



Polycopié Cours de

LES DEMENCES

Pr N. OUDRER

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- CONNAITRE UN SYNDROME DEMENTIEL.
- CONNAITRE LES ARGUMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES PERMETTANT D'ETABLIR LE DIAGNOSTIC DE MALADIE D'ALZHEIMER.
- CONNAITRE LES AUTRES TYPES DE DEMENCES.

PLAN

I. INTRODUCTION

II. SYNDROME DEMENTIEL

1. DEFINITION
2. ARGUMENTS CLINIQUES
3. MOYENS DIAGNOSTIQUES

III. MALADIE D'ALZHEIMER

1. INTRODUCTION
2. LESIONS HISTOLOGIQUES
3. LES PHASES EVOLUTIVES
4. SIGNES CLINIQUES
5. DIAGNOSTIC

IV. AUTRES TYPES DE DEMENCES

1. DEMENCES VASCULAIRES
2. DEMENCE A CORPS DE LEWY ET DEMENCE ASSOCIEE A LA MALADIE DE PARKINSON
3. DEMENCES FRONTO-TEMPRELLES
4. MALADIE DE CRETZFELD JACKOB

I. INTRODUCTION

- Les **démences** constituent un ensemble de maladies dont la fréquence augmente avec l'âge (celles survenant avant 65 ans sont dites préséniles).
- Les données démographiques en font un problème de Santé Publique de tout premier plan (environ 800 000 patients en France).

II. LE SYNDROME DEMENTIEL

1. Définition

- Constitue le noyau séméiologique commun aux différentes démences.
- C'est un affaiblissement ou une perte de plusieurs **fonctions intellectuelles** (cognitives) entraînant une **perte d'autonomie** et des **troubles comportementaux**.

2. Les arguments en faveur d'un syndrome démentiel sont

- **Troubles cognitifs** : un trouble de la mémoire au moins un autre trouble intellectuel (par exemple une aphasie, une apraxie, un trouble du jugement ou du raisonnement)
- une perte d'autonomie sociale
- Absence de confusion mentale ou de dépression pouvant à elles seules expliquer le tableau clinique

3. les moyens diagnostiques

a. L'interrogatoire **de l'entourage** est souvent décisif, et parfois suffisant. Il précisera :

- **Le mode d'installation**, très généralement
 - progressif, sur plusieurs mois voire plusieurs années
 - aigu, lorsqu'une lésion vasculaire ou une comorbidité « décompense » un état pré démentiel ou infra clinique.
- **Le type des troubles** et particulièrement leur **retentissement dans la vie quotidienne**, familiale et sociale (utilisation du téléphone, des moyens de transport, prise des médicaments, gestion du budget).

b. L'examen neuropsychologique est indispensable.

- Il comportera au minimum un **Mini-Mental State (MMS)**. C'est une échelle d'évaluation grossière, mais rapide, globale et assez sensible, des fonctions cognitives (voir ci-dessous). Elle est également utilisée lors du suivi.

- En fonction de l'impression clinique, d'autres tests simples (BREF, test des 5 mots, etc.) peuvent être réalisés en consultation. Un **examen neuropsychologique** approfondi de chaque fonction intellectuelle peut être réalisé dans certains cas, en particulier au stade débutant ou devant une présentation atypique.

c. Imagerie cérébrale à la recherche d'une :

- Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) avec des temps T1, T2, T2* et FLAIR et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe.
- En cas de contre-indication, une tomodensitométrie cérébrale sans injection de produit de contraste est réalisée.
- Tomographie par émission de positon à la fluoro-desoxy-glucose (TEP-FDG)

d. bilans biologiques

- Dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), hémogramme, ionogramme sanguin, calcémie, glycémie, albuminémie et bilan rénal (créatinine et sa clairance).
- Un dosage de la vitamine B12, un dosage des folates, un bilan hépatique (transaminases, gamma GT), une sérologie syphilitique, VIH ou de la maladie de Lyme sont prescrits en fonction du contexte clinique.

e. Analyse du LCR Analyse standard du LCR uniquement chez les patients ayant une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive. Le dosage de marqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR (protéines Tubulin Associated Unit (TAU) totale, phospho-TAU, la protéine A beta amyloïde42 (Aβ42), etc.) peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.

