84.
12. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006;16(7):916-28.
13. Robert PH, Mulin E, Mallea P, David R. Apathy diagnosis, assessment, and treatment in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2010;16(5):263-71.
14. Gillette-Guyonnet S, Nourashemi F, Andrieu S, Cantet C, Micas M, Ousset PJ, *et al.* The REAL.FR research program on Alzheimer's disease and its management: methods and preliminary results. *J Nutr Health Aging* 2003;7(2):91-6.
15. Benoit M, Staccini P, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechowski L, *et al.* Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d'Alzheimer: résultats de l'étude REAL.FR. *Rev Med Interne* 2003;24(Suppl 3):319s-24s.
16. Benoit M, Robert PH, Staccini P, Brocker P, Guerin O, Lechowski L, *et al.* One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR Study. *J Nutr Health Aging* 2005;9(2):95-9.
17. Gonfrier S, Andrieu S, Renaud D, Vellas B, Robert PH. Course of neuropsychiatric symptoms during a 4-year follow up in the REAL-FR cohort. *J Nutr Health Aging* 2012;16(2):134-7.
18. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, *et al.* Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(6):457-63.
19. Vilalta-Franch J, Calvo-Perxas L, Garre-Olmo J, Turro-Garriga O, Lopez-Pousa S. Apathy syndrome in Alzheimer's disease epidemiology: prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. *J Alzheimers Dis* 2013;33(2):535-43.
20. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46(1):130-5.
21. Fuh JL, Wang SJ, Cummings JL. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(10):1337-41.
22. Piccininni M, Di Carlo A, Baldereschi M, Zaccara G, Inzitari D. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19(5-6):276-81.
23. Peters KR, Rockwood K, Black SE, Bouchard R, Gauthier S, Hogan D, *et al.* Characterizing neuropsychiatric symptoms in subjects referred to dementia clinics. *Neurology* 2006;66(4):523-8.

24. Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, Matsumoto T, Matsumoto N, Hokoishi K, *et al.* Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(9):896-901.
25. Garcia-Alberca JM, Lara JP, Berthier ML, Cruz B, Barbancho MA, Green C, *et al.* Can impairment in memory, language and executive functions predict neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD)? Findings from a cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52(3):264-9.
26. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME. Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(3):342-9.
27. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(1):8-11.
28. Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Mahieux F, *et al.* Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(3):192-7.
29. Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati-Fileau C, Benoit M, Guerin O, *et al.* Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(9):770-6.
30. Robert G, Lozachmeur C, Le Jeune F, Vérin M, Drapier D. Bases neurales de l'apathie dans les maladies dégénératives. *Rev Neurol* 2012;168(8-9):605-19.
31. Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(4):378-83.
32. Benoit M, Andrieu S, Lechowski L, Gillette-Guyonnet S, Robert PH, Vellas B, *et al.* Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(4):409-14.
33. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry* 2010;7(10):14-8.
34. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009;195(3):211-7.
35. Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:7.
36. Thomas P, Clement JP, Hazif-Thomas C, Leger JM. Family, Alzheimer's disease and negative symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(2):192-202.
37. Boyle PA, Malloy PF. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(1-2):91-9.
38. Lechowski L, Benoit M, Chassagne P, Vedel I, Tortrat D, Teillet L, *et al.* Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(4):341-6.
39. Vicini Chilovi B, Conti M, Zanetti M, Mazzù I, Rozzini L, Padovani A. Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(4):390-8.
40. Derouesné C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Baudouin-Madec V, Ancrì D, Lacomblez L. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(12):1019-30.
41. Conde-Sala JL, Turro-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S. Discrepancies regarding the quality of life of patients with Alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *J Alzheimers Dis* 2014;39(3):511-25.
42. Hébert R, Bravo G, Prévaille M. Reliability, validity and reference values of the Zarit burden interview for assessing informal caregivers of community-dwelling older persons with dementia*. *Can J Aging* 2000;19(4):494-507.
43. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf
44. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(12):1700-7.
45. Robert PH, Médecin I, Vincent S, Staccini P, Cattelin F, Goni S. L'inventaire neuropsychiatrique : validation de la version française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez les sujets déments. *Ann Gériontol* 1998(5):63-87.
46. Clarke DE, van Reekum R, Simard M, Streiner DL, Freedman M, Conn D. Apathy in dementia: an examination of the psychometric properties of the apathy evaluation scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(1):57-64.
47. Cummings J, de Madeiros K, Lyketsos K. Neuropsychiatric Inventory Clinician (NPI-C) [En ligne] 1994.
<http://www.ton.hofstede.nl/npi-c.pdf>
48. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, Stella F, Politis A, Leoutsakos J, *et al.* The Neuropsychiatric

- Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010;22(6):984-94.
49. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991;38(2):143-62.
50. Dujardin K. Echelle lilloise d'apathie. *Prat Neurol* 2010;1(1):16-30.
51. Dujardin K, Sockeel P, Carette AS, Delliaux M, Defebvre L. Assessing apathy in everyday clinical practice with the short-form Lille Apathy Rating Scale. *Mov Disord* 2013;28(14):2014-9.
52. Thomas P, Hazif-Thomas C. Échelle d'évaluation de la démotivation (EAD) chez la personne âgée. *Rev Gériatr* 2008;33(9):819-21.
53. Direction générale de la santé, Direction générale de l'action sociale, Société française de gériatrie et gérontologie. Les bonnes pratiques de soins en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Paris: ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports; 2007.
<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ehpad-2.pdf>
54. Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. L'accompagnement des personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou apparentée en établissement médico-social. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles. Saint-Denis: Anesm; 2009.
http://www.anesm.sante.gouv.fr/IMG/pdf/reco_accompagnement_maladie_alzheimer_etablissement_medico_social.pdf
55. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord* 1993;28(1):7-14.
56. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL, Mehninger CM. Clinical and neuroradiologic features associated with chronicity in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7(4):309-16.
57. Rabkin JG, Ferrando SJ, van Gorp W, Rieppi R, McElhiney M, Sewell M. Relationships among apathy, depression, and cognitive impairment in HIV/AIDS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(4):451-7.
58. Dujardin K. Apathie et pathologies neuro-dégénératives: physiopathologie, évaluation diagnostique et traitement. *Rev Neurol* 2007;163(5):513-21.
59. van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(1):7-19.
60. Benoit M, Berrut G, Doussaint J, Bakchine S, Bonin-Guillaume S, Fremont P, et al. Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. *J Alzheimers Dis* 2012;31(2):325-34.
61. Shelkey M, Wallace M. Katz index of independence in Activities of Daily Living (ADL). *Try This : Best Prac Nurs Care Old Adults* 2012(2).
62. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. *Try This : Best Prac Nurs Care Old Adults* 2013(23).
63. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980;20(6):649-55.
64. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : suivi médical des aidants naturels. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/maladie_dalzheimer_-_suivi_medical_des_aidants_naturels_-_argumentaire_2010-03-31_15-38-54_749.pdf
65. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(7):561-72.
66. Leone E, Deudon A, Bauchet M, Laye M, Bordone N, Lee JH, et al. Management of apathy in nursing homes using a teaching program for care staff: the STIM-EHPAD study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(4):383-92.
67. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169(9):946-53.
68. Fondation Médéric Alzheimer, association France Alzheimer, Aquino JP, Lavallart B, Mollard J. Assistant de soins en gérontologie. Le manuel officiel de la formation. Paris: Elsevier Masson; 2011.
69. Association canadienne des ergothérapeutes. Promouvoir l'occupation, une perspective pour l'ergothérapie. Ottawa: CAOT Publications ACE; 1997.
70. Association canadienne des ergothérapeutes, Law M, Baptiste S, Carswell A, Mc Coll MA, Polatajko H, et al. MCRO. La Mesure canadienne du rendement occupationnel. Ottawa: CAOT Publications ACE; 2005.
<http://www.caot.ca/copm/indexfr.htm>
71. Kielhofner G. Model of human occupation: theory and application. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
72. Caire JM, Sarrazy B, Tetreault S, Auriacombe S. L'adhésion des aidants familiaux des personnes Alzheimer aux aides proposées dans le cadre du maintien à domicile. *Rev Francophone Gériatr Gérontol* 2013;20(197):296-302.

73. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Rikkert MG. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7580):1196.
74. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers: the COPE randomized trial. *JAMA* 2010;304(9):983-91.
75. Brodaty H, Burns K. Nonpharmacological management of apathy in dementia: a systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(7):549-64.
76. Weber K, Meiler-Mittelau C, Herrmann FR, Delaloye C, Giannakopoulos P, Canuto A. Longitudinal assessment of psychotherapeutic day hospital treatment for neuropsychiatric symptoms in dementia. *Aging Ment Health* 2009;13(1):92-8.
77. Amieva H, Dartigues JF. ETNA3, a clinical randomized study assessing three cognitive-oriented therapies in dementia: rationale and general design. *Rev Neurol* 2013;169(10):752-6.
78. Treuch Y, Majic T, Page J, Gutzmann H, Heinz A, Rapp MA. Apathy in nursing home residents with dementia: Results from a cluster-randomized controlled trial. *Eur Psychiatry* 2014.
79. Drijgers RL, Aalten P, Winogrodzka A, Verhey FRJ, Leentjens AF. Pharmacological treatment of apathy in neurodegenerative diseases: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28(1):13-22.
80. Devos D, Moreau C, Maltete D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, *et al.* Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(6):668-74.
81. Berman K, Brodaty H, Withall A, Seeher K. Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(2):104-22.
82. McShane R, Areosa SA, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003154.
83. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement* 2008;4(1):49-60.
84. Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE, Ryan M, Liu BA, Busto UE, *et al.* Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):296-301.
85. Rosenberg PB, Lanctôt KL, Drye LT, Herrmann N, Scherer RW, Bachman DL, *et al.* Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2013;74(8):810-6.
86. Thobois S, Lhommee E, Klingner H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, *et al.* Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* 2013;136(Pt 5):1568-77.
87. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract* 2004;10(3):196-9.
88. Lee SI, Keltner NL. Antidepressant apathy syndrome. *Perspect Psychiatr Care* 2005;41(4):188-92.
89. Sato S, Asada T. Sertraline-induced apathy syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(1):E19.
90. Kodela S, Venkata PD. Antidepressant induced apathy responsive to dose reduction. *Psychopharmacol Bull* 2010;43(4):76-9.
91. Padala PR, Padala KP, Monga V, Ramirez DA, Sullivan DH. Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy. *Ann Pharmacother* 2012;46(3):e8.
92. Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, Ward H, Oyama G, Limotai N, *et al.* Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(3):326-30.
93. Arbus C, Gardette V, Bui E, Cantet C, Andrieu S, Nourashémi F, *et al.* Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. *Int Psychogeriatr* 2010;22(1):120-8.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et de lecture :

Association de recherche en soins infirmiers (Arsi)

Association des infirmiers(ères) en neurologie*

Association des infirmières et infirmiers en rééducation et réadaptation*

Association des neurologues libéraux de langue française (ANLLF)*

Association nationale française des ergothérapeutes (ANFE)*

Collège de la médecine générale (CMG)

Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie/Conseil national professionnel de psychiatrie (CNQSP -CNPP)*

Collège de soignants de la Société française de gériatrie et gérontologie (CSSFGG)

Collège professionnel des gériatres français (CPGF)

