

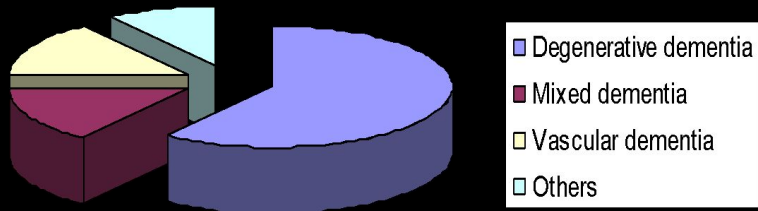
# **LA MALADIE D'ALZHEIMER**

Dr YAHIA  
EHS AIT IDIR

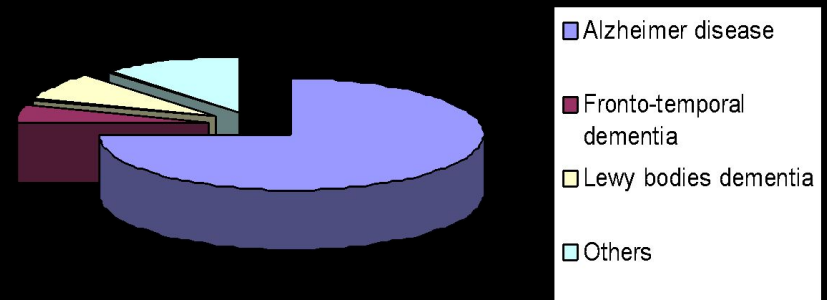
- **Démence** détérioration progressive du fonctionnement mental entravant l'autonomie dans la vie quotidienne, en relation avec une affection cérébrale.
- Peut toucher les fonctions **cognitives** ou fonctions intellectuelles(mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement...).
- Et les fonctions **non cognitives**(personnalité, affects, régulation des conduites sociales...).

# Démences

## Etiologies démences



## Démences dégénératives



# Démences dégénératives

- ▣ **Maladie d 'Alzheimer**
- ▣ **Démence fronto-temporale**
- ▣ **Démence à corps de Lewy disséminés**
- ▣ **Dégénérescence cortico-basale**

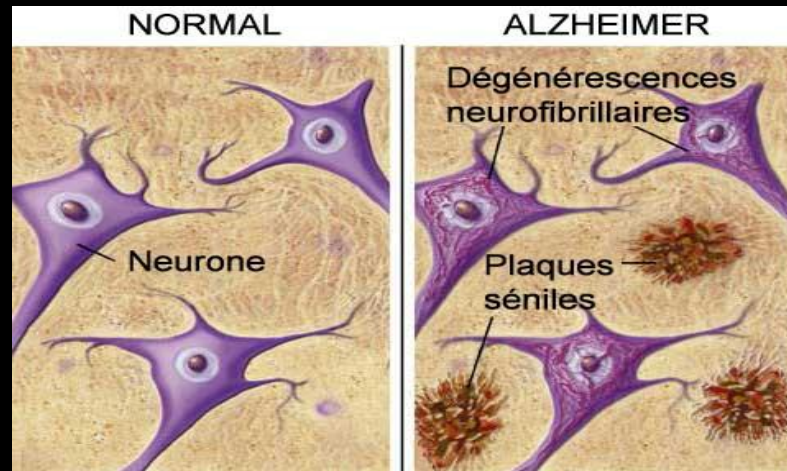
# Autres démences dégénératives

- ▣ Paralysie supra-nucléaire progressive
- ▣ Maladie de Huntington
- ▣ Atrophies multi-systématisées
- ▣ Démence et maladie de Parkinson
- ▣ Démence méso-limbique

- ▣ Associée à des lésions histologiques caractéristiques qui la définissent:

Les plaques séniles

Les dégénérescences neurofibrillaires.

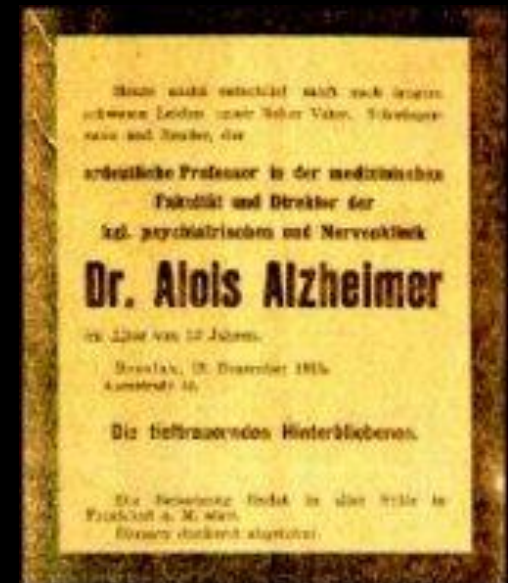


# La maladie d'Alzheimer

- ▣ Liée à l'âge et augmente avec l'espérance de vie et le vieillissement de la population
- ▣ **Maladie de la mémoire** portant sur les faits récents de la vie quotidienne
- ▣ L'entourage ne s'inquiète que lorsque les difficultés deviennent nettes, avec modification du comportement

# Historique

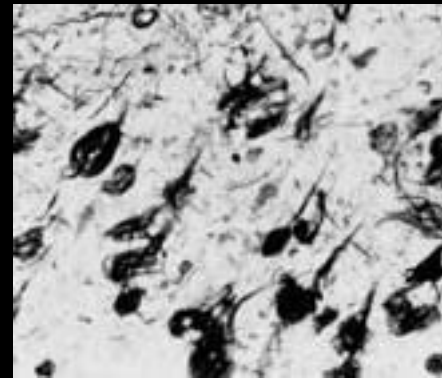
- En 1907: identifiée par le psychiatre et neuropathologiste Allemand Alois Alzheimer « 1864 / 1915 »
- Il étudia le cas d'Augusta Deter , admise à l'hôpital de Francfort pour démence
- Troubles de la mémoire, mutisme, hallucinations et désorientation.





- L'analyse de la pièce autopsique révéla la présence:
  - d'anomalies intracellulaires particulières: DNF
  - plaques séniles .

- Dans la 8ème édition du Manuel de psychiatrie (1912), Kraepelin attribua à Alzheimer la paternité de cette affection.



# The 80's

- ▣ Dans les années 80 , les constituants biologiques des 2 lésions caractéristiques ont été identifiées :

La Prot B amyloïde( constituant majeur des plaques séniles)

La protéine Tau, présente dans les dégénérescence neurofibrillaires.

# The 90's

- ▣ Plusieurs gènes identifiés :

Le gène APP sur le chr 21,

Le gène PS1 sur le chr 14 et le gène PS2 sur le chr 1.

Responsables de formes familiales précoces, avant 60 ans

- ▣ En 1993, découverte de l'alléle ApoE4, facteur de susceptibilité génétique dans le développement de formes sporadiques de MA

# Depuis 20 ans...

- ▣ Nombreux progrès dans le développement de la recherche
- ▣ Les lésions anapath sont connues de mieux en mieux
- ▣ Tests diagnostiques bcp plus spécifiques: **biomarqueurs précoces** de la MA
- ▣ Nouvelles cibles thérapeutiques identifiées grâce aux nouveaux modèles expérimentaux

# EPIDEMIOLOGIE



- 17 à 25 M de personnes touchées dans le monde
- 4 millions aux Etats Unis
- 850.000 en France
- 160000 nouveau cas chaque en France
- Extrapolation en Algérie : 75000
- Diminution de l'espérance de vie de 5-10 ans après le dg
- la quatrième cause de mortalité dans les pays occidentaux

**MALADIE D'ALZHEIMER ≠ VIEILLISSEMENT NORMAL**

# Epidémiologie

- Selon une statistique fournie par DR S. BELARBI: «Thèse de doctorat en sciences médicales 2018», 135 965 personnes sont atteintes par la maladie d'Alzheimer en Algérie, en 2016, parmi les sujets âgés de 60 ans et plus.

- Démence: problème actuel de santé publique  
dans pays développés et en voie de développement
- Augmentation espérance de vie
- Augmentation prévalence démences



# Facteurs de risques

- L'âge:

L'âge est sans conteste le principal facteur de risque; l'incidence double pratiquement par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans.

la MA est une maladie à part entière et non l'effet du vieillissement.

## ▣ Le sexe féminin:

- Selon l'étude PAQUID, l'affection touche plus de femmes que d'hommes (au-delà de 75 ans les proportions sont de 13,2% pour les hommes et de 20,5% pour les femmes)

## ▣ ATCD familiaux de MA:

- Risque x 3 si parent du 1<sup>er</sup> degré atteint,
- Risque x7 si 2 ou plus.

## ▣ Facteurs de risque vasculaires :

### 1. Hypertension artérielle:

Associée à un risque accru de démence vasculaire, mais aussi de MA.

### 2. Diabète

### 3. Dyslipidémie:

Le cholestérol favorise la formation de peptide amyloïde sous une forme non-soluble et son accumulation dans le tissu nerveux

### 4. Cardiopathies: l'hypoperfusion cérébrale chronique.

### 5. AVC.

- Dépression.
- Isolement (célibat,...).
- ATCD de traumatisme crânien.
- Bas niveau intellectuel
- Obésité
- Tabagisme

# Facteurs génétiques

- ▣ Affection polyfactorielle qui résulte de l'interaction entre un terrain génétique et des facteurs de l'environnement.
- ▣ Les formes monogéniques à transmission mendélienne AD:  
Il s'agit de formes à début précoce avant 60 ans.  
3 gènes responsables de formes familiales ont été identifiés.

## Formes familiales (FAD)

- Elles représentent moins de 1% des cas (Lambert, 2009)
- Ce sont des formes précoces, autosomiques dominantes

Chromo-some	gène	âge de début	Nombre de mutations non synonymes (% des cas)
14	PS1	35 - 60 ans	> 160
1	PS2	35 - 60 ans	10
21	APP	45 - 60 ans	26

> 87%

< 13%

# Facteurs protecteurs

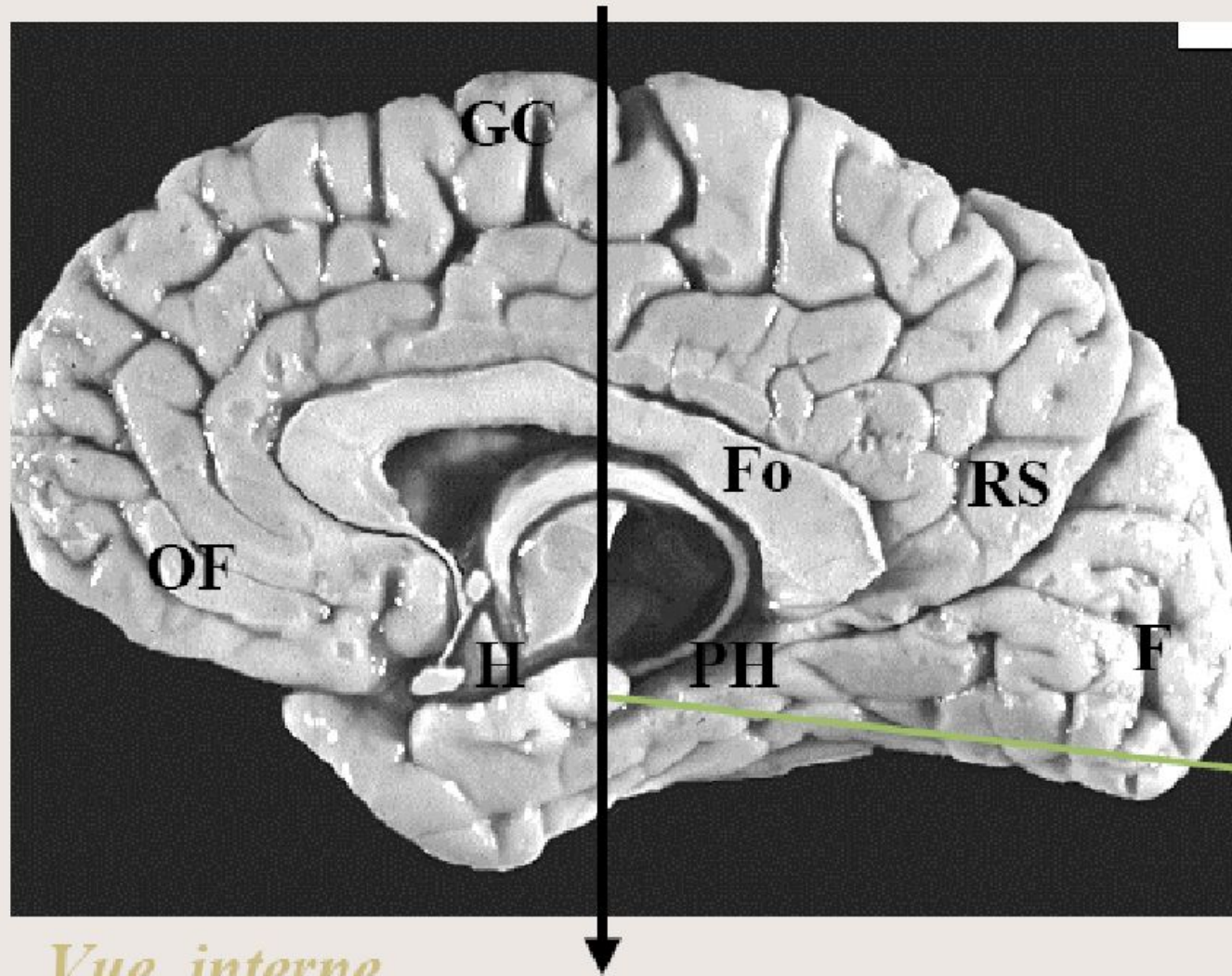
- Certains médicaments (AINS, oestrogènes )
- haut niveau intellectuel
- Facteurs hygiéno-diététiques:
  - Activités sociales et loisirs
  - Activité physique
  - Consommation modérée d' alcool (vin, bière)
  - Consommation régulière de poissons, fruits et légumes