IV. MALADIE D'ALZHEIMER

1. Introduction

- La MA est la maladie du 3^{ème} âge. Sa fréquence augmente proportionnellement au vieillissement de la population.
- Principale cause de démence après 65 ans : 60% des démences.

- Affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles cognitifs avec une atteinte prédominante de la mémoire et/ ou des troubles du comportement, entraînant un retentissement sur la vie quotidienne des patients.

2. Lésions histologiques caractéristiques de la MA :

- Plaques séniles/ Dépôts extracellulaires d'environ 30 à 300 microns, constitués essentiellement de substance amyloïde : dépôt du peptide A β qui est insoluble.
- Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) : Accumulation intraneuronale de fibrilles, composés de **protéine Tau** anormalement phosphorylée, ne pouvant plus assurer le rôle physiologique de stabilisation des microtubules.

3. Phases évolutives de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer évolue en 3 temps :

- ❖ **Phase pré clinique** (évaluée autour de 15-20ans) : les lésions se constituent lentement et progressivement sans donner aucun signe clinique.
- ❖ **Phase pré démentielle** (évolue pendant 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 hippocampique, les 1ères difficultés sont 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 intercurrents ou de complications de décubitus chez des malades devenus tardivement grabataires

4. signes cliniques de la MA

Les trois dimensions de la MA sont :

- troubles cognitifs
- signes psychologiques et comportementaux
- retentissement fonctionnel l'autonomie

❖ **Trouble de mémoire**

La maladie d'Alzheimer est avant tout une maladie de la mémoire+++.

- Elle débute habituellement par des troubles de mémoire qui portent sur le rappel des faits récents qui se sont passés dans les heures ou les jours qui précèdent ;
- Mode de début le + fréquent >3cas/4
- +/- Plainte
- +/- Minimisation des troubles
- +/- Oubli des évènements les plus récents, des tâches à effectuer, de RDV ou de trajets.

La MA dans sa forme typique, se caractérise par un déclin cognitif progressif, affectant au premier plan la mémoire épisodique, c'est-à-dire de la capacité à apprendre et conserver des informations nouvelles lors d'épreuves consistant à rappeler de manière immédiate puis différée un matériel verbal, visuel ou spatial, en raison de la topographie des lésions neuronales (DNF), qui affectent initialement le cortex entorhinal, le gyrus parahippocampique et les formations hippocampiques.

Mémoire « épisodique » : altérée rapidement+++

Le déficit de mémoire épisodique est principalement caractérisé par un trouble du stockage et de la consolidation de l'information qui correspond à l'atteinte hippocampique

❖ **Trouble du langage**

- Aphasie anomique (manque de mots avec une compréhension et répétitions normales et une Lecture préservée)
- Aphasie trans-corticale sensorielle
- Aphasie globale

❖ **Troubles praxiques : apraxie de l'habillage, apraxie idéomotrice**

❖ **Troubles gnosiques : agnosie visuelles (Reconnaissance d'images, puis d'objets, puis des visages familiers), Désorientation topographique précoce (Grand environnement, puis espace de + en + réduit)**

❖ **Troubles des fonctions exécutives : atteinte précoce de la gestion des tâches doubles ou imprévues, difficulté à gérer les activités inhabituelles ou complexes**

❖ Troubles psycho-comportementaux (affectifs, comportementaux et psychotiques)

4. Diagnostic

Le diagnostic de la MA repose sur :

- Atrophie hippocampique en IRM : L'atrophie hippocampique s'accompagne d'une atrophie corticale temporale, pariétale et frontale avec l'évolution de la maladie.
- Anomalies en SPECT (tomoscintigraphie par émission monophotonique- mesure de la perfusion cérébrale) : **hypoperfusion temporo-pariétale** associée à la préservation de la perfusion des aires primaires, du cervelet et des ganglions de la base.
- Anomalies en TEP-FDG (Tomographie par émission de positons au Fluorodéoxyglucose- mesure du métabolisme glucidique neuronal), **hypométabolisme des régions temporo-pariétales et du cortex cingulaire postérieur**
- Biomarqueurs tau et amyloïde dans le LCR : Réduction d'AB42 et augmentation des concentrations des protéines Tau et de Phospho-Tau.