Fondation Médéric Alzheimer*

Fédération française de neurologie (FFN)*

Fédération française de psychiatrie (FFP)*

Fédération française des associations de médecins coordonnateurs en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ffamco-Ehpad)*

Fédération française des psychomotriciens (FFP)

France Alzheimer*

France Parkinson

Ordre national des infirmiers

Société de psychogériatrie de langue française (SPLF)*

Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG)*

Société française de neurologie (SFN)*

Société française de pharmacie clinique (SFPC)*

Union nationale des associations en soins infirmiers et des infirmiers(ères) français (Unaciif)

Union nationale pour le développement de la recherche et de l'évaluation en orthophonie (Unadreo)*

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet

Groupe de travail

Pr Fati Nourhashemi, gériatre, Toulouse - présidente du groupe de travail

Dr Thomas Desmidt, psychiatre, Tours - chargé de projet

Dr Adrien Lorette, psychiatre, Tours – chargé de projet

Mme Karine Petitprez, Saint-Denis - chef de projet HAS

Dr Michel Benoit, psychiatre, Nice

Mme Aurélie Camier, infirmière, Embrun

Mme Florence de Cornelissen, ergothérapeute, Gouzon

Dr Carole Henry, neurologue, Saint-Denis

Pr Laurent Lechowski, gériatre, Paris

Mme Déborah Lowinski-Letinois, psychomotricienne, Paris

Mme Sandrine Mas, cadre supérieur de santé, Pézenas

Mme Judith Mollard-Palacios, psychologue, représentant des usagers, Paris

Mme Sandra Roques-Faberger, psychogérontologue, Aix-en-Provence

Dr Jean-Antoine Rosati, médecin coordonnateur EHPAD, médecin généraliste, Chantelle

Groupe de lecture

Dr Emmanuel Alix, gériatre, Le Mans

Dr Astrid Aubry, gériatre, Aix-en-Provence

Dr Sarah Benisty, gériatre, Paris

Dr Alain Bérard, médecin de santé publique, directeur adjoint, Fondation Médéric Alzheimer, Paris

