



**ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES DE LA MALADIE
D'ALZHEIMER : ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE SERIE LOCALE
(À PROPOS DE 30 CAS)**

Mémoire présenté par

Docteur : FOUZIA BENBRAHIM

Née le : 26 Septembre 1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE

Spécialité : NEUROLOGIE

Sous la direction du Professeur : **SOUIRTI ZOUHAYR**

Session Mai 2019

Mes Chers Maîtres

Monsieur le Professeur BELAHSEN Mohammed Faouzi,

Monsieur le Professeur SOUIRTI Zouhayr

Madame le Professeur EL MIDAOUI Aouatef

Madame le Professeur CHTAOU Naima

Je tiens à vous remercier très cordialement pour votre soutien et pour les efforts que vous n'avez cessé de déployer pour nous accompagner et nous garantir une qualité de formation tant sur le plan pratique que théorique. Vos qualités humaines et professionnelles, votre sens de responsabilité ainsi que votre rigueur scientifique ont toujours suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Pour tout cela, je vous serai reconnaissante et sincèrement respectueuse.

A Mon rapporteur, Monsieur le Professeur SOUIRTI Zouhayr. Vous avez été à l'initiative de ce travail. Vos conseils précieux, votre encadrement permanent et vos qualités pédagogiques ont permis sa réalisation. Veuillez trouver dans ce mémoire, l'expression de ma plus grande estime, mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Mes parents,

Je vous remercie pour les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour notre formation et notre bien-être. Nul mot ne saura exprimer l'immense amour que je porte pour vous et la gratitude que je vous témoigne. Puisse dieu le tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant notre chemin et afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mon cher mari Hamid

Tu étais constamment une source de force et de motivation pour moi. Ton soutien et ta présence m'ont énormément aidé à me réaliser. Je tiens à te remercier et à t'exprimer mon grand amour et ma reconnaissance pour tous les sacrifices que tu fais pour moi et pour notre cher futur bébé.

A ma chère sœur Hanae et son mari Ali

A mon cher frère Chadi et sa femme Fadoua

A Mes Beaux Parents

A Toute Ma Famille et Belle Famille.

Hommage de Vous dire combien je vous aime. Puisse le bon Dieu Vous garder en bonne santé et vous procurer bonheur, prospérité et jouissance.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	4
LISTE DES ABREVIATIONS :.....	7
LISTE DES TABLEAUX :.....	9
LISTE DES FIGURES :.....	9
LISTE DES GRAPHIQUES :.....	10
PARTIE THEORIQUE.....	11
INTRODUCTION.....	12
EPIDEMIOLOGIE	14
DEFINITIONS.....	17
A. MEMOIRE :.....	18
B. TROUBLE COGNITIF LEGER :.....	20
C. DEMENCE :.....	22
D. MALADIE D'ALZHEIMER :.....	24
RAPPEL ANATOMIQUE	29
SUPPORT ANATOMIQUE DE LA MEMOIRE.....	30
1- Le cortex préfrontal (figure 5):	30
2- Le système limbique (figure 6) :.....	30
3- Le Circuit de Papezou circuit Hippocampo-Mamillo-Thalamo-Cingulaire :.....	32
PHYSIOPATHOLOGIE	34
1- L'atrophie corticale:	35
2- La dégénérescence neurofibrillaire :.....	35
3- Plaques amyloïdes :.....	37
PARTIE PRATIQUE :.....	42
Série locale à propos de 30 patients Alzheimer.....	42
OBJECTIFS :.....	43

**ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE
SERIE LOCALE**

PATIENTS ET METHODES	44
RESULTATS	47
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	48
A. Age :	48
B. sexe :	49
C. Facteurs de risque:	50
II. CLINIQUE :	51
A. Installation des symptômes :	52
B. Tableau clinique initial :	52
C. Sévérité du syndrome démentiel:	52
D. Troubles cognitifs associés:	53
1. Désorientation temporo-spatiale :	53
2. Troubles attentionnels :	53
3. Syndrome aphaso-apraxy-agnosique :	53
4. Dyscalculie :	53
5. Troubles de jugement :	53
6. Troubles dysexécutifs :	54
E. Troubles du comportement:	55
F. Autres signes associés:	56
G. Examen clinique :	56
H. Retentissement sur la vie quotidienne:	57
III. PARACLINIQUE :	58
A. Radiologie:	58
B. Biologie:	60
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	61
DISCUSSION	62
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIE :	63

ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE
SERIE LOCALE

II. CLINIQUE :	67
1. Trouble de mémoire:	67
2. Troubles du langage:	68
3. L'apraxie et l'agnosie :	69
4. Troubles des fonctions exécutives :	70
5. Troubles comportementaux et psychiques:	70
III. EXAMENS PARACLINIQUES :	71
A. IMAGERIE MORPHOLOGIQUE:	72
B. BIOLOGIE :	72
C. IMAGERIE FONCTIONNELLE :	73
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	73
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	76
RESUME	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	82

LISTE DES ABREVIATIONS :

APOE ε4:Apolipoprotéine E epsilon 4

APP :AmyloidPrecursorProtein

BDS :BlessedDementiaScale

CHU : centre hospitalier universitaire

CIM-10 : dixième version de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé.

CRP : protéine C réactive

DFT : démence frontotemporale

DNF : dégénérescences neurofibrillaires

DSM: Diagnostic and StatisticalManual of Mental Disorders

HTA :HyperTension Artérielle

IPA : International Psychogeriatric Association

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRS : Inhibiteurs de recapture sérotonine

LCR : Liquide céphalorachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI :mild cognitive impairment

MCL : Maladie à corps de Lewy

MMSE: Mini Mental State Examination

MoCA :Montreal Cognitive Assessment

NFS : numération formule sanguine

NIA-AA : National Institute of Aging–Alzheimer’s Association

NINCDS–ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association.

NMDA : N–méthyl–D–aspartate

OMS :Organisation Mondiale de la Santé

Tau :tubulin–associated unit.

TCC :Thérapie cognitivo–comportementale

TEP : imagerie par Émission de Positron.

TEMP : imagerie par tomographie d’émission monophotonique

TPHA :Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

TSHus :thyroidstimulatinghormon ultrasensible

VDRL :VenerealDiseaseResearchLaboratory

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Facteurs de risque retrouvés chez les patients de notre série.

Tableau 2: Différents signes associés aux troubles cognitifs.

Tableau 3: Concordance de l'âge et du sexe avec les autres séries de littérature.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Nombre de personnes atteintes de démence en 2018 (en million) avec des projections pour 2030 et 2050.

Figure 2: Différents types de mémoire.

Figure 3 : Classification des patients présentant un trouble cognitif léger (MCI) en fonction du type et du nombre de domaines cognitifs affectés.

Figure 4: Les stades évolutifs de la maladie d'Alzheimer.

Figure 5: Schéma simplifié du cortex préfrontal.

Figure 6: Coupe sagittale du cerveau mettant en évidence le système limbique.

Figure 7 : Partie interne d'un hémisphère cérébral montrant les quatre structures du circuit de Papez et leurs interconnexions.

Figure 8: Histologie et immunohistochimie des plaques amyloïdes.

Figure 9: Chronologie des lésions et conséquences cliniques.

Figure 10 : modèle de Biomarqueurs dynamiques de la cascade pathologique d'Alzheimer.

Figure 11: Illustration de la cascade amyloïde.

Figure 12: test des fonctions cognitives chez 2 de nos patients par l'échelle de MoCA (version arabe).

Figure 13: Séquences d'IRM cérébrale en coupes frontale, sagittale et axiale, chez un de nos patients, montrant une atrophie à prédominance temporale.

Figure 14: schéma de facteurs de risque et de facteurs protecteurs proposé pour la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge.

LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique 1: Répartition des cas en fonction de l'âge.

Graphique 2 : Répartition des patients en fonction du sexe.

Graphique 3: Répartition des patients en fonction de la sévérité de leur syndrome démentiel.

Graphique 4: Les autres troubles cognitifs associés au syndrome démentiel.

Graphique 5: Répartition des patients en fonction des troubles du comportement.

Graphique 6: Retentissement de la maladie d'Alzheimer sur la vie quotidienne de nos malades.

Graphique 7: Résultats d'imagerie cérébrale.

Graphique 8: Pathologies intercurrentes par patient.

Graphique 9: Répartition des patients en fonction du type du traitement symptomatique utilisé.

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

La démence est actuellement un problème majeur de santé publique dans les pays développés et les pays en voie de développement, dont la maladie d'Alzheimer (MA) reste l'étiologie la plus fréquente. Elle devient une priorité cruciale de santé publique et l'un des plus grands défis sociétaux du 21^{ème} siècle. De nombreux pays à revenu élevé ont récemment élaboré des plans ou des stratégies spécifiques pour contrer l'expansion de la maladie et faire face à ses impacts. Ce problème de santé publique touche également les pays en voie de développement, encore peu conscients de la situation [1].

Nous avons mené ce travail auprès des malades Alzheimer vus en consultation au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, afin de donner une approche sur les aspects cliniques et paracliniques de la maladie d'Alzheimer dans notre contexte.