# ANAPATH





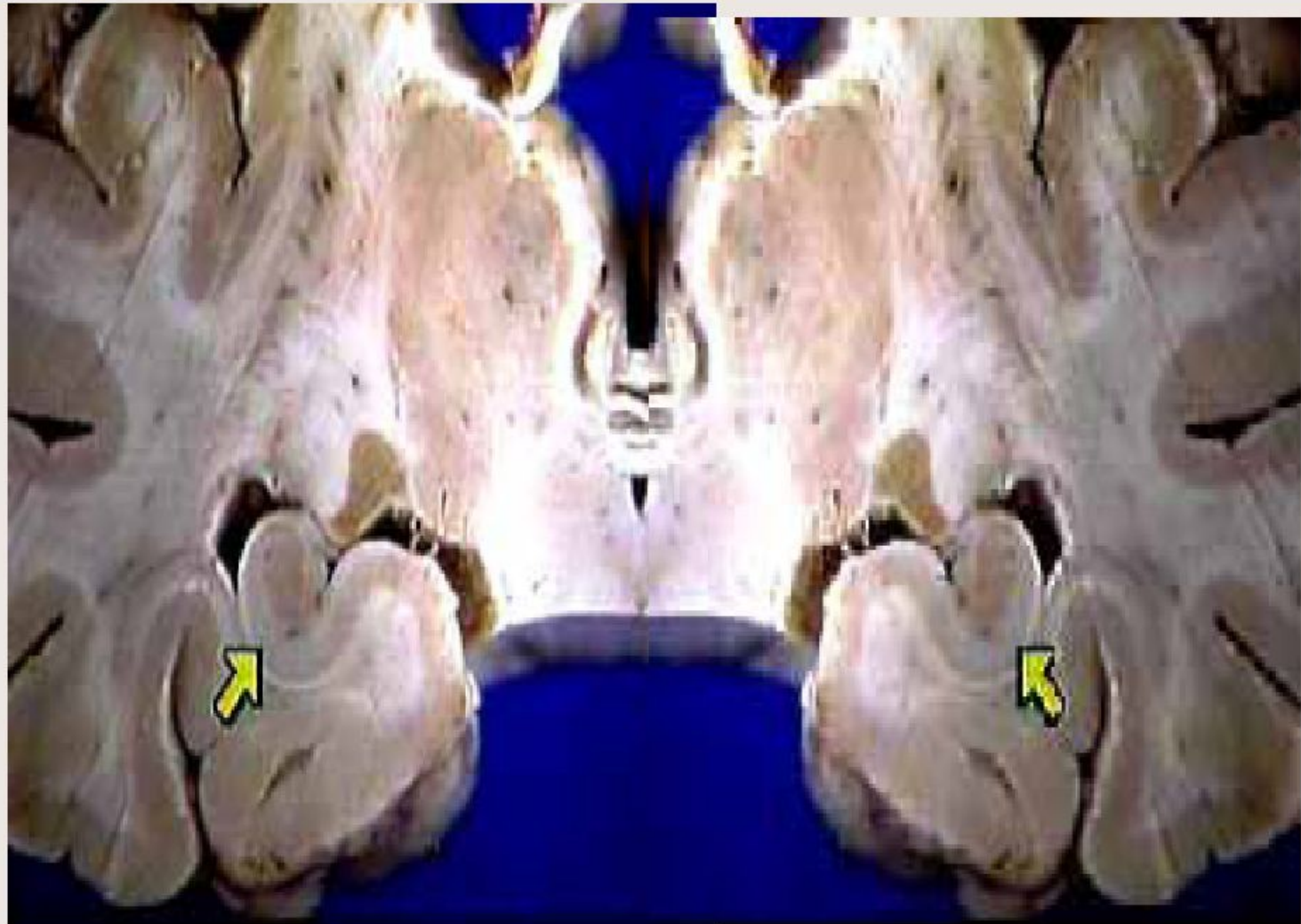
# Début dans l'hippocampe



*Vue interne*



# Hippocampe



*Vue de face*



# Atrophie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer

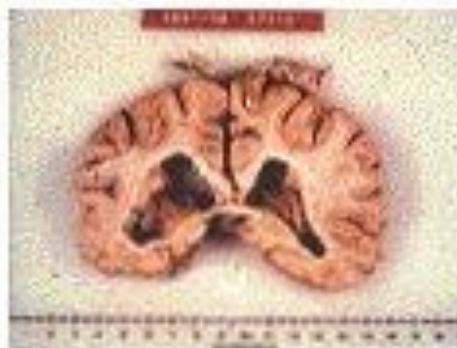
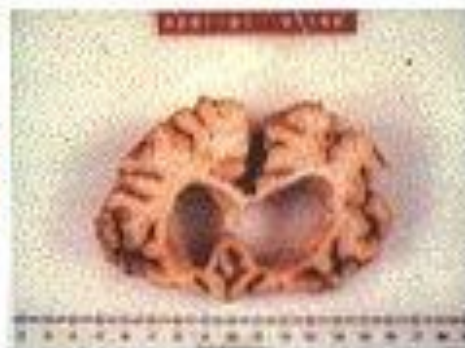
**Pas d'atteinte**