5. Moyens de prise en charge

1. Annonce du diagnostic
2. Stabiliser le déclin cognitif
3. Prévenir et traiter les troubles du comportement
4. Préserver les capacités fonctionnelles et la qualité de vie
5. Guidance des familles
6. Traitement des facteurs vasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie ...)
7. Traitement médicamenteux symptomatique :

❖ Les anticholinestérasiques

- Aricept® (donépézil) : cps 5 et 10 mg
- Exelon® (rivastigmine) : gélules 1,5 mg, 3 mg et patch
- Reminyl®/Reminyl® LP (galantamine) : capsules 8 mg, 16 mg et 24 mg

❖ Un antiglutamate : Ebixa® (mémantine) : cps sécables 10 mg

Selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ce traitement ne peut être instauré que par les neurologues, gériatres et psychiatres. Peut être proposé :

- **Au stade léger** (MMSE > 20) : un inhibiteur de la cholinestérase (donépézil, galantamine ou rivastigmine).
- **Au stade modéré** (10 < MMSE < 20) : un inhibiteur de la cholinestérase ou un antiglutamate (mémantine).

- **Au stade sévère** (MMSE < 10) : un antiglutamate (mémantine).

V. Autres types de démences

1. Démences vasculaires

Le diagnostic s'appuie sur :

- la présence de symptômes et signes neurologiques focaux
- de facteurs de risque vasculaires (notamment hypertension artérielle et diabète),
- de maladies dysimmunitaires ou d'antécédents familiaux : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarctus and Leukoencephalopathy (CADASIL),
- Le diagnostic doit être étayé par la présence de lésions cérébrales vasculaires (à rechercher de préférence à l'IRM, séquences T2, T2* et FLAIR).

2. Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson

- La présence d'hallucinations précoces (visuelles)
- de troubles cognitifs fluctuants centrés sur les fonctions exécutives et/ou de troubles visuo-spatiaux,
- de symptômes parkinsoniens, de cauchemars, de troubles du sommeil paradoxal (agitation nocturne), d'une somnolence inhabituelle, de fluctuations de la vigilance, de chutes, de pertes de connaissance inexplicables, d'idées dépressives et d'idées délirantes ou interprétatives doit faire évoquer une démence à corps de Lewy.
- La survenue de troubles cognitifs après l'apparition d'une maladie de Parkinson idiopathique est en faveur d'une démence parkinsonienne

3. Démences fronto-temporels

- s'exprimer par un trouble isolé ou prédominant d'une fonction cognitive (apraxie, agnosie, troubles visuo-spatiaux ou neuro visuels, etc.), de demander un avis spécialisé. Dans ce contexte, des signes parkinsoniens ou d'atteinte du moto-neurone doivent être repérés.
- Il existe plusieurs formes de dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT). Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés de moins de 65 ans et souvent familiales, pouvant nécessiter le recours à une consultation génétique.

4. Maladie de Crutzfeld -Jacob

La rapidité d'aggravation des troubles cognitifs sur quelques semaines associée à des troubles neurologiques (myoclonies, crise convulsive, troubles de vigilance, anxiété) doit faire évoquer une maladie de Creutzfeldt Jakob.

Le diagnostic est réalisé en centre spécialisé et nécessite notamment :

- un EEG ;
- une IRM avec séquences de FLAIR et diffusion ;
- une ponction lombaire avec dosage de la protéine 14-3-3.