Mme Évelyne Bernardy, infirmière, Guenange

Mme Isabelle Binet-Lowinski, ingénieur qualitatif, Paris

Pr Sylvie Bonin-Guillaume, gériatre, Marseille

Dr Claire Boutoleau-Brettonnière, neurologue, Nantes

Mme Michelle Brun, présidente Association des IDE de neurologie, Rilhac-Rancon

M. Jean-Michel Caire, ergothérapeute, Bordeaux

Dr Vincent Camus, psychiatre, Tours

Dr Yves Carteau, gériatre, médecin coordonnateur, La Valette-du-Var

Dr Jean-Pierre Clément, psychiatre, Limoges

Mme Claude Darnand, psychomotricienne, Guillestre

Mme Cécile Dauzet, infirmière, Tronget

Dr Renaud David, psychiatre, Nice

Dr Jean-Philippe Delabrousse-Mayoux, neurologue, Bergerac

Dr Xavier Douay, neurologue, Lambersart

Pr Dominique Drapier, psychiatre, Rennes

Dr Olivier Drunat, gériatre, Paris

Pr Nathalie Dumoitier, médecin généraliste, Limoges^{*(1)}

Dr Olivier Garcin, gériatre, Aix-en-Provence

Dr Yvette Giaccardi, gérontologue, médecin coordonnateur, Menton

Dr Cécile Hanon, psychiatre, Antony

Dr Cyril Hazif-Thomas, psychiatre, Brest

Pr Caroline Hommet, gériatre neurologue, Tours

Dr Alain Jager, neurologue, Thionville

Dr Philippe Jaulin, psychiatre, Nantes

Dr Cyrille Jeannoël, pharmacien, Mirecourt

Dr Georges Jovelet, psychiatre, Premontre

Dr Snejana Jurici, neurologue, Perpignan

M. Hadj Kalfat, ergothérapeute, Limoux

Pr Pierre Krolak-Salmon, neurologue gériatre, Lyon

Pr Jean-Yves Le Reste, médecin généraliste, Lanmeur^{*(2)}

Dr Didier Le Goff, gériatre, Saint-Denis

Dr Pierre Lutzler, gériatre, Embrun

Dr Laurent Martinez Almoyna, neurologue, Aix-en-Provence

Dr Stephan Meyer, médecin coordonnateur, Limoges

Dr Michèle Micas, psychiatre, représentant d'usagers
France Alzheimer, Paris

Mme Élodie Monnier, psychologue clinicienne,
Aubusson

Mme Christelle Mouchoux, pharmacien clinicien,
Villeurbanne

Mme Isabelle Narzis infirmière, Gouzon

Dr Dominique Nativelle, médecin généraliste,
coordonnatrice d'EHPAD, Paris

M. Fabrice Nouvel, ergothérapeute, Boisseron

Mme Catherine Ollivet, représentant associatif France
Alzheimer, Paris

Dr Pierre-Jean Ousset, neurologue, Toulouse

Dr Marie-Pierre Pancrazi, psychiatre, Longjumeau

Dr Jean Petitpré, représentant associatif France
Alzheimer, Douai

Mme Christelle Pioffret, directrice SSIAD, Gouzon

M. Franck Pitteri, psychomotricien, Paris

Dr Annick Ricard, gériatre, médecin coordonnateur,
Pezenas

Pr Philippe Robert, psychiatre, Nice

Dr Gabriel Robert, psychiatre, Rennes

Dr Jean Roche, psychiatre et gériatre, Lille

M. Thierry Rousseau, orthophoniste, Sablé-sur-Sarthe

Mme Valérie Sahuc, neuropsychologue, Saint-
Pourçain-sur-Sioule

Dr Michel Salom, gériatre, Magnanville

Dr Denis Soriano, médecin coordonnateur, Nice

Mme Nathalie Thomas, art-thérapeute, Vichy

Dr Hélène Villars, gériatre, Toulouse

Dr Thierry Voisin, neurologue, Toulouse

(*) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique

⁽¹⁾ « Je réfute le fond de cette recommandation en argumentant le fait que le syndrome d'apathie n'est pas défini de façon consensuelle et qu'il n'existe pas de traitement validé. L'apathie reste un signe clinique, non spécifique de la démence d'Alzheimer, présent dans d'autres pathologies dont il faut alors discuter le stade de gravité et la prise en charge adaptée. »

⁽²⁾ « Je réfute le fond de cette "recommandation". Ce refus est basé sur une absence de conceptualisation consensuelle du syndrome décrit amenant des doutes sur son existence en tant que syndrome cliniquement identifiable. Il est également basé sur l'absence de traitement validé. Comme dans toute maladie l'apparition ou la présence d'une apathie (en tant que signe clinique) doit être considérée comme un facteur de gravité et doit conduire à discuter la démarche diagnostique et thérapeutique. »

Fiche descriptive

Titre	Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectifs	Définir la démarche diagnostique et la prise en charge de l'apathie
Patients ou usagers concernés	Patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée
Professionnels concernés	Tous les professionnels de santé et autres acteurs (proches aidants, travailleurs sociaux) intervenant dans la prise en charge du patient
Demandeur	Saisine DGS
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Mme Karine Petitprez, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	De janvier 2003 à mars 2014 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par M. Aurélien Dancoisne, avec l'aide de Mme Renée Cardoso (chef du service documentation – information des publics : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Adrien Lorette (psychiatre, CHU de Tours) et Dr Thomas Desmidt (psychiatre, CHU de Tours)
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (présidente : Pr Fati Nourhashemi, gériatre, CHU de Toulouse), groupe de lecture : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Avis de la commission des recommandations de bonne pratique Adoption par le Collège de la HAS en juillet 2014
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Recommandation et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr

~



"Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur"
www.has-sante.fr