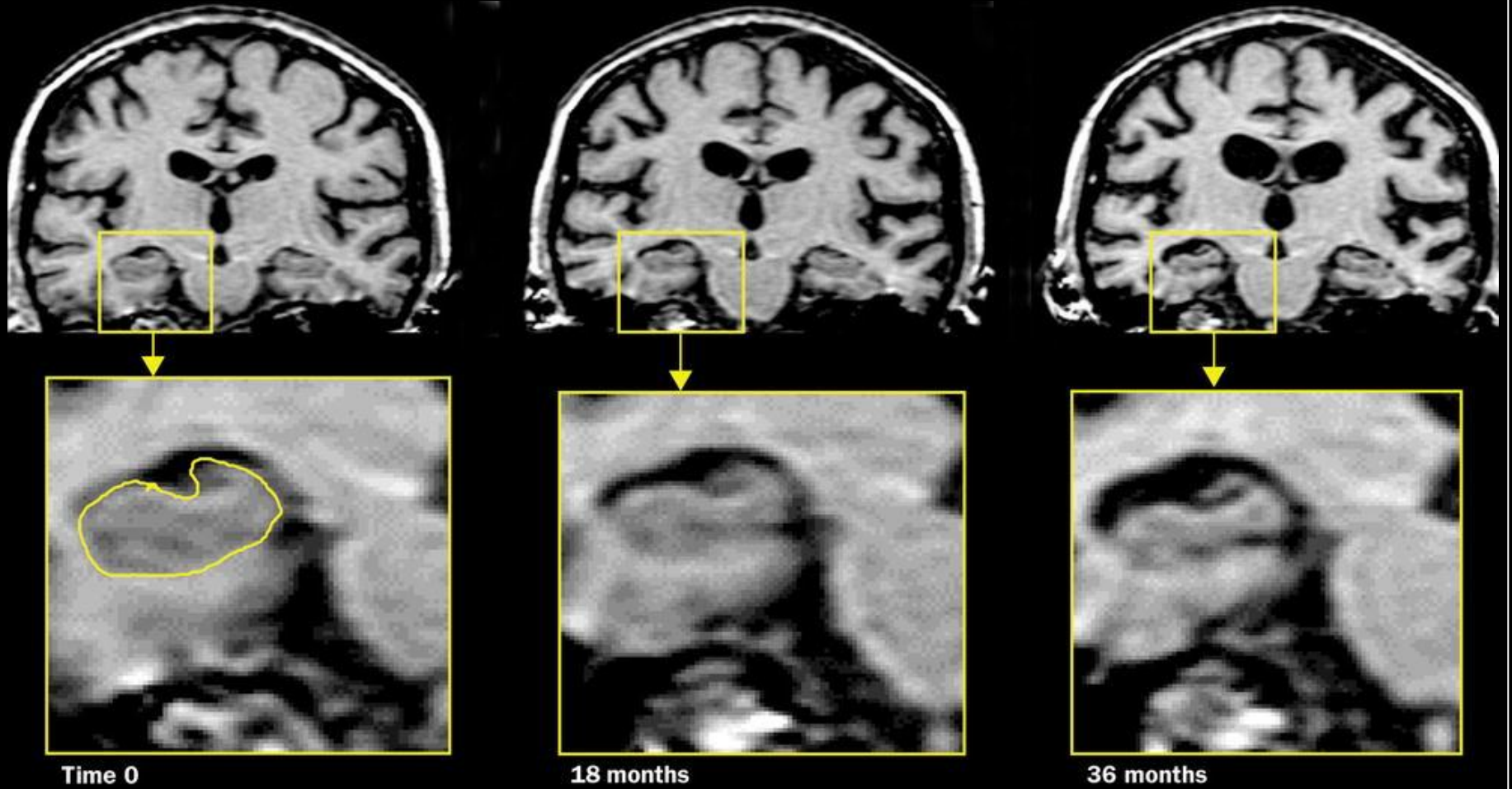
**Atteinte modérée**



**Atteinte sévère**

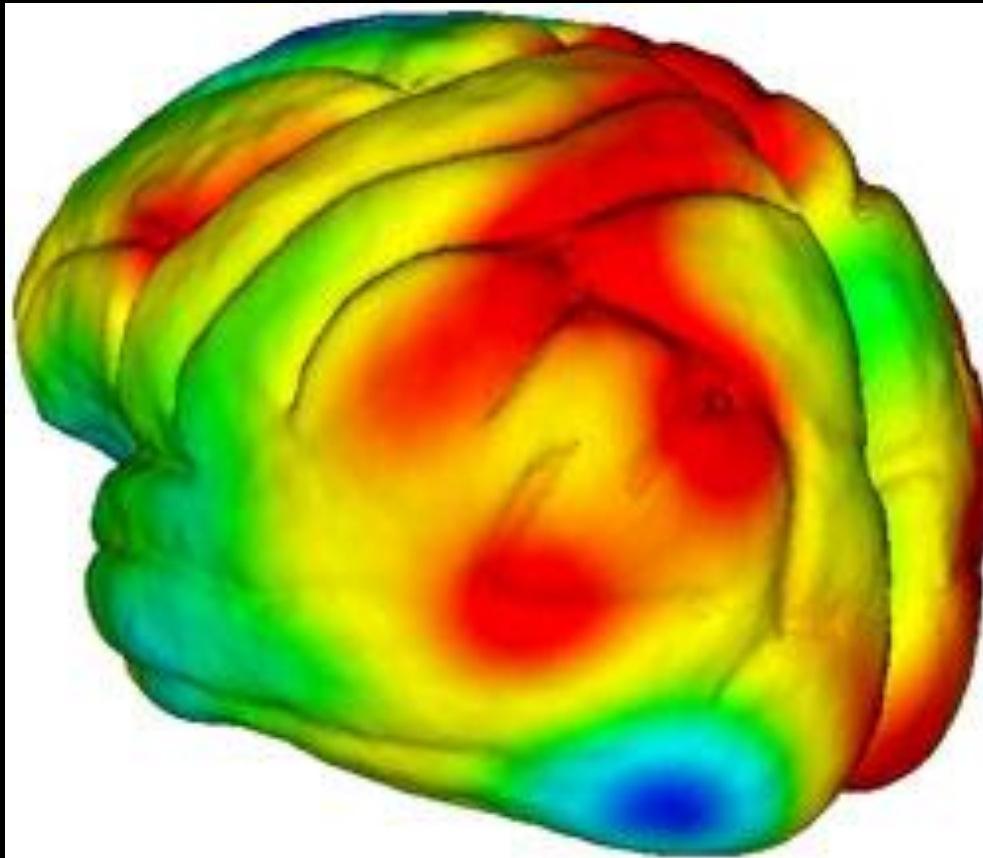


## Progression de l'atrophie hippocampique





# Pathogénie physiopathologie

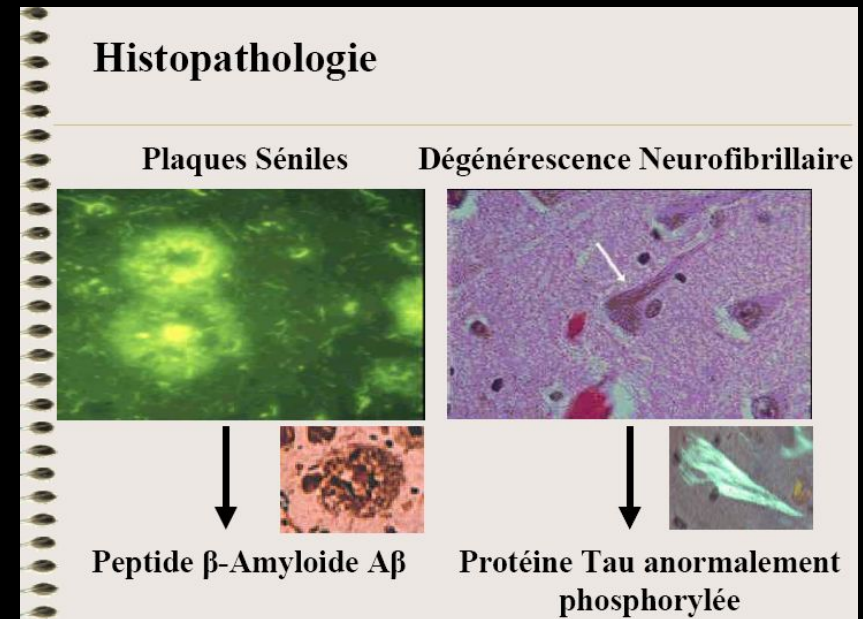


# Les signes histologiques

- ▣ 02 types de lésions observées :

**Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF)** intra-neuronales.

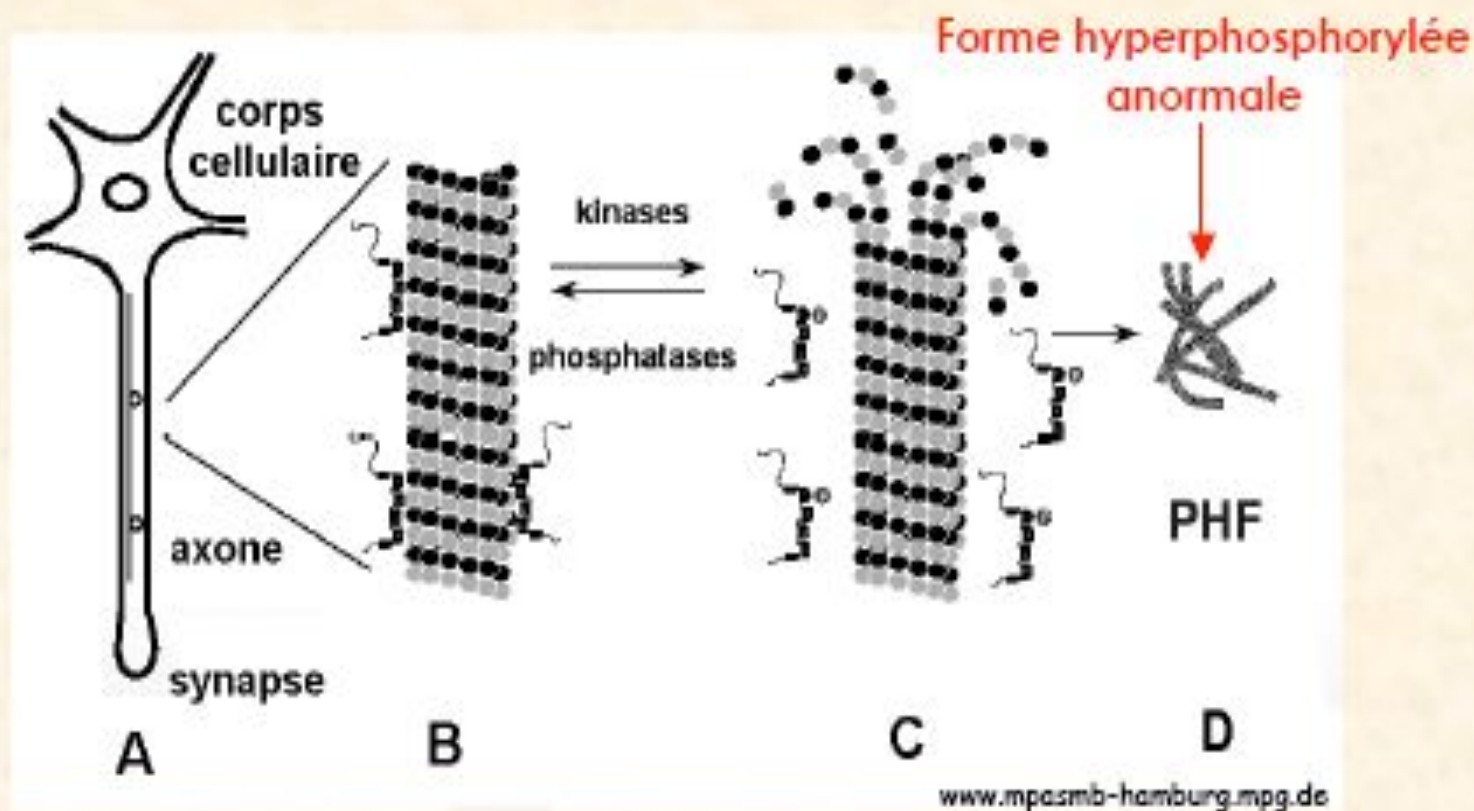
**Les plaques séniles** ou plaques amyloïdes (PS) extra-cellulaires.



# Les dégénérescences neurofibrillaires DNF

- ▣ accumulation intra-neuronale de fibrilles.
- ▣ paires de filaments disposés en hélice (paired helical filaments ou PHF).
- ▣ composés de protéine **tau** anormalement phosphorylée,
- ▣ ne pouvant plus assurer leur rôle physiologique de stabilisation des microtubules.

Dans certaines conditions pathologiques, la phosphorylation de tau au niveau de certains sites provoque non seulement le détachement de tau des microtubules, mais aussi la formation d'agrégats appelés paires hélicoïdales de filaments (Paired Helical Filaments ou PHFs)



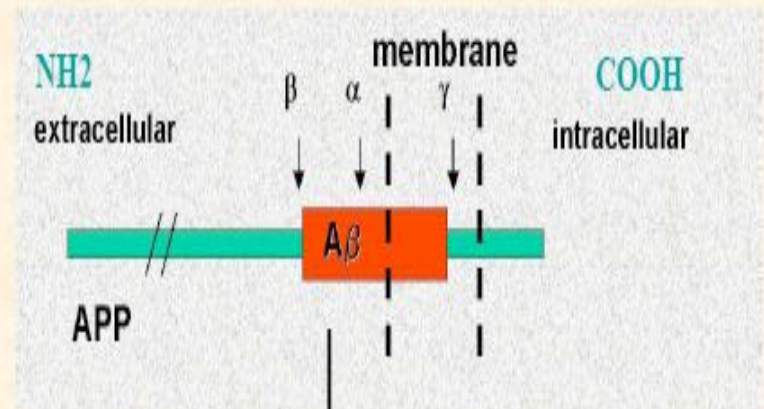
Les PHF sont les constituants principaux des DNF



# Plaques séniles (PS) ou plaques amyloïdes

- Plaque neuritique.
- Domaine extra cellulaire
- **Principal constituant : le peptide amyloïde B (Aβ)**
- **Non soluble, responsable d'un blocage de transmission neuronale**

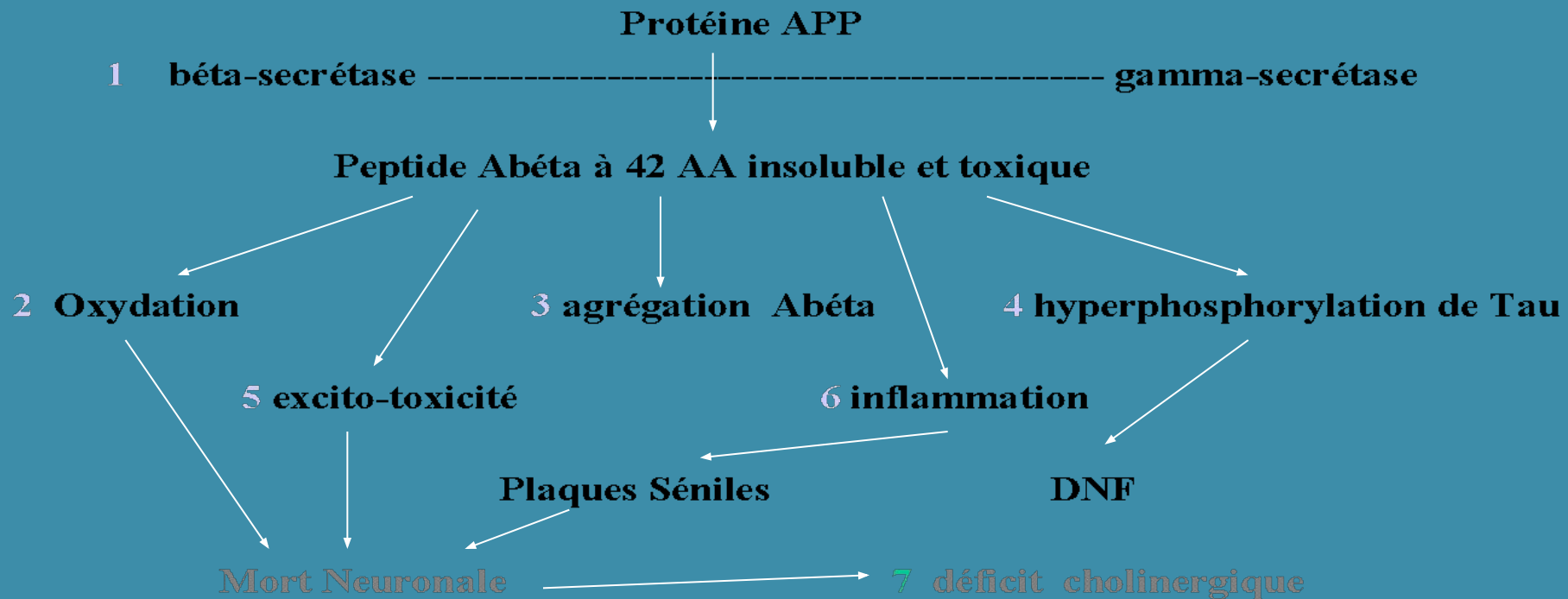
1. Le gène APP est situé sur le chromosome 21
2. La protéine APP est une protéine ubiquitaire, trouvée dans tous les types cellulaires de toutes les espèces
3. La protéine APP est une protéine transmembranaire



# Physiopathologie

- Dans la maladie d'Alzheimer, l'atteinte privilégiée et précoce des systèmes neuronaux cholinergiques // diminution de la cholineacétyltransférase dans le cortex frontal, l'hippocampe, permet d'expliquer les troubles de la mémoire
- Les autres systèmes de neuromédiation également atteints sont :
  - la voie glutamatergique : son étude a permis de démontrer une dysrégulation des récepteurs NMDA.

# Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer : la « cascade Amyloïde » ( Cummings 2004 – NEJM )



1 à 6 : impact des ttps curatifs ou préventifs

7 : ttps substitutifs



# **Interrogatoire**

- ▣ **Circonstances de la consultation:**
  - Qui est à l'origine de la demande?
  - Quels sont les motifs de consultation?
  - Troubles de la mémoire (demander exemples et faits précis, tendance à se répéter, oublis de noms de personnes familières ...);
  - Difficultés nouvelles dans la réalisation des activités quotidiennes ou professionnelles;

# **Interrogatoire**

- Troubles du langage;
- Modifications de l'humeur;
- Modifications du caractère;
- Des comportements inhabituels ;
- Episodes confusionnels , hallucinations, idées délirantes...

# **Interrogatoire**

- ▣ **Degré réel d'autonomie du patient dans la vie quotidienne:**
  - Pour les activités élémentaires (transport en commun, téléphone, prise de trt , habillage ,toilette...)
  - Pour les activités plus élaborées (gestion des comptes bancaires, paiement des factures , courses, activités sportives,...)

# **Interrogatoire**

- ▣ **Antécédents personnels:**
  - FDR vasculaires,
  - ATCD de dépression,
  - ATCD de pathologies systémiques connues.
  
- ▣ **Antécédents familiaux de pathologies neurologiques.**



# Définition du syndrome déméntiel – DSM IV



- Atteinte d'au moins deux fonctions supérieures
  - Déficit mnésique
  - et d'une ou de plusieurs autres fonctions supérieures
    - Langage, praxies, capacités visuo-spatiales, gnosies,
    - fonctions exécutives
- Retentissement socio-professionnel
  - # autonomie
  - # changement de personnalité, de caractère
- évolution chronique

*CLINIQUE*

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

▣ *La maladie d'Alzheimer est une maladie de la mémoire.*

- ▣ Début **insidieux**, progressif
- ▣ Troubles de la **mémoire**
- ▣ **Désorientation temporo-spatiale**
- ▣ Troubles du **jugement** et des **fonctions exécutives**
- ▣ Troubles du **comportement**

# Entretien

## Plaintes mnésiques banales et « suspectes »



- **Plaintes mnésiques banales**
  - j'ai du mal à me souvenir des numéros de téléphone
  - je pose mes lunettes (mes clefs, mon portefeuille, des papiers) et j'oublie où elles sont
  - j'ai besoin d'une liste écrite pour faire mes courses
  - j'oublie en cours de route des courses que j'avais prévu de faire
  - j'oublie aussitôt le nom des gens que l'on me présente
- **Plaintes mnésiques suspectes**
  - j'ai du mal à fixer mon attention sur ce que je lis
  - j'ai besoin de me faire répéter plusieurs fois des consignes
  - j'oublie aussitôt ce que les gens me disent
  - je perds le fil de mes idées quand je parle avec quelqu'un
  - j'ai du mal à raconter une émission que je viens de voir à la télévision
  - j'ai l'impression d'avoir la tête vide

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **Les troubles mnésiques :**
  - constants et indispensables au diagnostic de maladie d'Alzheimer.
  - La plainte mnésique : principal motif de consultation soit de l'entourage (anosognosie) soit du patient.
  - Parfois, la première consultation a lieu à un stade tardif de la maladie lors de la survenue de troubles du comportement.

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- les troubles de la mémoire épisodique

- inaugurent la maladie d'Alzheimer:

- Altération de la mémoire autobiographique et des événements personnels

- Les troubles se traduisent par des difficultés à se rappeler la *date du jour*, les noms *des lieux* et *des personnes*, les *numéros de téléphone*, l'heure du rendez-vous ou l'endroit où il a posé ses clés ou ses lunettes, ce qu'il a mangé la veille.

- = L'oubli à mesure.

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **les troubles de la mémoire de travail**  
rapidement présents :
  - . La mémoire de travail permet de maintenir temporairement une petite quantité d'information, pendant la réalisation d'opération cognitive diverse.  
(numéro de téléphone que l'on relève de son agenda et qu'on est capable de restituer par cœur immédiatement après sur le cadran téléphonique).

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **Les fonctions exécutives**

font appel aux capacités du patient à organiser et réaliser une tâche cognitive complexe nécessitant un plan de travail.

Dans la vie quotidienne, ces troubles peuvent se traduire par des difficultés à planifier un trajet , organiser une invitation .

- **La mémoire de travail et les fonctions exécutives** très liées comme dans la résolution de problèmes arithmétiques simples (maintenir temporairement en mémoire deux nombres pendant qu'on les additionne mentalement).



# Syndrome dysexécutif

- ▣ Perte de l'autocritique
- ▣ Impossibilité d'interpréter correctement des proverbes, de résoudre des problèmes simples
- ▣ Déficit du calcul mental
- ▣ Flexibilité, motivation, conceptualisation, persévération

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **La désorientation temporelle** est un des premiers signes devant faire penser à une maladie d'Alzheimer. Elle se traduit par une difficulté à retenir la date d'aujourd'hui : d'abord le quantième du mois, puis le jour de la semaine puis le mois et l'année en cours.
- La désorientation dans l'espace est plus tardive. Elle se traduit par des difficultés à retrouver le nom des lieux où se trouve le patient surtout lorsqu'ils lui sont inhabituels.
- **Les troubles de la mémoire sémantique** sont plus tardifs. Ils concernent des informations qualifiées de « connaissances », culture générale.

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **Les troubles du langage**
  - Le premier symptôme d'atteinte du langage est le manque du mot.
  - Au début de la maladie, le manque du mot est fréquent, compensé par des périphrases, et de rares paraphrasies sémantiques (par exemple, pomme pour poire).
  - La compréhension, le langage lu et écrit restent préservés. C'est l'aphasie anomique.

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **Les troubles praxiques**

**L'apraxie idéatoire**

**L'apraxie de l'habillement**

Elle est fréquente dès les stades moyens d'évolution.

Elle induit une dépendance de plus en plus importante.

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **les troubles gnosiques**

l'agnosie visuelle et en particulier la **prosopagnosie** est un symptôme qui peut être précoce et concerne alors l'incapacité à reconnaître des visages peu connus ou rarement rencontrés.

Plus tard, ce trouble s'étend aux personnes familières, ce qui est très mal vécu par l'entourage.

# **HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

- **Les troubles psycho-comportementaux**
  - Observés dans la presque totalité des cas de MA, à un moment donné de son évolution
  - Responsables de l'épuisement de l'entourage

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **À un stade précoce de la maladie:**

**les symptômes « négatifs » sont les plus constants.**

**Ils comportent :**

- **une apathie,**
- **une indifférence affective,**
- **un apragmatisme avec défaut d'initiative,**
- **un désintérêt, une absence de plaisir et d'émotion, un repli.**
- **dépression + manifestations anxieuses.**
- **des idées délirantes ( idées de vol, de préjudice, de jalousie) +**
- **troubles de l'identification**

# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- **À un stade plus tardif de la maladie,**
  - l'agitation (verbale, vocale ou motrice) peut parfois s'accompagner d'agressivité verbale et plus rarement physique.  
L'instabilité psychomotrice se caractérise par :
    - une déambulation au cours de laquelle le patient explore les lieux,
    - une tasikinésie qui est une incapacité à rester en place,
    - un syndrome de Godot qui consiste à suivre l'aidant dans ses déplacements.



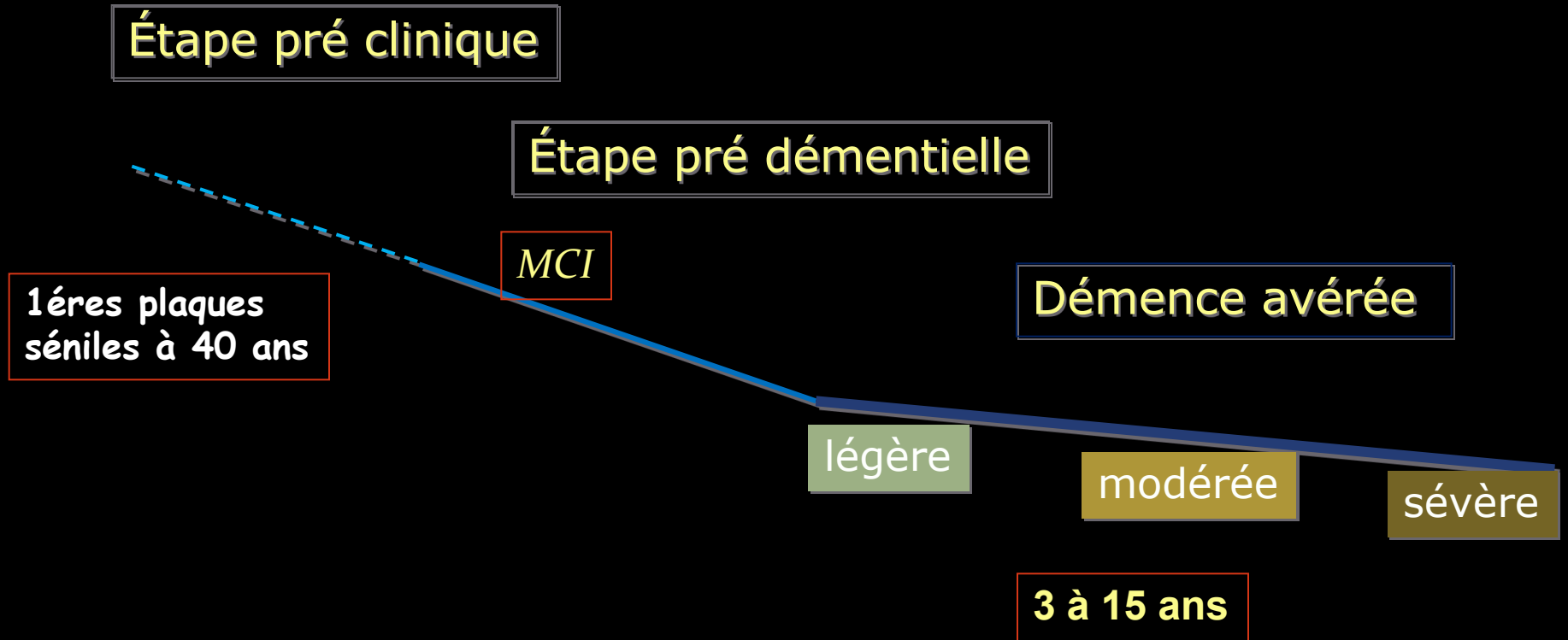
# HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- Troubles des conduites élémentaires
  - Troubles du comportement alimentaire :  
anorexie (avec perte de poids)  
grignotage sucré, gloutonnerie
  - Troubles de la sexualité :  
désinhibition
  - Troubles du rythme veille-sommeil:  
Hypersomnolence diurne  
Eveils nocturnes multiples  
Agitation anxieuse vespérale («syndrome du soleil couchant »)  
Inversion complète du rythme veille-sommeil
  - Troubles sphinctériens  
incontinence nocturne puis diurne

# Clinique: troubles somatiques

- ▣ **Peu ou pas de signes neurologiques sauf en fin d'évolution ++++**
- ❖ Signes extrapyramidaux modérés et tardifs
- ❖ Myoclonies dans les formes familiales
- ❖ Incontinence sphinctérienne nocturne (diurne tardive)
- ❖ Amaigrissement fréquent
- ❖ Troubles de la marche tardifs

# Une maladie qui évolue très lentement jusqu'à la démence



*Trop souvent encore la MA n'est diagnostiquée qu'au stade modéré à sévère!!!*

▣ La maladie d'Alzheimer évolue en 3 temps:

- ❖ **Phase pré clinique** (15-20ans): les lésions se constituent lentement et progressivement sans donner aucun signe clinique.
- ❖ **Phase pré démentielle (2- 4 ans en moyenne)**: lorsque les lésions ont atteint une certaine sévérité et une certaine étendue, les signes cliniques apparaissent.
  - Les lésions débutant au niveau des régions hippocampiques, les 1ères difficultés toujours de même nature: des troubles de la mémoire (oubli des faits récents) et des modifications émotionnelles.
  - **Durant cette phase , l'autonomie du sujet est largement respectée .**
  - **Le diagnostic devrait être fait à ce moment là...**

❖ **Phase démentielle:** progressivement, les troubles initiaux s'aggravent, d'autres déficits cognitifs apparaissent

(troubles du langage, des praxies,..) qui vont retentir sur l'autonomie du sujet et sa vie relationnelle (gérer ses comptes, sortir de chez soi, se servir d'un téléphone, prendre correctement ses médicaments...).