EPIDEMIOLOGIE

L'estimation épidémiologique de la prévalence des démences et de la démence liée à la maladie d'Alzheimer reste assez peu précise. Elle a tendance à augmenter avec le temps, compte tenu du vieillissement général de la population[2, 3, 4].

A l'échelle mondiale, la démence touche 50 millions de personnes en 2018 d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [5], dont la majorité est atteinte d'une MA[4, 6]. Ce nombre va presque doubler tous les 20 ans, atteignant 82 millions en 2030 et 152 millions en 2050 [5]. La majeure partie de cette augmentation est attribuée aux pays à faible et moyen revenus [7].

Actuellement au Maroc, la population âgée de plus de 65 ans est estimée à presque 3 millions avec une espérance de vie moyenne de 71.22 ans. Leur nombre devrait doubler d'ici l'an 2030 [8]; témoin d'une population qui suit la tendance universelle du vieillissement.

Aucune statistique officielle sur les démences n'est disponible au Maroc; on ignore le nombre exacte de patients atteints de la maladie, du fait du manque d'études épidémiologiques sur la morbidité des personnes âgées, mais en appliquant les estimations de prévalence selon l'OMS en fonction de l'âge aux projections démographiques pour les personnes âgées, le nombre de personnes atteintes en 2012 était autour de 150000 cas, sachant que c'est une pathologie qui reste nettement sous diagnostiquée [7].

La maladie d'Alzheimer est le chef de file des démences neurodégénératives, évoluant de façon progressive et irréversible vers une perte totale de l'autonomie. A l'échelle mondiale, elle représente 70% des étiologies des démences chez les patients de plus de 65 ans [9]. Au Maroc, selon les rares statistiques hospitalières

publiées, la MA reste également la première cause de démence dégénérative suivie des démences vasculaires [10].

La MA est considérée comme une véritable crise sanitaire et sociale du fait de sa fréquence, ses répercussions sur la qualité de vie des patients et leur famille, son coût élevé de prise en charge, ainsi que la mobilisation multidisciplinaire des professionnels de santé. Ces conséquences font des démences un problème de santé publique reconnu dans les pays développés, où des plans nationaux ont été progressivement mis en place, encouragés par l'OMS. En mai 2017, l'OMS a adopté le Plan d'Action Mondial de Santé Publique contre la Démence 2017–2025.

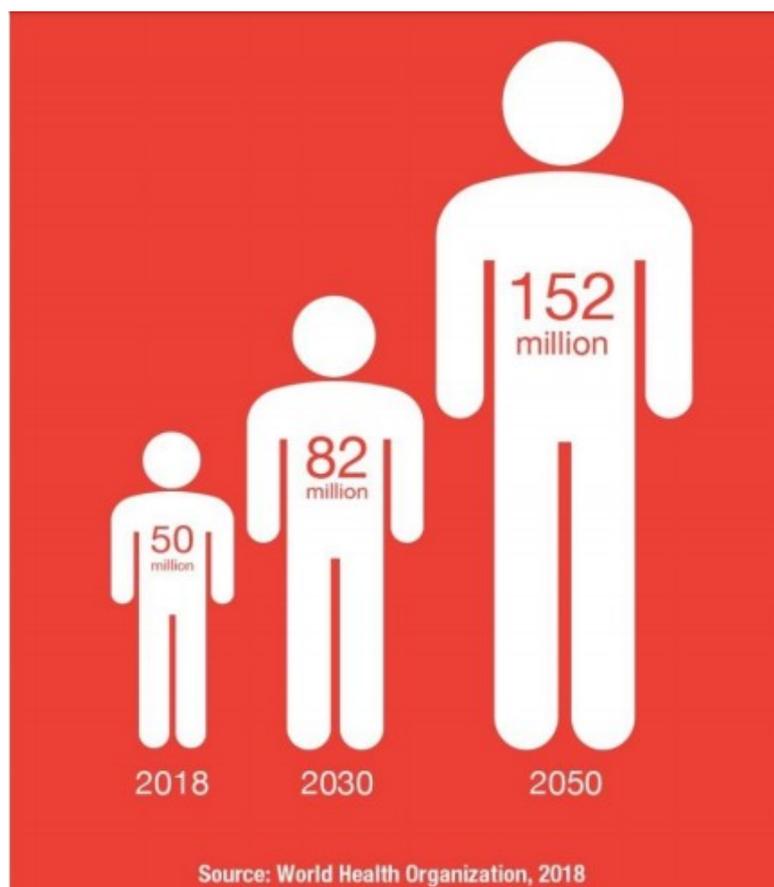


Figure 1 : Nombre de personnes atteintes de démence en 2018 (en million) avec des projections pour 2030 et 2050 [5].

DEFINITIONS

A. MEMOIRE :

La mémoire est l'une des fonctions les plus importantes et l'une des propriétés les plus passionnantes du cerveau. Elle permet d'enregistrer des informations venant d'expériences et d'événements divers, de les conserver et de les restituer. Différents réseaux neuronaux sont impliqués dans de multiples formes de mémorisation. La meilleure connaissance de ces processus améliore la compréhension de certains troubles mnésiques et ouvre la voie à des interventions auprès des patients et de leur famille [11].

La mémoire se compose de cinq systèmes interconnectés, impliquant des réseaux neuronaux distincts [11]:

- 1- **La mémoire de travail** : Ou **mémoire à court terme** est la mémoire du présent. Elle permet de manipuler et de retenir des informations pendant la réalisation d'une tâche ou d'une activité.
- 2- **La mémoire sémantique** : c'est celle du langage et des connaissances sur le monde et sur soi, sans référence aux conditions d'acquisition de ces informations. Elle se construit et se réorganise tout au long de notre vie, avec l'apprentissage et la mémorisation de concepts génériques (sens des mots, savoir sur les objets), et de concepts individuels (savoir sur les lieux, les personnes...).
- 3- **La mémoire épisodique** : c'est celle des moments personnellement vécus (événements autobiographiques), celle qui nous permet de nous situer dans le temps et l'espace et, ainsi, de se projeter dans le futur. Elle se constitue entre les âges de 3 et 5 ans. Elle est étroitement imbriquée avec la

mémoire sémantique. La plupart des souvenirs épisodiques se transforment, à terme, en connaissances générales.

4- La mémoire procédurale : est la mémoire des automatismes. Elle permet de conduire, de marcher, de faire du vélo ou jouer de la musique sans avoir à réapprendre à chaque fois. Ces processus sont effectués de façon implicite. Les mouvements se font sans contrôle conscient et les circuits neuronaux sont automatisés. La constitution de la mémoire procédurale est progressive et parfois complexe, selon le type d'apprentissage auquel la personne est exposée.

5- La mémoire perceptive : s'appuie sur nos sens et fonctionne la plupart du temps à l'insu de l'individu. Elle permet de retenir des images ou des bruits sans s'en rendre compte et de se souvenir des visages, des voix, des lieux. Avec la mémoire procédurale, la mémoire perceptive offre à l'humain une capacité d'économie cognitive, qui lui permet de se livrer à des pensées ou des activités spécifiques tout en réalisant des activités devenues routinières.

Par ailleurs, on distingue souvent les **mémoires explicites** (épisodique et sémantique) des **mémoires implicites** (procédurale et perceptive).