- Selon la sévérité de ce retentissement , on peut parler de démence légère, modérée et sévère ( perte d'autonomie).
- La mort survient en moyenne 8-10 ans après le diagnostic de démence, le plus souvent du fait de pathologies intercurrentes ou par complications de décubitus chez des malades devenus tardivement grabataires.

# Recommandations sur la démarche diagnostique

## Evaluation de la MA

### □ Entretien :

- Interrogatoire du patient et de son entourage : mémoire, activités, autonomie, humeur ...
- antécédents, traitements, notamment psychotropes

### □ Évaluation du retentissement de la perte d'autonomie :

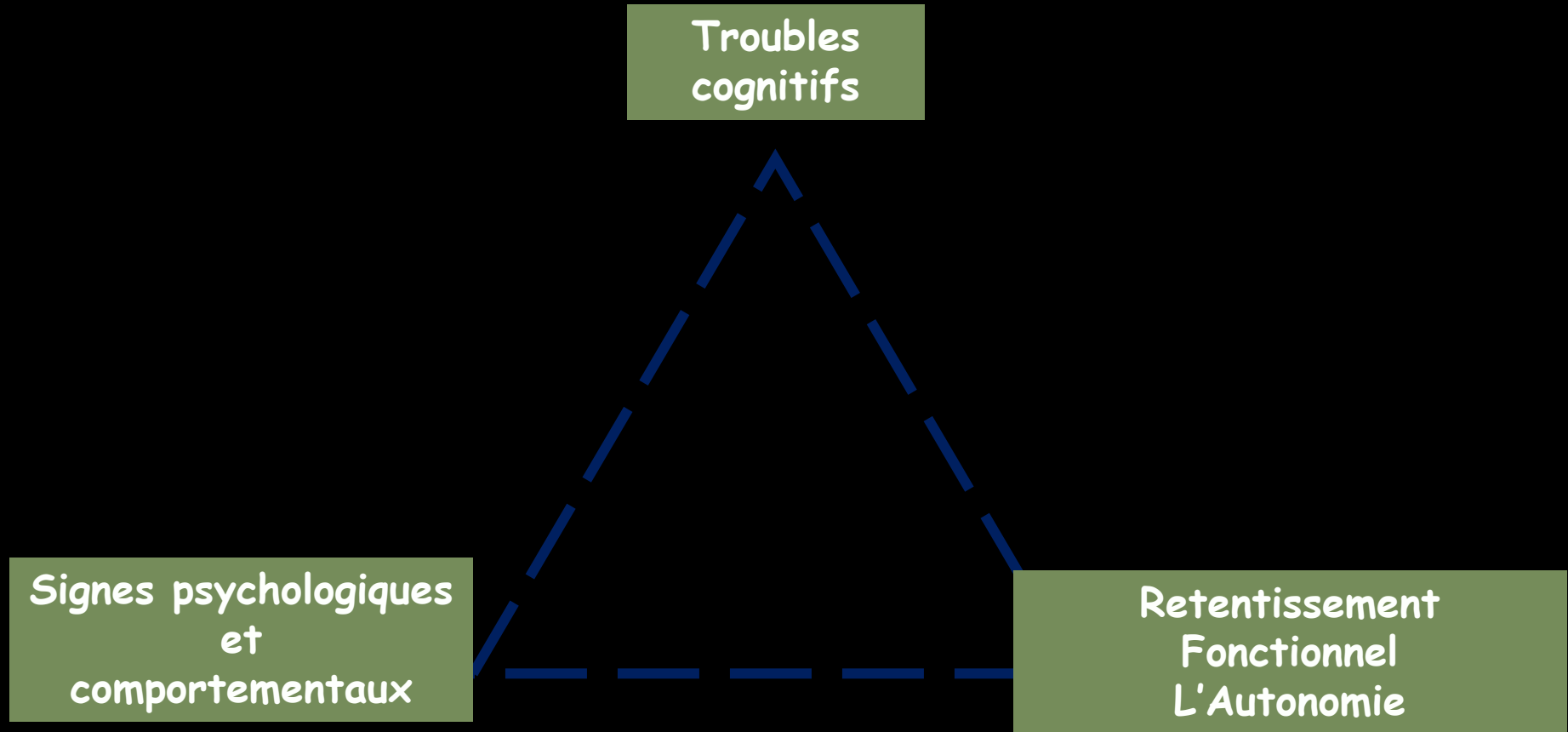
IADL = outil validé

### □ Évaluation globale des facultés cognitives :

MMSE

- Recours à la neuropsychologie au stade précoce

# Les trois dimensions de la MA

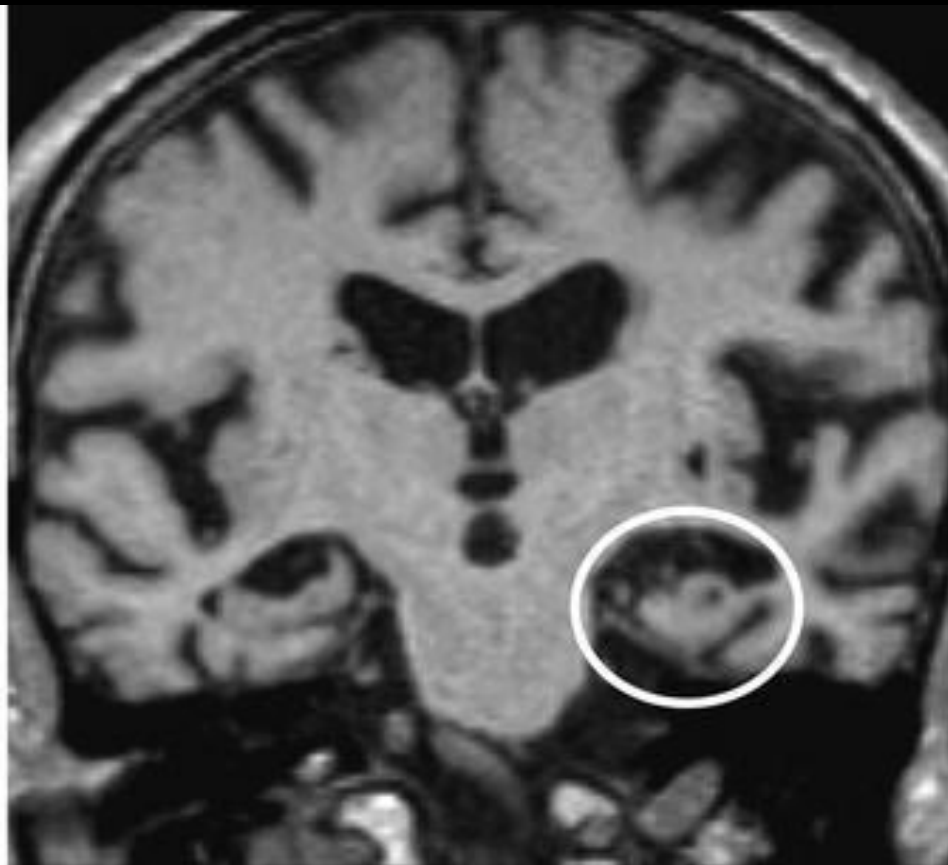
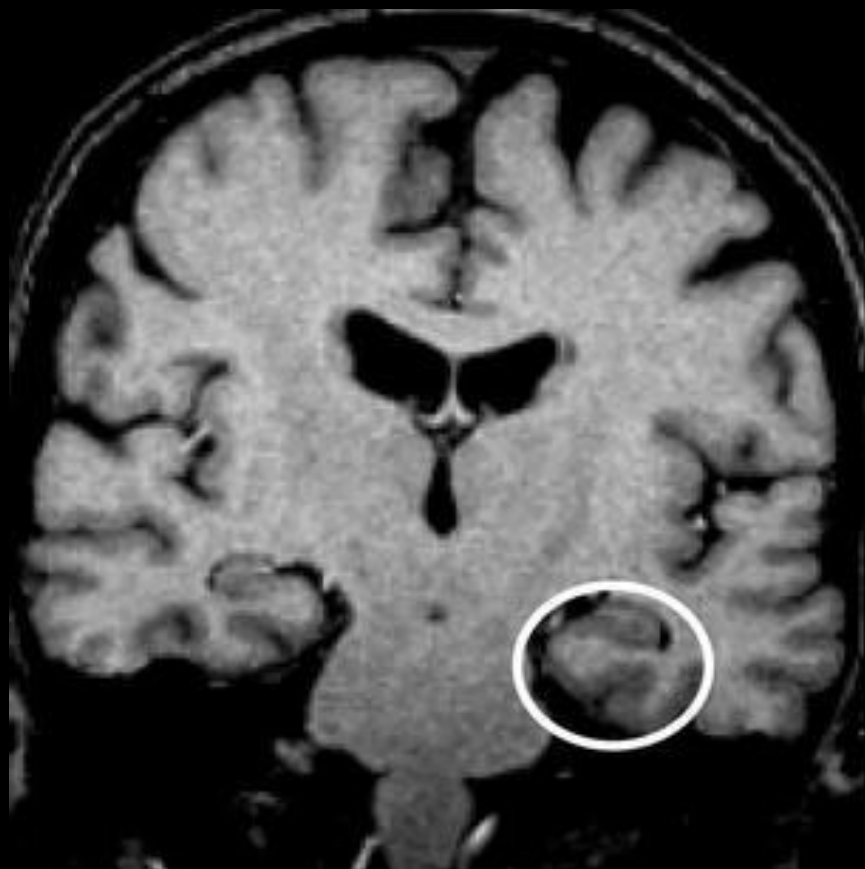


# BILAN PARACLINIQUE

- ▣ Bilan biologique:
  - NF, Ca, glycémie, TSH
  - Éventuellement: folates, vit B12, TPHA, VIH,
- ▣ PL, dosage de A $\beta$  et de tau
- ▣ Scanner ou IRM+++
- ▣ EEG
- ▣ Scintigraphie à l'HMPAO



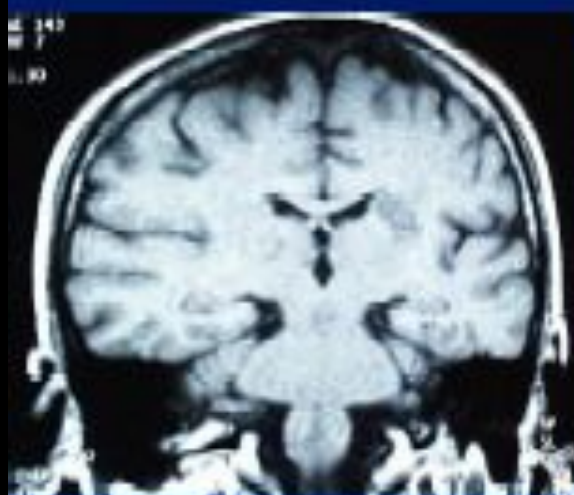
# Atrophie temporale interne



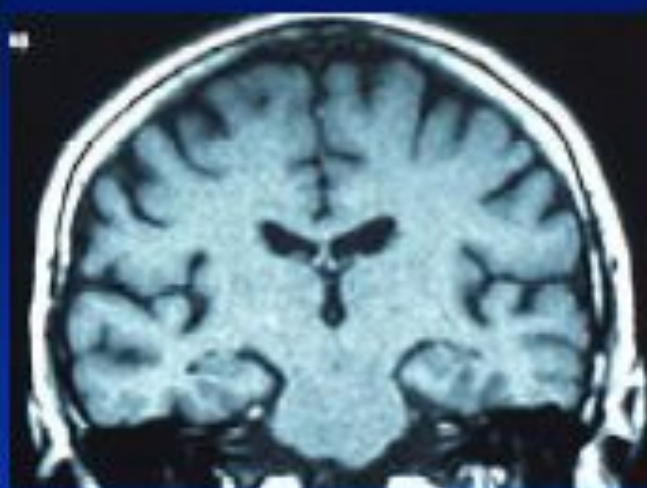
# Atrophie temporale interne en IRM

(Scheltens et al 1992, 1995)

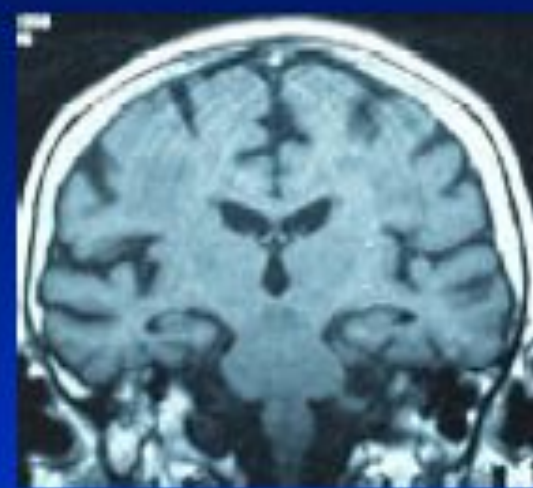
Score 0



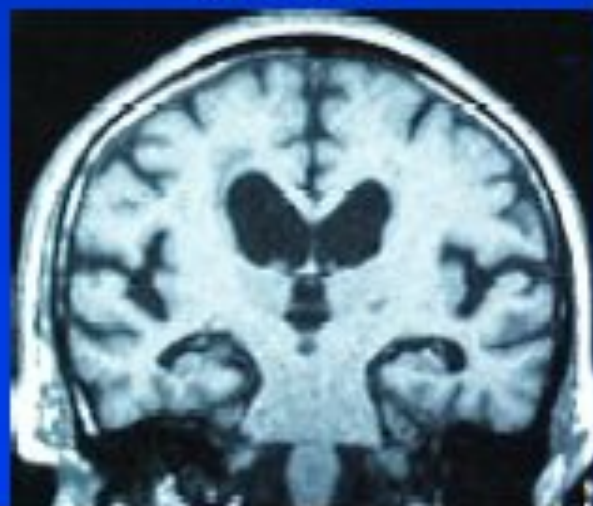
Score 1



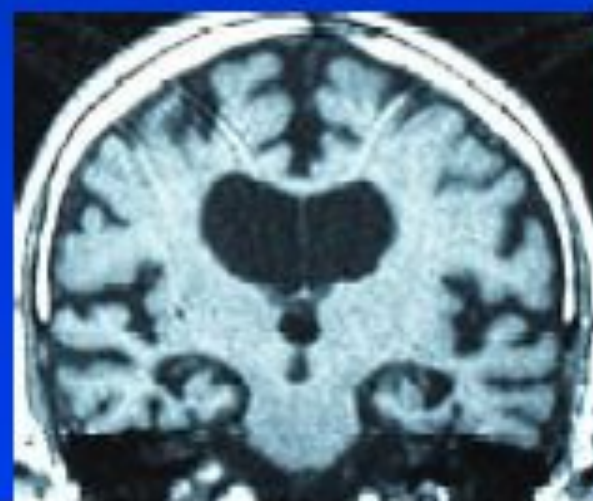
Score 2

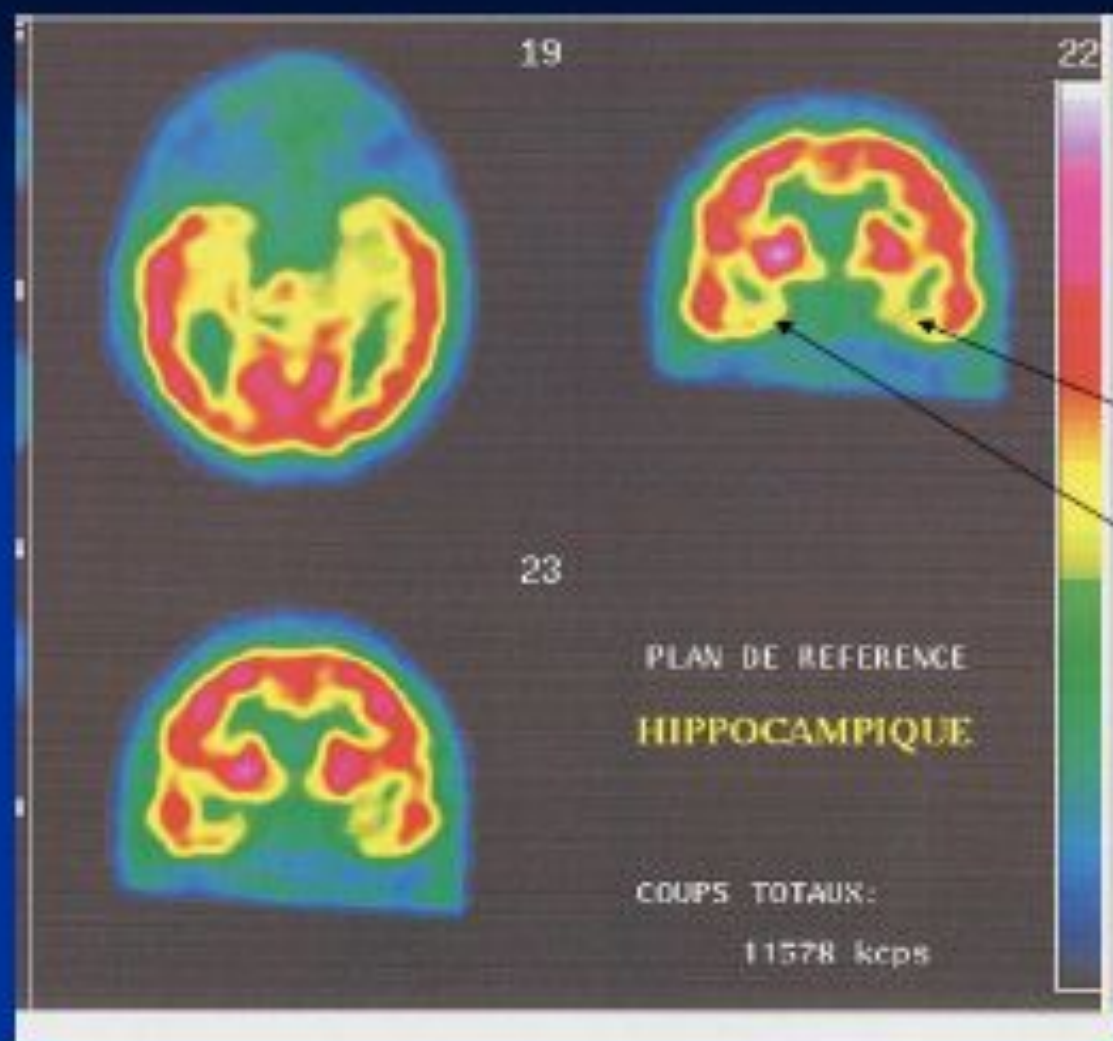


Score 3



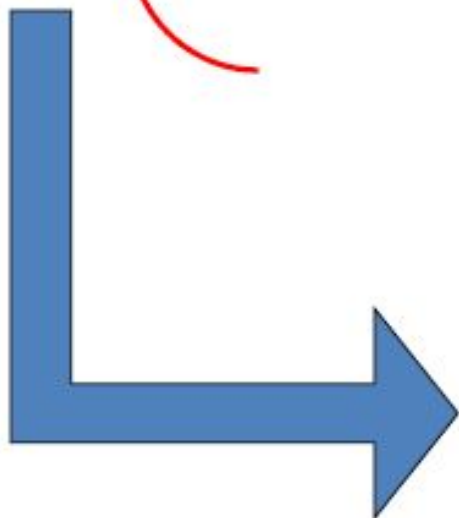
Score 4





**Hypoperfusion amygdalo-hippocampique bilatérale**

Hypothèse



Évaluation cognitive  
Bilan neuropsychologique

Morphologie

Imagerie fonctionnelle  
Marqueurs LCR, ...

Maladie d'Alzheimer



# Examen neuropsychologique

## Évaluer l'efficacité cognitive globale

---

### ❖ Mini Mental State (Folstein, 1975 ; Derouesné et al. 1999)

Le MMS n'est pas un outil diagnostique et ne doit pas être utilisé seul. S'il s'agit d'un outil pertinent dans le cadre de la MA, il est peu adapté aux autres maladies neurodégénératives.

Son score permet de déterminer la sévérité de la démence et d'adapter la prise en charge pharmacologique et sociale.

<b>Démence légère</b>	→	MMS compris entre 26 et 19
<b>Démence modérée</b>	→	MMS compris entre 18 et 11
<b>Démence sévère</b>	→	MMS compris entre 10 et 0

# MMS

## Orientation :

Noter 1 point par réponse exacte ; 0 si la réponse est inexacte ou en l'absence de réponse.

- 1) En quelle année sommes-nous ?
- 2) En quelle saison ?
- 3) En quel mois ?
- 4) Quel est le jour du mois ?
- 5) Quel jour de la semaine sommes-nous ?
  
- 6) Quel est le nom de l'hôpital (ou adresse du médecin) ?
- 7) Dans quel ville nous trouvons-nous ?
- 8) Quel est le nom du département ?
- 9) Dans quelle région sommes nous ?
- 10) A quel étage sommes-nous ?

## Mémoire immédiate (apprentissage) :

Nommez trois objets, attendez une seconde entre chaque. Demandez au patient de les répéter tous les trois. Compter 1 point par mot correctement répété.

- |     |        |        |          |
|-----|--------|--------|----------|
| 11) | Cigare | Citron | Fauteuil |
| 12) | Fleur  | Clef   | Tulipe   |
| 13) | Porte  | Ballon | Canard   |

Répéter jusqu'à ce que les 3 mots soient appris, noter le nombre d'essai.

## Attention et calcul mental :

Le patient doit soustraire 7 de 100, arrêter après 5 soustractions. Compter 1 point par soustraction correcte. En cas d'erreur, demander "êtes-vous sûr ?" et compter 1 point si la réponse est bonne ;

- |     |       |    |
|-----|-------|----|
| 14) | 100-7 | 93 |
| 15) | 93-7  | 86 |
| 16) | 86-7  | 79 |
| 17) | 79-7  | 72 |
| 18) | 72-7  | 65 |

Pouvez-vous épeler le mot "monde" à l'envers (épreuve obligatoire mais non cotée).

# MMS

## Mémoire à court terme :

*Vous souvenez-vous des trois mots que vous avez répétés tout à l'heure ? Compter 1 point par mot répété.*

- |     |        |        |          |
|-----|--------|--------|----------|
| 19) | Cigare | Citron | Fauteuil |
| 20) | Fleur  | Clef   | Tulipe   |
| 21) | Porte  | Ballon | Canard   |

## Langage :

- 22) Dénommer un crayon en présentant l'objet (*réponse juste = 1 point*)
- 23) Dénommer une montre en présentant l'objet (*réponse juste = 1 point*)
- 24) Répétez : " Pas de mais, de si, ni de et. "

## Faire exécuter un ordre triple :

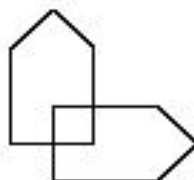
- 25) Prenez ce papier par la main droite
- 26) Pliez-le en 2
- 27) Jetez-le par terre.

*Notez 1 point par item souligné correct.*

- 28) " Faites ce qui est marqué " " fermez les yeux " (*1 point si l'ordre est effectué*).

- 29) Ecrivez-moi une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.  
(*compter 1 point pour une phrase comprenant au moins un verbe, un sujet, un complément, sémantiquement correcte, grammaire et orthographe indifférentes*).