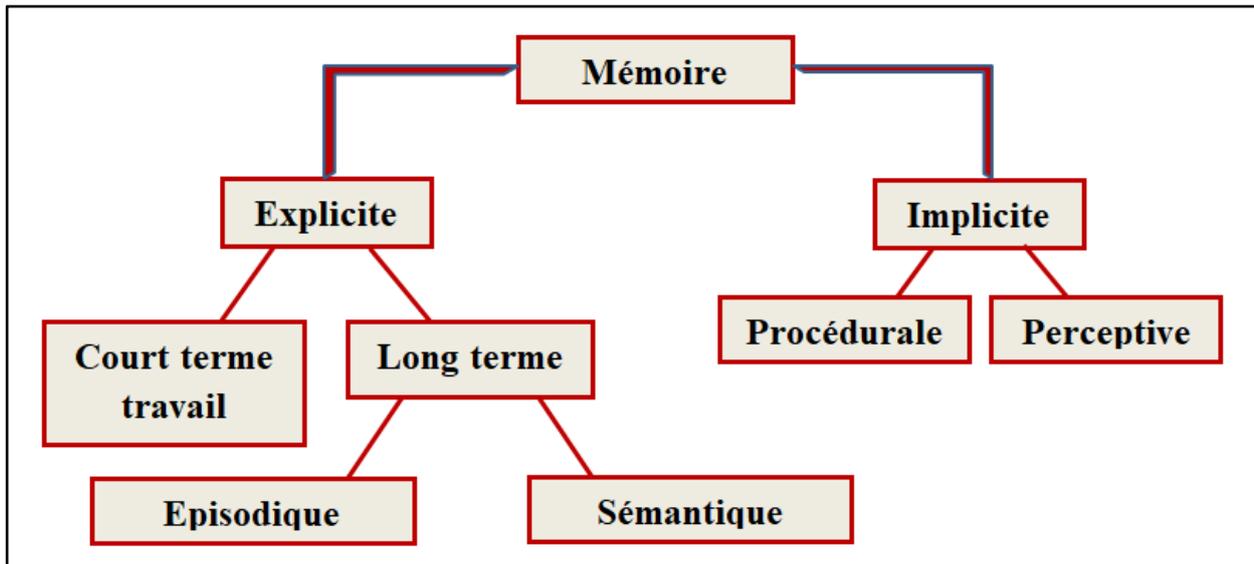


Figure 2: Différents types de mémoire

B. TROUBLE COGNITIF LEGER :

Le concept « trouble cognitif léger » ou « mild cognitive impairment » (MCI), stade intermédiaire entre un état normal et la démence, est pertinent en clinique. Il confère au patient un risque significatif de progresser vers un stade de démence dans les années subséquentes. Il réfère classiquement à un stade précurseur à la MA. Ces patients porteurs de MCI doivent être dépistés, car ils ont 5 à 10 fois plus de risque de développer une démence comparés à une population sans atteinte cognitive [12]. Leur dépistage permet alors la mise en place de mesures préventives et/ou curatives adaptées. Environ 80% des patients atteints de MCI amnésique, c'est-à-dire les patients dont les troubles de la mémoire sont isolés, vont évoluer vers une maladie d'Alzheimer en 5 ans [13]. Pour les 20% restants, soit leur état va se stabiliser, soit ils vont évoluer vers un état démentiel autre que celui associé à la maladie d'Alzheimer, soit plus rarement leurs fonctions cognitives vont se normaliser.

Certains chercheurs ont classé les MCI en plusieurs entités, en fonction de la nature des troubles présentés ; le trouble mnésique n'est plus une condition nécessaire, il a été remplacé par le trouble cognitif quel que soit la fonction touchée (langage, fonction exécutive, capacités visuospatiales...), voire l'atteinte de plusieurs domaines simultanément. On distingue les MCI amnésiques des MCI non amnésiques [14]. En 2001, Peterson et al. ont proposé de catégoriser les MCI de la manière suivante [15]:

- a) le MCI « amnésique, domaine unique », correspond aux patients ayant un haut risque d'évoluer vers MA.
- b) le MCI « amnésique, multiples domaines »,
- c) le MCI « non amnésique, domaine unique »,
- d) le MCI « non amnésique, multiples domaines ».

Le MCI avec déficits cognitifs multiples a plutôt tendance à rester stable tandis que le MCI simple domaine peut évoluer, en fonction du déficit observé, vers une maladie à corps de Lewy (MCL), une démence frontotemporale (DFT) ou une aphasia primaire progressive ou une maladie d'Alzheimer [16].

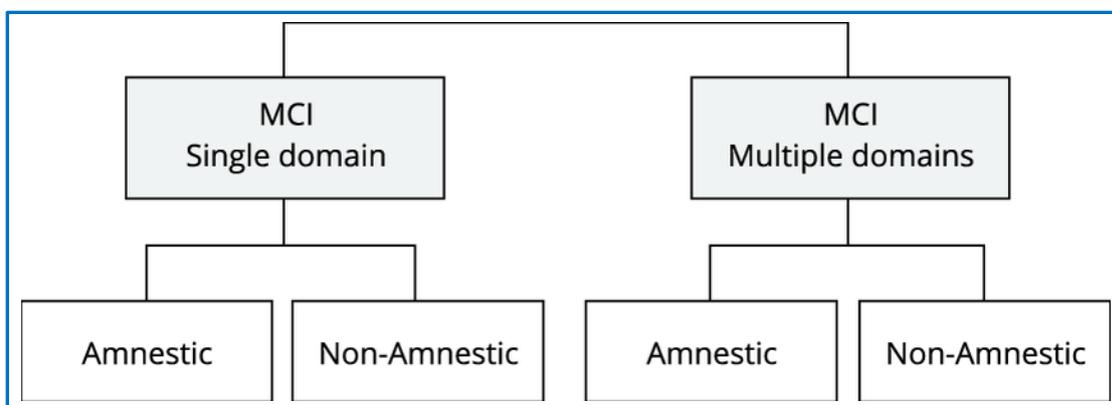


Figure 3 : Classification des patients présentant un trouble cognitif léger (MCI) en fonction du type et du nombre de domaines cognitifs affectés [17].

C. DEMENCE :

Selon la CIM-10 (OMS), « la démence est un syndrome dû à une maladie cérébrale, habituellement chronique et progressive, caractérisée par une altération de nombreuses fonctions corticales supérieures, telles que la mémoire, l'idéation, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprendre, le langage et le jugement. Le syndrome ne s'accompagne pas d'un obscurcissement de la conscience. Les déficiences des fonctions cognitives s'accompagnent habituellement (et sont parfois précédées) d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social, ou de la motivation. Ce syndrome survient dans la maladie d'Alzheimer, dans les maladies vasculaires cérébrales, et dans d'autres affections qui, de manière primaire ou secondaire, affectent le cerveau. ».

La démence, appelée « trouble neurocognitif majeur » dans le DSM-5 [18], est caractérisée par un déclin cognitif qui compromet l'indépendance de la personne. Les symptômes varient selon les types de démence dont le plus fréquent est la maladie d'Alzheimer.

Les critères diagnostiques de la démence du DSM-5 présentent quelques différences avec ceux du DSM-IV. La démence est définie par :

- A. Évidence d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur dans un domaine cognitif ou plus (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :
 1. d'une préoccupation de l'individu, d'un informateur bien informé, ou du clinicien quant à un déclin significatif de la fonction cognitive ; et

2. d'un déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, une autre évaluation clinique quantifiée.
- B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (c.-à-d., au minimum, besoin d'aide pour les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments).
- C. Les déficits cognitifs ne se produisent pas exclusivement dans le cadre d'un délirium.
- D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, le trouble dépressif majeur, la schizophrénie).

Entrent dans la définition des démences diverses pathologies, d'origines multiples dégénérative (dont la maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente), vasculaire et d'autres démences dites curables notamment celles d'origine métabolique (tels que l'hypothyroïdie, les déficits en vitamines B12 ou en folates...), toxique (dont l'alcoolisme), infectieuse (comme la neurosyphilis ou l'infection à VIH) et neurochirurgicale (hydrocéphalie, tumeur, hématome sous-dural chronique) [19]. Et il n'est pas rare que différents processus soient associés chez un même patient.

D. MALADIE D'ALZHEIMER :

Une entité clinico-pathologique incluant un trouble cognitif progressif, impliquant généralement la mémoire, et entraîne une déficience fonctionnelle dans les activités quotidiennes. Elle constitue la cause la plus fréquente des syndromes démentiels et caractérisée par une détérioration inexorablement progressive de la capacité cognitive et de la capacité de mener une vie autonome.

Une définition clinique de la MA inclut une atteinte d'au moins 2 domaines cognitifs : la mémoire, en particulier la mémoire épisodique, qui reste l'atteinte prédominante ; le langage ; la praxie ; la gnosie ou le fonctionnement exécutif. Ces atteintes sont de début insidieux entraînant ainsi un déclin progressif et elles restent non expliquées par toute autre condition médicale, neurologique ou psychiatrique.

De point de vu biologique, la MA est une maladie neurodégénérative due à une accumulation au niveau du cerveau de protéine Tau et à des dépôts de protéines Beta Amyloïde entraînant la mort des neurones. Ces changements biologiques apparaissent des années avant l'apparition des nouveaux symptômes.

Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer NINCDS-ADRDA :

Depuis plus de 25 ans, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur les critères cliniques du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) et de la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)[6]. Ces critères proposent trois niveaux de certitude diagnostic : MA certaine, probable ou possible.

A. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la MA probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

B. Critères de maladie d'Alzheimer probable:

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State

Examination (MMSE), le BlessedDementiaScale (BDS) ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques.

- déficit d'au moins deux fonctions cognitives.
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives.
- absence de trouble de conscience.
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans.
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs.

✚ Ce diagnostic de MA probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie).
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement.
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement.
- le résultat aux examens standards suivants :
- normalité du liquide céphalo-rachidien.
- EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes

- présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive.

✚ Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de MA probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution.

- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.

- crises comitiales aux stades tardifs

- scanner cérébral normal pour l'âge

✚ Signes rendant le diagnostic de MA probable incertain ou improbable :

- début brutal

- déficit neurologique focal tel que : hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce

- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

C. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;

- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;

- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

Une des limites de ces critères est de n'être applicables qu'au stade clinique du syndrome démentiel. Or il est rapidement apparu nécessaire d'identifier la MA à un stade débutant qui précède le syndrome démentiel, le stade de trouble cognitif léger (MCI) de type amnésique [6].

Les nouvelles approches du diagnostic de la MA :

La découverte des marqueurs biologiques, reflet des lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie, permet de passer le cap du diagnostic précoce. Une approche combinée clinique, de neuro-imagerie et biologique permet d'améliorer la qualité du diagnostic dès le stade de MCI [6].

Actuellement, la présence de ces biomarqueurs suggestifs de la physiopathologie de type Alzheimer ne fait pas partie des éléments nécessaires au diagnostic clinique, dû au manque de standardisation de ces outils, à l'insuffisance d'études démontrant leur pertinence clinique et aux difficultés d'accessibilité dans les milieux de pratique [20]. Toutefois, leur contribution au diagnostic différentiel est maintenant jugée comme étant importante dans le contexte de la recherche scientifique.