- 30) Copiez ce dessin sur une feuille



Score total sur 30 :

*Toutes les cases doivent être remplies*

# Questionnaire de Plainte Cognitive (1)

A – Avez-vous ressenti un changement de votre mémoire au cours des 6 derniers mois ? O / N

B - Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien que celle des sujets de votre âge ? O / N

**Avez-vous ces 6 derniers mois ( et ce, de façon + importante qu'avant ) ( question reposée avant chaque item ) :**

1- RESSENTI l'impression d'enregistrer moins bien les évènements et/ou entendu plus souvent vos proches dire « je te l'ai déjà dit » ? O / N

2 -OUBLIE un rendez-vous important ? O / N



# Questionnaire de Plainte Cognitive (2)

3- PERDU vos affaires plus souvent et/ou plus longtemps que d'habitude ? O / N

4- RESSENTI des difficultés plus grandes à vous orienter et /ou le sentiment de ne pas connaître un endroit où vos proches ont dit que vous étiez déjà venu ? O / N

5- OUBLIE complètement un événement y compris lorsque

vos proches vous l'ont raconté et/ou lorsque vous avez pu revoir des photos de celui-ci ? O / N

6- RESSENTI l'impression de chercher les mots en parlant ( sauf les noms propres ) et d'être obligé d'utiliser d'autres mots, de vous arrêter de parler ou de dire plus souvent que

d'ordinaire « truc » ou « machin » ? O / N

# Questionnaire de Plainte Cognitive (3)

7- REDUIT certaines activités ( ou demandé de l'aide à un proche ) de peur de vous tromper : activités personnelles

( papiers administratifs, factures, déclaration de revenus,...)

ou associatives ? O / N

8- OBSERVE une modification de votre caractère avec un repli sur soi, une réduction des contacts avec autrui, voire le sentiment d'avoir moins d'intérêt pour les choses ou moins d'initiative ? O / N

**Bilan ou surveillance à instituer :**

score : 3 oui ou plus

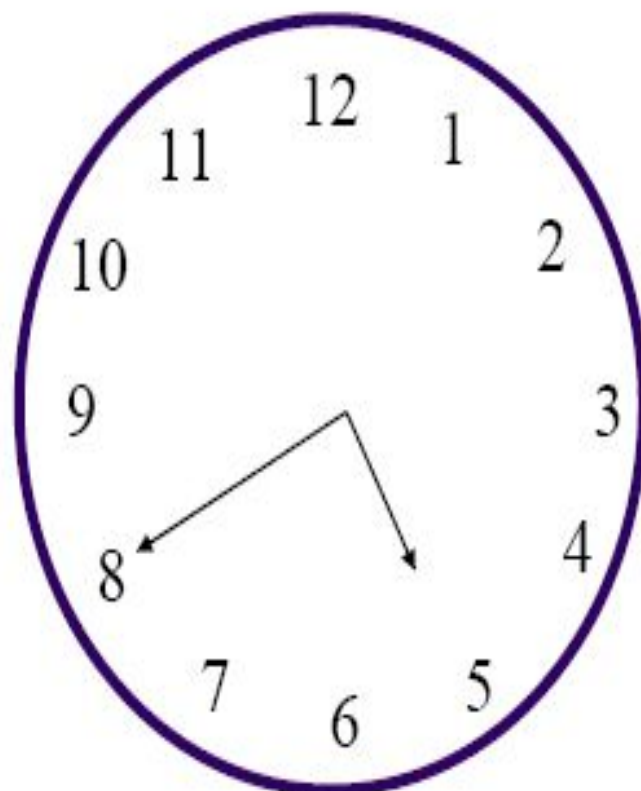
et/ou une réponse « oui » à la question 5

▣ et/ou deux réponses « oui » aux questions A, 4, 5, 7, 8

# Test de l'horloge



- Explore plusieurs fonctions cognitives :
  - praxies, orientation TS, attention, troubles visuo -constructifs
- Dessiner une horloge avec une heure précise
  - ( ex.../ 17 heures 40 )
- Étudie 4 critères :
  - Le nombre 12 est -il au sommet du cadran ?
  - les 12 chiffres sont -ils représentés ?
  - existe - t - il 2 aiguilles ?
  - l'heure demandée est -elle correctement dessinée ?
- Résultats :
  - si un des 4 critères n'est pas rempli
    - => bilan + approfondi
  - démence débutante :
    - chiffres OK, mais heure non dessinée
  - démence plus évoluée :
    - chiffres mal disposés
- Très sensible, non spécifique



# Cinq mots de Dubois

## ETAPE D'APPRENTISSAGE

Rappel spontané

☐

Boisson

Limonade

☐

Ustensile de cuisine

Passoire

☐

Véhicule

Camion

☐

Bâtiment

Musée

☐

Insecte

Sauterelle

Rappel avec indice

☐☐☐☐☐

Score d'apprentissage : \_\_\_\_ / 5

## ETAPE DE MEMOIRE

Rappel spontané

☐

Boisson

Limonade

☐

Ustensile de cuisine

Passoire

☐

Véhicule

Camion

☐

Bâtiment

Musée

☐

Insecte

Sauterelle

Rappel avec indice

☐☐☐☐☐

Score de mémoire : \_\_\_\_ / 5

SCORE TOTAL : \_\_\_\_ / 10

# Examen des praxies

- Réflexives:
  - Index majeur/ menton
  - Ailes de paillon
  - Anneaux
  - Mains croisées endroit
  - Mains croisées envers
- Idéo - motrices (Reproduction de gestes connus)
  - Salut militaire
  - Adieu
  - Envoyer un baiser
  - Peler une banane
- Graphoconstructrices
  - Recopiage de dessins



# IADL

- Évaluation abrégée des activités de la vie quotidienne
- Score 0 à 4 (addition des dépendances)
- Prédicatif de l'évolution vers la démence

- Utilisation du téléphone
- Des transports en commun
- Gestion prise de médicaments
- Gestion du budget et des courses



# La BREF

- Elle évalue 6 aspects des fonctions exécutives :
  - *Les similitudes* : l'élaboration conceptuelle
  - *La fluence verbale* : la flexibilité mentale
  - *Le comportement de préhension* : l'autonomie environnementale
  - *Les séquences motrices* : la programmation
  - *Les consignes conflictuelles* : la sensibilité à l'interférence
  - *Le Go No go* : le contrôle inhibiteur.
- **Score sur 18**



# SET TEST D'ISAACS

- ◆ Test de fluidité verbale et de mémoire sémantique verbale.
- ◆ Faire citer au patient successivement le plus grand nombre possible de noms de 4 catégories sémantiques (couleurs, animaux, fruits, villes).
- ◆ Le test est terminé lorsque le sujet a nommé 10 mots ou pense ne plus pouvoir en nommer.
- ◆ Pour chaque catégorie, les performances sont mesurées à 15 secondes.
- ◆ Le score final est coté sur 40 points



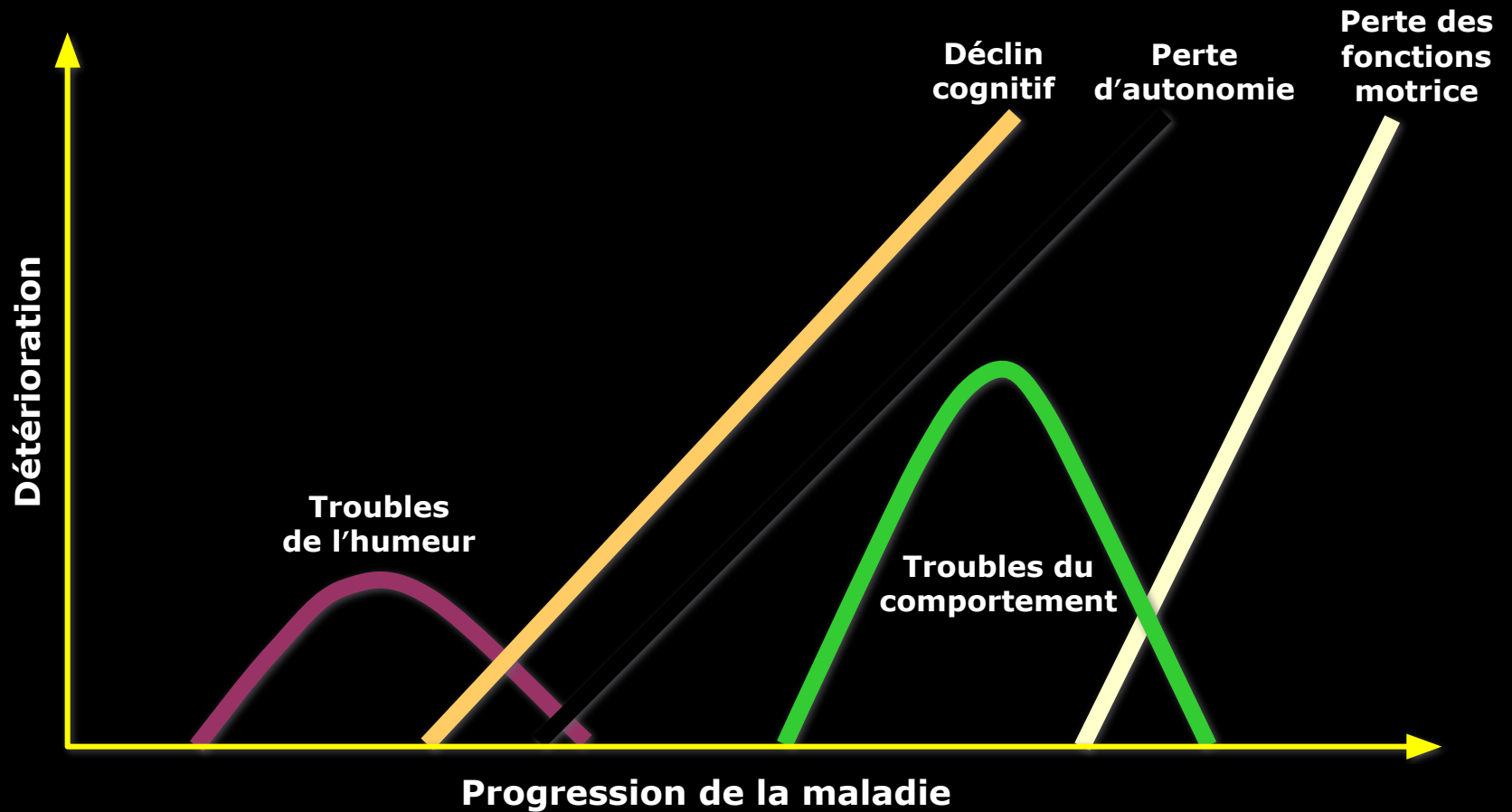
# Etude du LCR

## *Tau, Phospho-Tau et A $\beta$ 42 dans le LCR*

Les marqueurs biologiques de la  
maladie d'Alzheimer

- ▣ La protéine Tau totale augmente
- ▣ La protéine Tau phosphorylée augmente
- ▣ Le peptide AB42 diminue

# Progression de la maladie



# Diagnostic différentiel



- ▣ Ce qui n'est pas une démence:
  - Syndrome dépressif
  - Troubles mnésiques d'origine anxieuse
- ▣ Autres démences (<40%)
  - Démences curables (HPN, HSD, carences...)
  - Démences avec signes neurologiques
  - Démences à Corps de Lewy, démences vasculaires, démences frontotemporales...