Ces marqueurs biologiques sont en développement (protéine Tau et Amyloïde Beta) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et à l'imagerie par Émission de Positron (TEP), et pourront ainsi diagnostiquer précocement la MA. Cela permet de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et de développer des nouveaux outils du diagnostic capables de détecter, in vivo, les mécanismes biologiques.

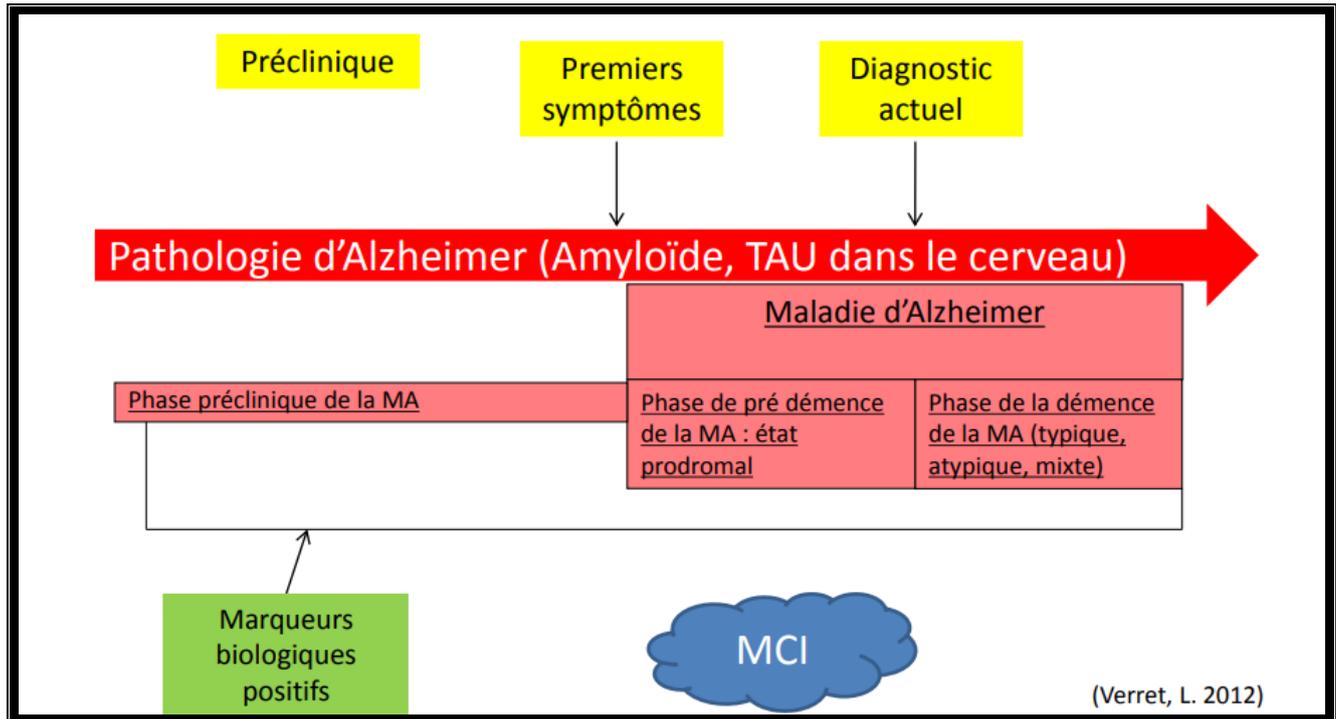


Figure 4: Les stades évolutifs de la maladie d'Alzheimer [21]

RAPPEL ANATOMIQUE

SUPPORT ANATOMIQUE DE LA MEMOIRE

À l'heure actuelle, les spécialistes pensent que de multiples régions du cerveau sont impliquées dans les processus de mémorisation et de stockage de l'information, dont :

1- Le cortex préfrontal (figure 5):

Il joue un rôle important dans la mémoire de travail, la mémoire qui permet de retenir les informations à court terme.

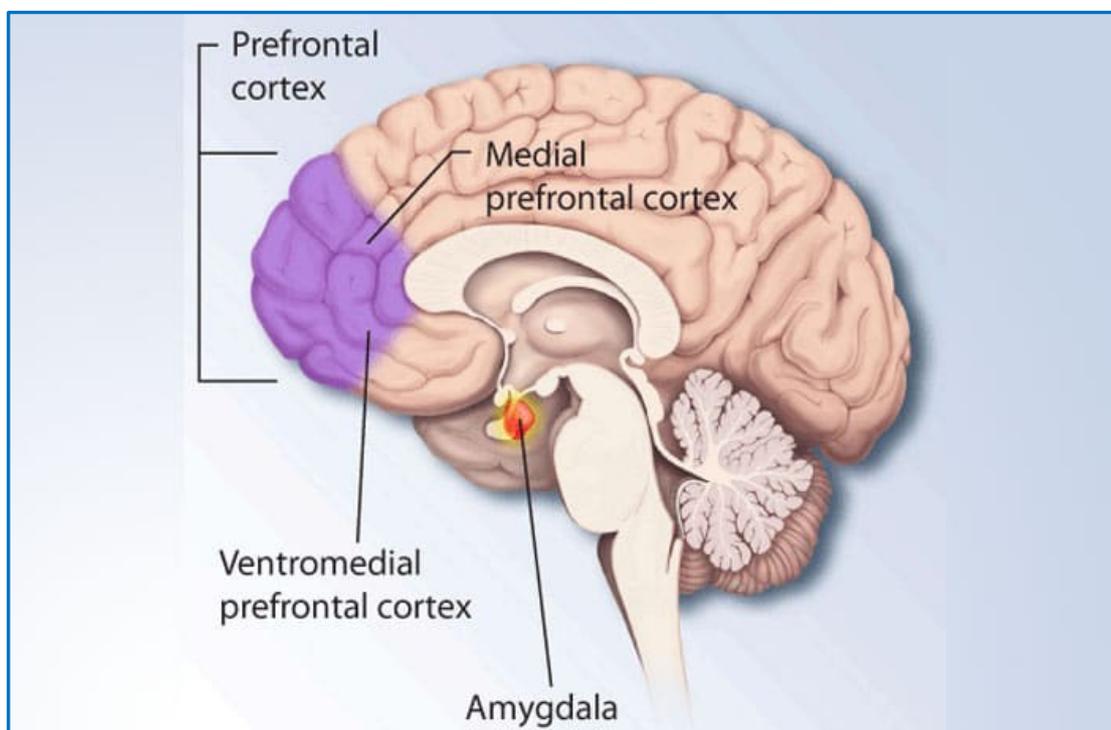


Figure 5: Schéma simplifié du cortex préfrontal.

2- Le système limbique (figure 6) :

Il a un rôle primordial dans la mémoire à long terme. Les principaux composants du système limbique sont:

- ✚ Les corps mamillaires : petit amas de cellules nerveuses qui assurent le relais des signaux au thalamus, contribuant ainsi à la vigilance et à la construction de la mémoire.
- ✚ Le fornix : faisceau d'axones présentant une forme caractéristique représentant deux lettres C, reliant l'hippocampe aux corps mamillaires.
- ✚ L'amygdale : rôle important dans l'apprentissage, la mémorisation et la gestion des émotions. De plus l'amygdale coordonne la réponse corporelle à la peur et à l'agression.
- ✚ L'hippocampe : appelé ainsi en référence à l'animal marin dont il prend la forme, l'hippocampe ; intervient principalement dans la proprioception, la construction de la mémoire et la résurgence des souvenirs.
- ✚ Le gyrus parahippocampique : zone corticale adjacente à l'hippocampe participant à la visualisation des scènes et des lieux.
- ✚ Le gyrus cingulaire : partie du cortex limbique située au-dessus du corps calleux.
- ✚ Noyau antérieur du thalamus.

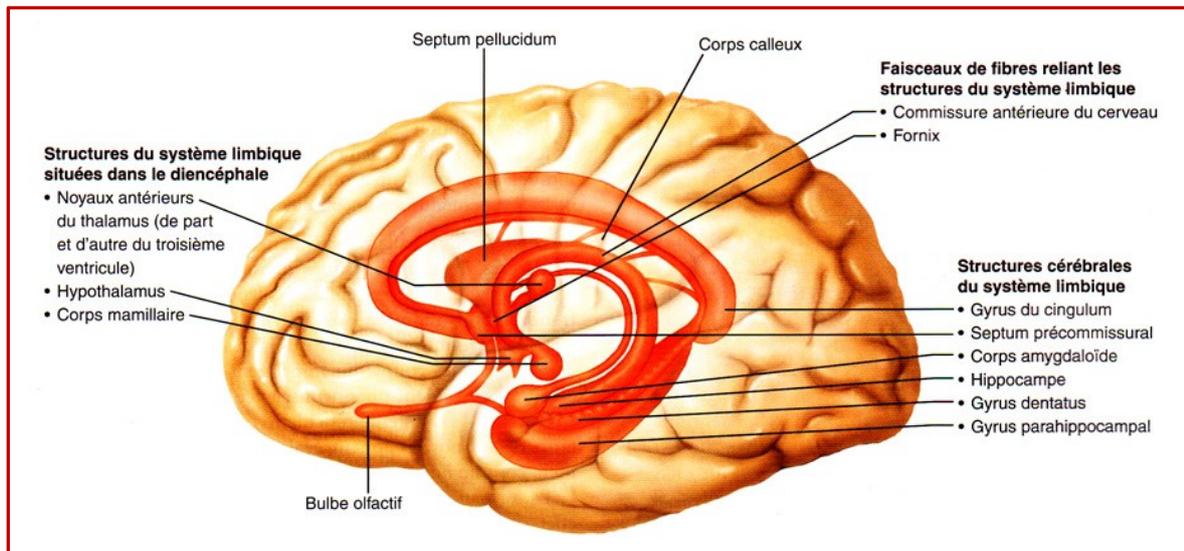


Figure 6: Coupe sagittale du cerveau mettant en évidence le système limbique.

3- Le Circuit de Papezou circuit Hippocampo–Mamillo–Thalamo–Cingulaire :

Il désigne un ensemble de connexions entre l'hippocampe, les corps mamillaires et le thalamus. Ce circuit est un acteur-clé dans la formation des souvenirs d'une part, et dans le contrôle des émotions d'une autre part. D'où son implication dans le processus de mémorisation; puisqu'il a été observé puis démontré que plus la charge émotionnelle est forte, meilleure sera la mémorisation.

Cette série de connexions suit le circuit suivant : (Circuit de Papez)

- C'est du gyrus parahippocampique (partie interne du lobe temporal) que les informations projettent sur l'hippocampe.
- Dans un second temps, les informations arrivent aux corps mamillaires (en transitant par le fornix) pour passer au thalamus ; ce sont les noyaux antérieurs du thalamus qui sont impliqués.
- Dans un troisième temps, les informations rejoignent le gyrus cingulaire (partie interne des lobes frontaux).

- Finalement, elles rejoignent l'hippocampe par le cingulum (faisceau de fibres de substance blanche reliant le gyrus cingulaire à l'hippocampe).

Le circuit de Papez est un **circuit d'apprentissage** et non un lieu de stockage. Ainsi, du gyrus cingulaire les informations sont envoyées dans des aires corticales.

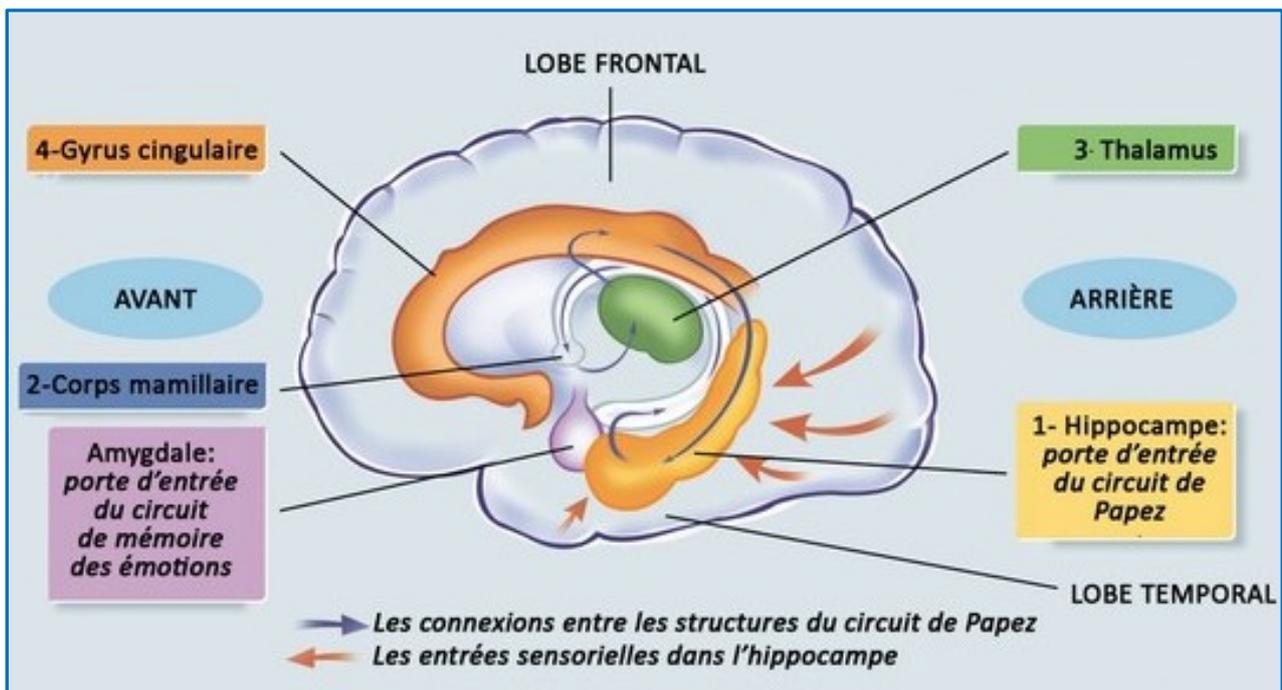


Figure 7 : Partie interne d'un hémisphère cérébral montrant les quatre structures du circuit de Papez et leurs interconnexions [22]

PHYSIOPATHOLOGIE

La nouvelle approche du diagnostic de MA repose sur l'utilisation des biomarqueurs de la MA. Ceux-ci permettent d'identifier le processus étiologique associé aux symptômes. Il est donc important de résumer ici les bases de la physiopathologie de la MA et leur interprétation in vivo [6].

Les principales lésions neuropathologiques observées en histologie dans la MA peuvent être schématiquement rangées sous trois rubriques: les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) qui sont dues à l'accumulation intracellulaire de protéine Tau anormalement phosphorylée, les dépôts extracellulaire de peptide A (peptide bêta-amyloïde 1-42) et les pertes synaptiques ou neuronales [6]. Ces changements peuvent apparaître plusieurs années avant les manifestations cliniques de la maladie.

1- L'atrophie corticale:

Chez les patients atteints de MA, le cerveau peut perdre 8 à 10 % de son poids tous les dix ans alors que chez des sujets sains cette perte n'est que de 2 %. L'atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique (noyau basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe).

2- La dégénérescence neurofibrillaire :

Le cytosquelette, armature des axones des neurones, est formé de l'assemblage de microtubules constitués majoritairement par une protéine, la tubuline, dont la stabilité est assurée essentiellement par une macromolécule, la protéine Tau.

Les DNF sont composées de dépôts de protéines Tau anormalement phosphorylées (on parle d'hyperphosphorylation). Ces protéines se détachent des microtubules, et elles se conforment en paires de filaments hélicoïdaux pathologiques, qui vont s'agréger en amas de neurofibrilles.

L'hyperphosphorylation de la protéine Tau modifie ces capacités fonctionnelles. En se dissociant des microtubules, ces derniers n'assurent plus leur fonction de maintien de l'architecture neuronale, conduisant ainsi à la mort neuronale [6].

Ce processus de dégénérescence est lié à l'âge et à la vulnérabilité neuronale de certaines régions cérébrales. Il est possible de l'observer chez l'Homme dès l'âge de 50 ans, et de façon systématique dans les régions hippocampiques à partir de 75 ans [23]. Les mécanismes déclencheurs de l'apparition pathologique de ces lésions demeurent méconnus.

Les DNF s'installent de façon progressive en suivant un schéma topographique bien déterminé. Les DNF s'observent initialement dans les aires entorhinale et transentorhinale situées sur la cinquième circonvolution temporale (gyrus parahippocampique), puis touchent l'hippocampe, pour enfin atteindre l'isocortex (les aires associatives multimodales, puis les aires unimodales et enfin les aires sensorielles primaires). La topographie des DNF constitue un indice précis du stade de sévérité de la MA, défini en six stades regroupés deux par deux (stades entorhinaux, limbiques et isocorticaux) [24]. La progression des DNF suit un circuit spatio-temporel caractéristique au sein du cortex, qui semble expliquer le développement des signes cliniques. Jusqu'à présent, seules les DNF se sont clairement montrées corrélées avec les manifestations cliniques [25–26].

En pratique clinique, les principaux biomarqueurs considérés comme le reflet indirect de la pathologie tau (DNF) reposent sur le dosage dans le LCR de la protéine tau totale (tau) et des isoformes de la protéine tau phosphorylée.

3- Plaques amyloïdes :

Elles correspondent à l'accumulation extracellulaire anormale du peptide amyloïde- β ($A\beta$) sous une forme à 42 acides aminés : $A\beta_{42}$. Cette protéine résulte d'un clivage anormal par des bêta-sécrétases et gamma sécrétases d'une glycoprotéine membranaire, l'AmyloïdPrecursorProtein (APP) (Figure 8). La forme $A\beta_{42}$ du peptide est celle qui montre la plus grande prédisposition à s'agréger, formant ainsi les plaques amyloïdes. Cette voie dite amyloïdogène conduit à la formation de peptides, extrêmement hydrophobes d'abord sous forme de monomères, qui vont s'agréger en oligomère, puis en polymère, prenant alors un aspect bêta-plissé constituant les plaques amyloïdes intracérébrales [6].