# ***Prise en charge des patients***



- ▣ Annonce du diagnostic
- ▣ Stabiliser le déclin cognitif
- ▣ Prévenir et traiter les troubles du comportement
- ▣ Préserver les capacités fonctionnelles et la qualité de vie
- ▣ Guidance des familles

# TRAITEMENT

- ▣ **Trois approches thérapeutiques :**
  - ▣ **Les traitements substitutifs, en particulier, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour augmenter la concentration en acétylcholine**
  - ▣ **les médicaments agissant sur le système glutamatergique**
  - ▣ **les approches étiologiques et préventives**

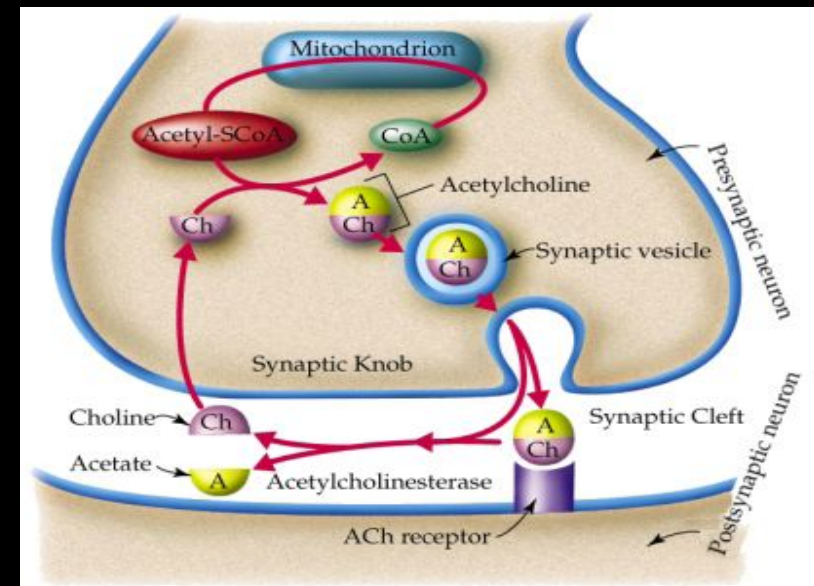
# MEDICAMENTS ANTI-ALZHEIMER

Médicaments	Dose de départ	Dose efficace	Agit sur
Donepezil	5 mg/j	10 mg/j	Cognition Apathie hallucinations
Galantamine	4 mg LP	16-24 mg /J (2X/J)	
Rivastigmine	1.5 mg	6 -12 mg /J (2X/J)	
Mémantine	10 mg 20 mg	10 mg 2X/J	

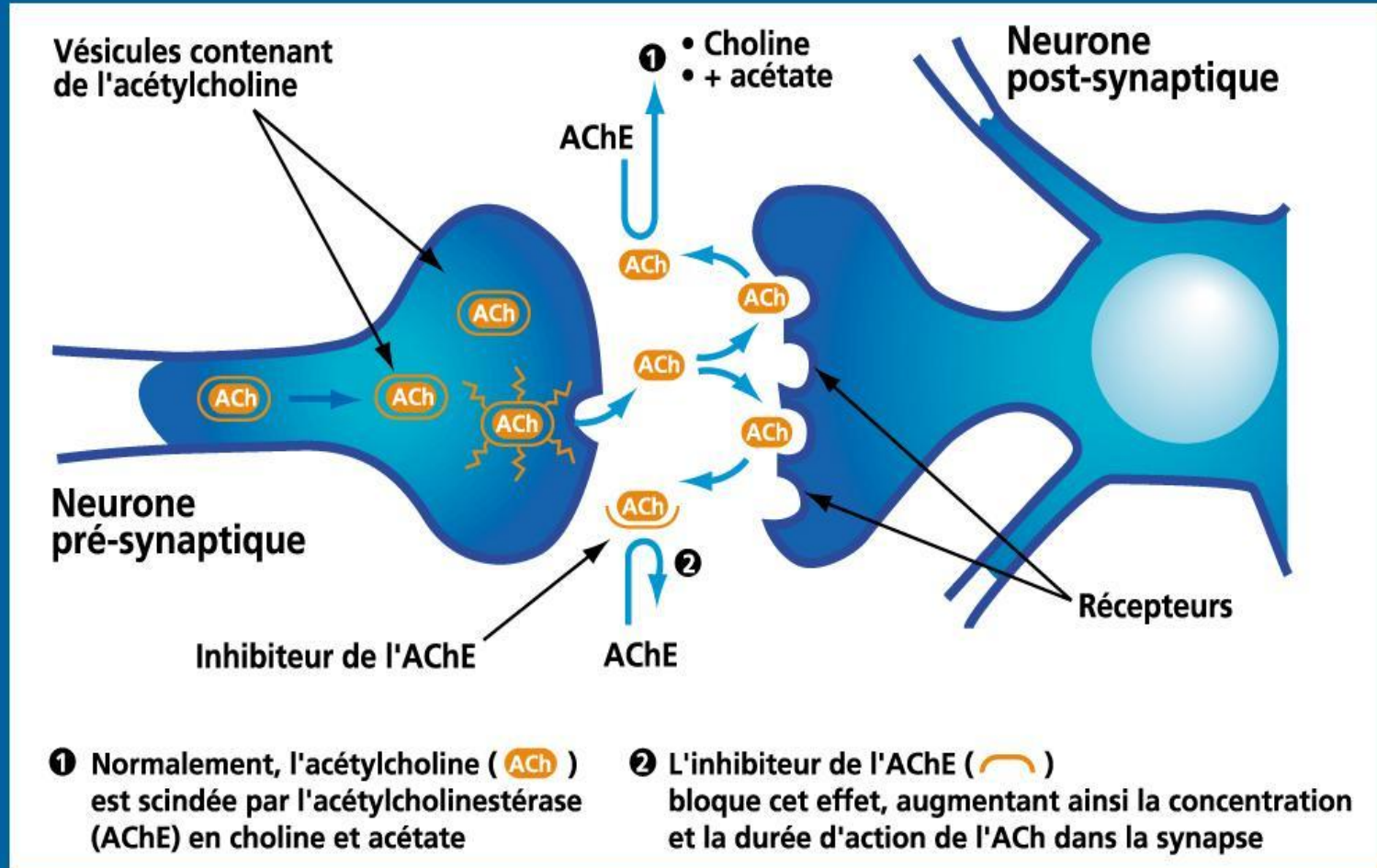


# Anticholinestérasiques

Le mécanisme d'action des anticholinestérasiques est de bloquer l'acétylcholinestérase augmentant les quantités d'acétylcholine dans la synapse et apportent ainsi des bénéfices sur la symptomatologie clinique



# Mode d'action des anticholinestérasiques



# Les anticholinestérasiques

- ▣ 1<sup>ère</sup> classe thérapeutique ayant obtenu une AMM uniquement dans les formes légères à modérées  
( MMS 10-26)
- ▣ Effet modeste sur la cognition
- ▣ Effet favorable sur le comportement et l'autonomie .

## LES 3 MOLECULES

- Le donézépil (Aricept®) cp de 5 et 10 mg  
posologie recommandée de 5 à 10 mg en 1 prise
- La rivastigmine (Exelon®) gel. de 1,5 - 3 - 4,5 - 6mg  
et en solution buvable à 2mg/ml  
posologie recommandée de 6 à 12 mg en 2 prises
- La galantamine (Réminyl®) cp de 4- 8-12 mg, en  
solution buvable à 4mg/ml en 2 prises et en cp LP à  
16 et 24 mg en 1 prise (2006)

## CONTRE-INDICATIONS

- **EN AUCUN CAS L'AGE**

- Aucune actuellement

- **Précautions d'emploi :**

asthme, troubles de la conduction et de la repolarisation (ECG et médicaments bradycardisants), épilepsie mal équilibrée, ulcère gastro-duodénal

## EFFETS INDESIRABLES

- **Effets cholinomimétiques**

- Nausées, vomissements, diarrhée

- Agitation, confusion

- Bradycardie, syncope et BAV

- Convulsion

- Fatigue, vertiges, céphalées et crampes

- Mouvements anormaux

- Insomnies, cauchemars

- **Fréquence: 2 à 18%**



## BUT DE LA PRESCRIPTION

- Rassurer le patient et sa famille (« ça se traite »)
- Stabiliser les troubles (au mieux)
- Améliorer/prévenir les troubles du comportement
- Retarder l'usage des neuroleptiques
- Action anxiolytique (patient, famille, médecin)
- Retarder l'institution

*Toujours prévenir le patient et sa famille que les IChE sont les traitements de référence de la MA*

## QUAND LES ARRETER ?

- Rapidement si tolérance mauvaise ou aucune compliance
- Si poursuite de la détérioration au même rythme (faire un MMS tous les 6 mois) et si aucun bénéfice sur le comportement ou les capacités fonctionnelles
- Dans ces 2 cas: intérêt de changer de molécule
- **« Quand le traitement n'apporte plus de bénéfice évident... » Démence très sévère, en fin de vie**

# la mémantine

- Mécanisme d'action différent: 1<sup>er</sup> antagoniste des récepteurs NMDA
- Indication: MMS entre 3 et 15
- Posologie : dose de 20 mg/j en 2 prises atteintes en 3 semaines.
- Contre-indication: insuffisance rénale sévère
- Effets indésirables: hallucinations, confusion, céphalées, asthénie
- Efficacité sur le déclin cognitif, l'agitation et les AVQ
- Association avec les IACChE (JAMA 2004)

# MEMANTINE

Elle bloque les effets pathologiques de  
taux élevés de glutamate qui pourraient  
aboutir à un dysfonctionnement neuronal :  
hyperphosphorylation de Tau

- Indication pour les stades modérément  
sévéres à sévéres de la maladie D'ALZHEIMER

# Traitement des troubles psycho-comportementaux

- ▣ éviter les neuroleptiques classiques au long cours, chute du MMS de 4.6 points en un an vs 3.7
- ▣ insomnie: zolpidem (stilnox®)
- ▣ Dépression: IRS, si anxiété paroxétine (déroxat®)
- ▣ Agressivité, hostilité: méprobamate ou BZP en attendant l'action des neuroleptiques atypiques (risperdal, olanzapine) ou des thymorégulateurs: carbamazépine ou valproate
- ▣ Hallucinations: risperdal ou olanzapine



# Traitement des facteurs vasculaires

- ▣ Contrôle d'une HTA, assurer une bonne observance des traitements.
- ▣ Contrôle d'un diabète et d'une dyslipidémie
- ▣ Favoriser la consommation régulière de poissons, de légumes, de fruits et veiller à un équilibre alimentaire.

*Nurse Health Study, 2004*

# Traitement non médicamenteux

- ▣ **Stimulation cognitive :**
  - Intérêt: limiter le handicap en stimulant les capacités restantes
  - Si niveau scolaire de base correct, exercices de mémorisation, d'évocation, de souvenirs, de langage et d'écriture
  - Pratiquée par les orthophonistes
  - À poursuivre si le patient est demandeur, à arrêter si situation de mise en échec faisant souffrir

# Traitement non médicamenteux

- ▣ Hygiène de vie (bon sommeil, éviter stress et anxiété...)
- ▣ Soutenir les aidants +++
- ▣ Instaurer des aides à domicile
- ▣ Réaménager le domicile,..

# Les traitements préventifs

## ▣ Les antioxydants :

- Nombreux travaux mettent en évidence un intérêt des antioxydants pour retarder la survenue d'une MA.
- Recommandation de la vit E à la posologie de 2000UI/jour pour ralentir la progression MAIS 1 autre étude montre une efficacité insuffisante de la vit E dans le ttt de la MA.
- Association de vit E et C entraînerait une réduction de la prévalence et de l'incidence de la MA.
- Besoin d'autres études plus approfondies pour la prévention primaire.

# MA et exercice physique

*Rovio S et al Lancet Neurology 2005;4:705-711*

- ▣ 1449 sujets  $50.6 \pm 6$  ans
  - revus 21 ans plus tard
  - moyenne d'âge:  $71.6 \pm 4.1$  ans
- ▣ 515: Activité physique (avec essoufflement et sueurs) 2 fois /sem
  - 15 démences (2.92%) dont 10 MA (2%)
- ▣ 736: sédentaires
  - 38 démences (5.2%) dont 31 MA (4.3%)
- L'activité physique de la 50<sup>e</sup> réduit le risque de MA 20 ans plus tard

# TRAITEMENTS DU FUTUR

- Les perspectives thérapeutiques agissant sur la voie amyloïde
  - ▣ *Moduler la production du peptide A $\beta$ :*
    - ▣ Une première étude d'un inhibiteur de la  $\gamma$  sécrétase a été récemment testée en phase I et semble bien toléré.  
Les inhibiteurs de la  $\beta$ -sécrétase sont également à l'étude.
  - ▣ *L'inhibition de l'agrégation du peptide amyloïde, une fois produit*
    - ▣ Un essai thérapeutique de phase II est en cours avec l'Alzhemed (ou tramiprosate) et Clioquinol
  - ▣ *L'immunothérapie A- $\beta$*
- Perspectives thérapeutiques ciblées sur la protéine tau et les dégénérescences neurofibrillaires

# ***Conclusion***

- ▣ MA concerne le patient et l'entourage.
- ▣ Nécessité d'un diagnostic précoce et de qualité.
- ▣ Améliorer la prise en charge globale.
- ▣ La MA devrait rester une priorité de santé publique.

# ***CONCLUSION***

- ▣ **Traiter les facteurs de risque vasculaire pour prévenir la maladie d'Alzheimer.**
- ▣ **Former les médecins et les paramédicaux à la prise en charge de ces malades pas comme les autres.**
- ▣ **Prise en charge globale multidisciplinaire du malade et de sa famille en particulier l'aidant principal**
- ▣ **MEDECIN GENERALISTE  
NEUROLOGUE/ PSYCHIATRE / INTERNISTE**