L'amyloïde- β sous forme diffuse est classiquement retrouvée dans le cerveau de sujets âgés sains. En revanche, les plaques sont, elles, un marqueur typique de la Maladie d'Alzheimer [27].

Les phases de progression des plaques amyloïdes, décrites par Thal et al. [28], ne suivent pas le même schéma de progression que celui décrit pour les DNF[28]. Le dépôt amyloïde commence dans le néocortex (phase 1), progresse vers l'hippocampe (phase 2), les noyaux gris (phase 3), le tronc cérébral (phase 4), jusqu'au cervelet (phase 5). On peut également résumer ces stades en stades : Néocortical, limbique, puis sous-cortical (Figure 8 B). Contrairement aux DNF, les symptômes cliniques ne sont pas corrélés à la topographie et à la sévérité des

plaques amyloïdes. L'hypothèse avancée est que le dépôt de plaques serait un phénomène survenant bien avant les tout premiers symptômes [29], et qu'au commencement de ceux-ci, voire dès la phase infra-clinique, le dépôt atteindrait un plateau.

En pratique clinique, les principaux biomarqueurs considérés comme le reflet indirect de la pathologie amyloïde (A 42) reposent sur le dosage du peptide A 42 dans le LCR et sur l'imagerie amyloïde en TEP [6].

Pour beaucoup, le mécanisme central de la maladie repose sur la production et l'accumulation anormale de peptide A, que désigne le terme de « cascade amyloïde ». C'est cependant la pathologie tau (DNF) qui est à l'origine de l'apparition des symptômes cliniques et de leur progression. Les stades de progression des DNF sont corrélés aux symptômes cognitifs, alors que l'on observe que peu d'évolution de la pathologie amyloïde (mesurée en TEP-PIB) au stade symptomatique de la maladie [6].

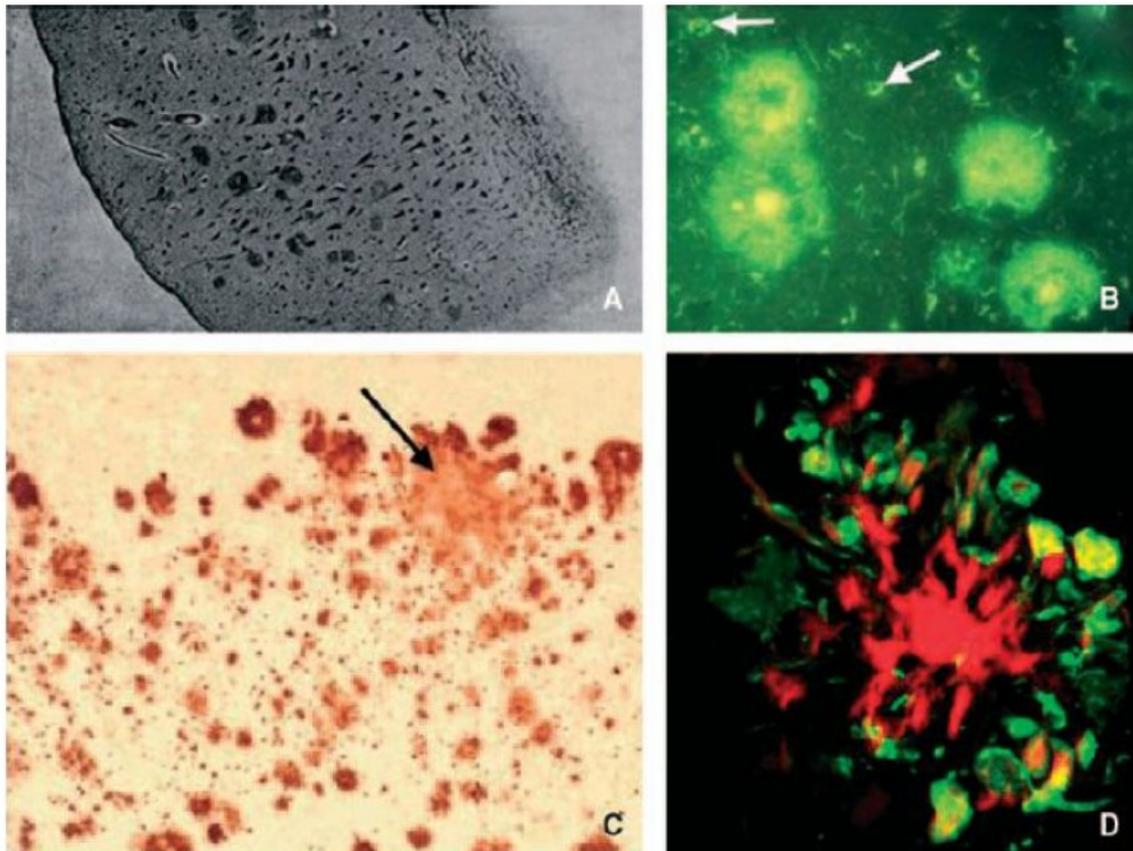


Figure 8: Histologie et immunohistochimie des plaques amyloïdes [30].

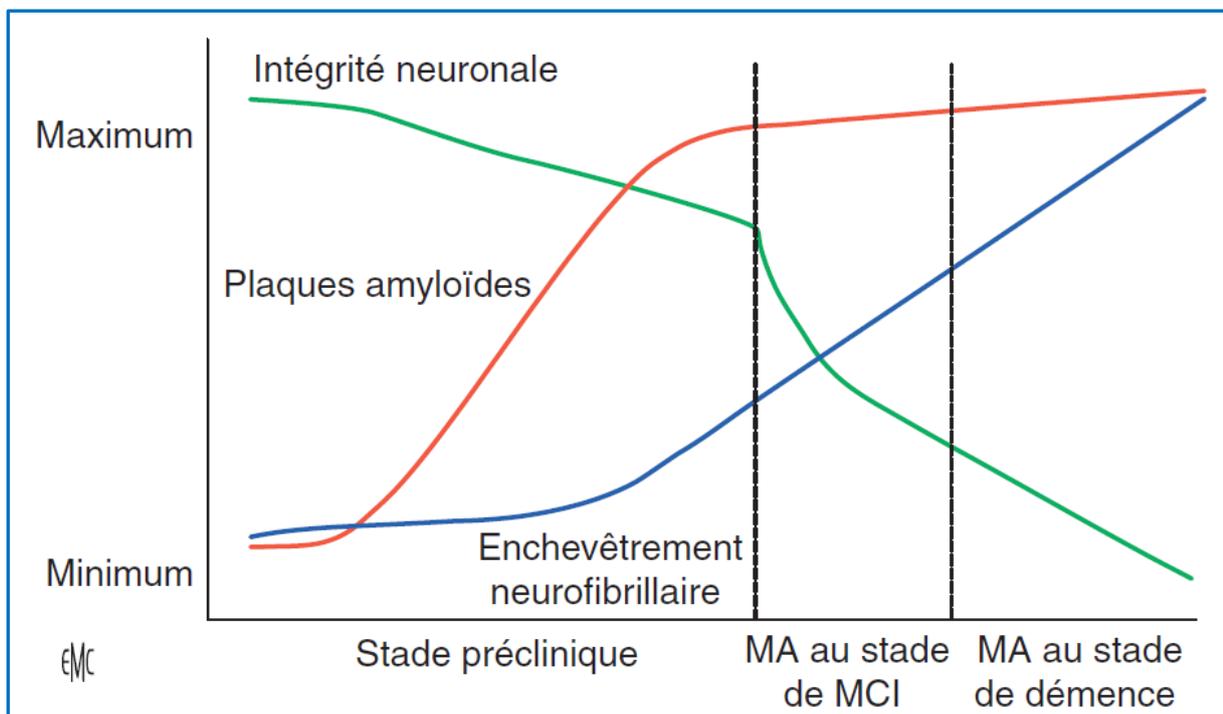


Figure 9: Chronologie des lésions et conséquences cliniques [31].

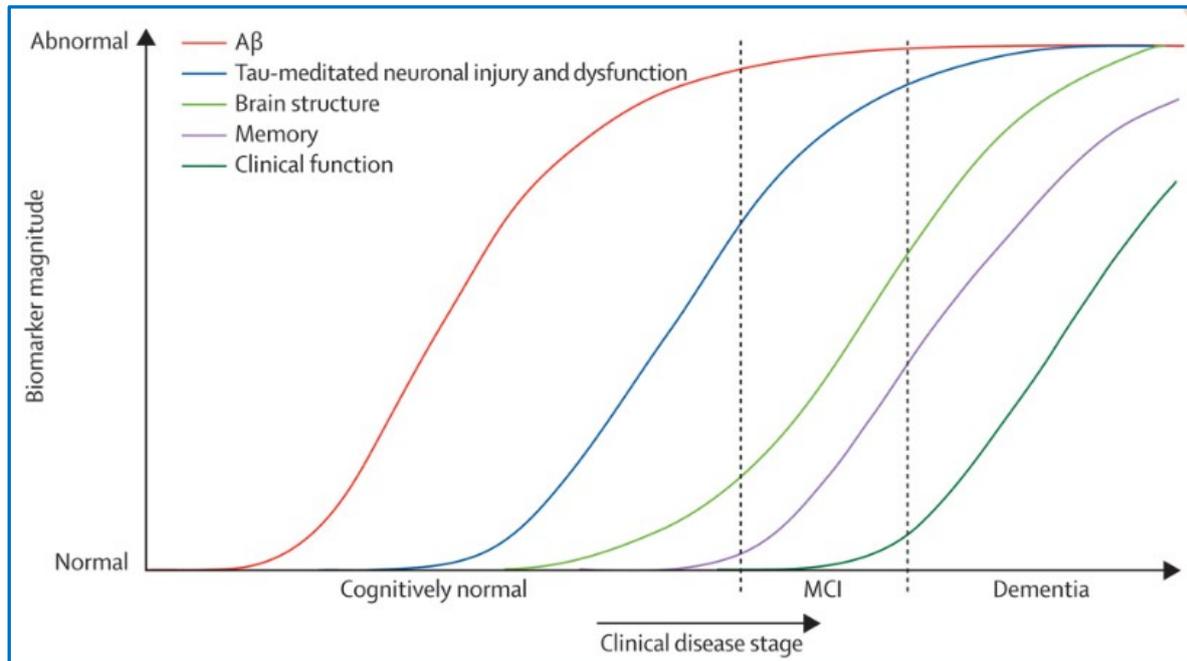


Figure 10 : modèle de Biomarqueurs dynamiques de la cascade pathologique d'Alzheimer [32].

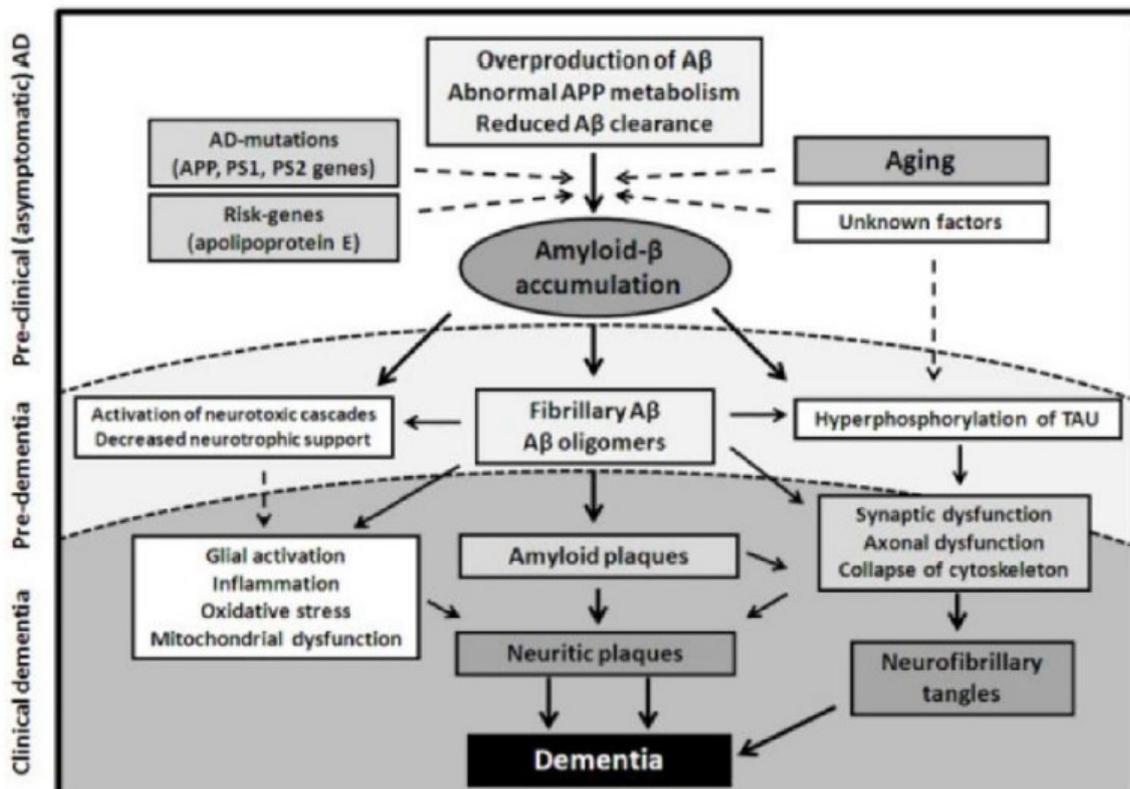


Figure 11: Illustration de la cascade amyloïde [33].

PARTIE PRATIQUE :

Série locale à propos de 30 patients Alzheimer

OBJECTIFS :

Les objectifs de notre étude sont :

- Déterminer les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer dans notre contexte.
- Décrire ses aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et thérapeutiques.
- Comparer nos résultats aux données de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude transversale à but descriptif et analytique, auprès de trente patients vus en consultation pour maladie d'Alzheimer au centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès.

Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer chez nos malades a été établi selon les critères de la NINCDS-ADRDA.

Critères d'inclusion:

Nous avons **inclus** tous les patients présentant une atteinte progressive de la mémoire épisodique due à la maladie d'Alzheimer, associant à des degrés variables à d'autres troubles cognitifs, plus ou moins des troubles du comportement.

Ces patients ont tous bénéficié d'un examen neurologique, une évaluation neuropsychologique ainsi que des examens paracliniques ; l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (avec des séquences T2, Flair, Diffusion, T2*, T1 sans et avec gadolinium) a été réalisée chez les trente patients. Le bilan biologique réalisé chez les patients a inclus : numération formule sanguine (NFS), ionogramme sanguin, protéine C réactive (CRP), urémie, créatininémie, dosage des hormones thyroïdiennes (en particulier TSH us), bilan hépatique, dosage de vitamine B12, folates, sérologie syphilitique (TPHA, VDRL), sérologies virales incluant VIH, hépatites B et C.

La collecte des données et l'évaluation clinique et neuropsychologique ont été basées sur un questionnaire détaillé auprès des malades en présence de l'un de leurs proches. Puis, nous les avons transférées sur une base de données informatique (Excel).

Critères d'exclusion:

Nous avons exclu les patients âgés de moins de 65 ans et les patients chez qui des pathologies curables ont été décelées par des examens complémentaires biologiques et d'imagerie cérébrale.

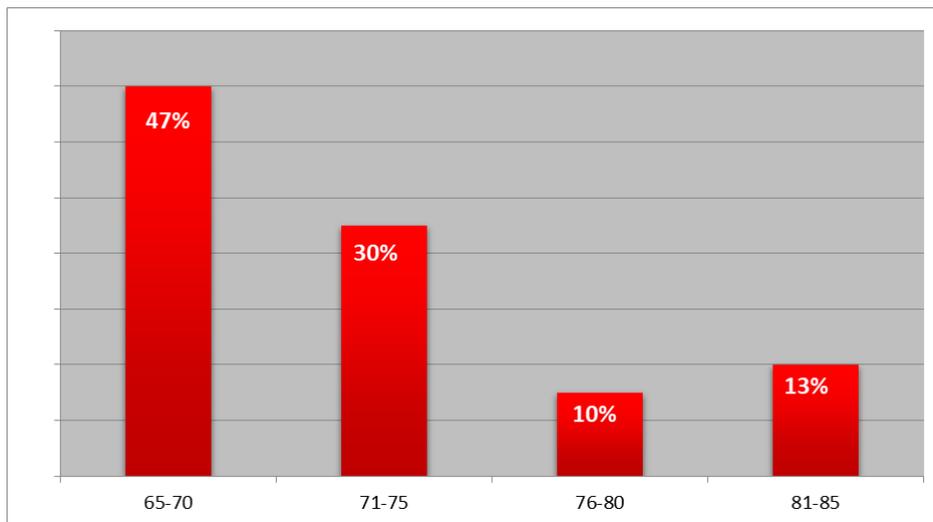
RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

A. Age :

La tranche d'âge des patients était entre 65 et 85 ans, avec un âge moyen de 72,13 ans.

Presque la moitié des patients étaient entre 65 et 70 ans.

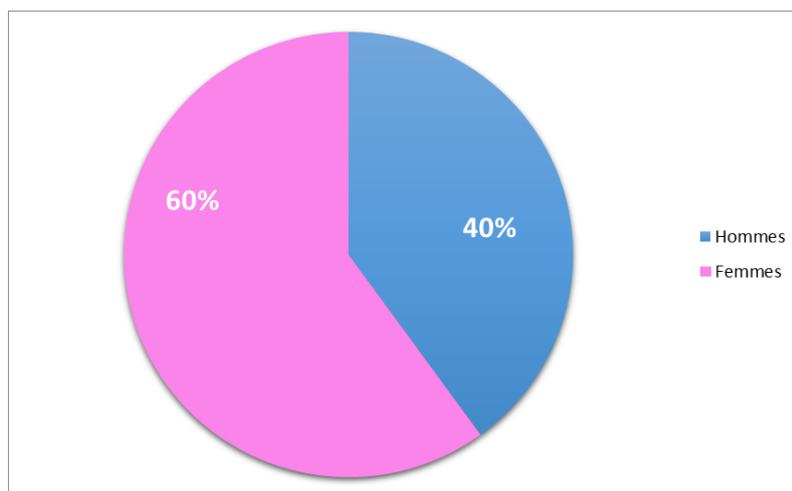


Graphique 1 : Répartition des cas en fonction de l'âge.

B. sexe :

Sur un total de 30 patients, 18 étaient de sexe féminin alors que 12 patients étaient de sexe masculin.

Sex-ratio H/F : 0,66



Graphique 2 : Répartition des patients en fonction du sexe

C. Facteurs de risque:

Les facteurs de risque (FDR) étaient dominés par l'hypertension artérielle (HTA) qui a été retrouvée chez 11 patients, ce qui représente 37% des cas ; suivie du diabète chez 6 patients et de démence familiale chez 5 patients.

Les autres antécédents étaient représentés par : la carence en vitamine B12 chez 4 patients, la dysthyroïdie chez 3 patients et le traumatisme crânien chez 1 patient.

Tableau 1: Facteurs de risque retrouvés chez les patients de notre série

HTA	37%
Diabète	20%
Traumatisme crânien	3%
Dysthyroïdie	10%
Carence en vitamine B12	13%
Démence familiale	17%

A. Installation des symptômes :

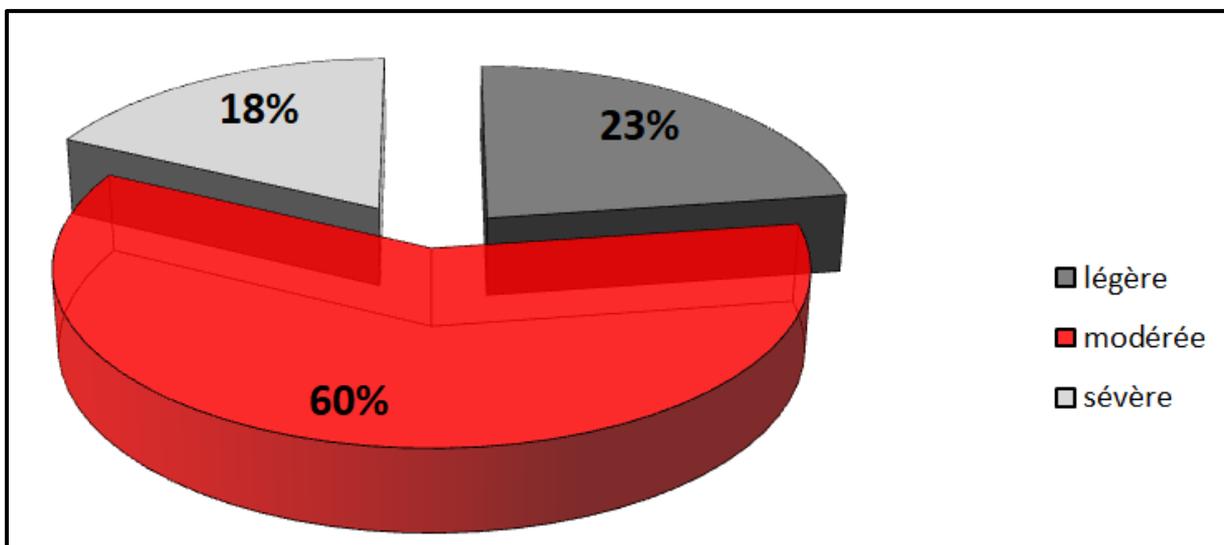
L'installation des symptômes variait entre 1 et 20 ans, avec une moyenne de 4 ans.

B. Tableau clinique initial :

Le **déficit de la mémoire épisodique** est le motif de consultation principal chez tous nos malades. Il était associé à une amnésie rétrograde chez 3 patients. Et neuf de nos patients étaient anosognosiques, ils étaient amenés en consultation par leurs familles.

C. Sévérité du syndrome démentiel:

Au moment du diagnostic, 7 patients soit 23% présentaient un syndrome démentiel de sévérité légère, 18 patients soit 60% présentaient un syndrome démentiel de sévérité moyenne alors que 5 patients soit 18% étaient avec une démence grave.



Graphique 3: Répartition des patients en fonction de la sévérité de leur syndrome démentiel.

D. Troubles cognitifs associés:

1. Désorientation temporo-spatiale :

Elle a été retrouvée chez 12 patients, ce qui représente 40% de l'ensemble de nos malades. Alors que 7 patients avaient une désorientation temporelle seule.

2. Troubles attentionnels :

Ils étaient présents chez 10 patients.

3. Syndrome aphaso-apraxo-agnosique :

Les troubles d'expression type manque de mots et anomie ont été retrouvés chez 5 patients soit 17%, dont 3 malades avaient associé des troubles de compréhension, et 2 autres patients avaient des troubles de compréhension sans manque de mots.

8 patients soit 27% avaient des troubles praxiques, alors que 4 malades présentaient une agnosie visuelle et 4 autres avaient une prosopagnosie.

4. Dyscalculie :

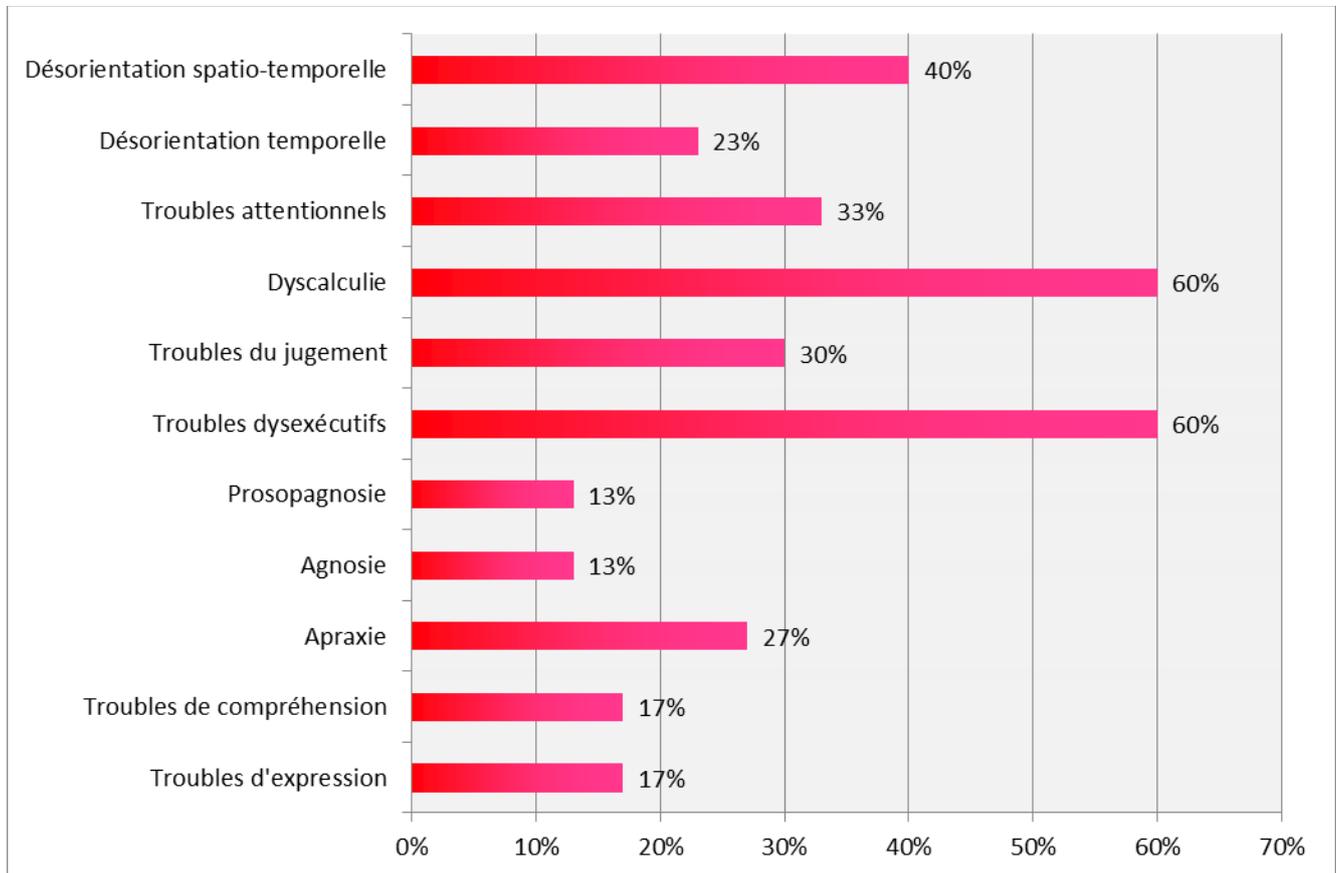
18 patients avaient une dyscalculie c'est-à-dire 60% des malades. Cette dyscalculie est peut être influencée également par le niveau d'instruction bas chez la plupart de nos malades.

5. Troubles de jugement :

Ils ont été présents chez 30% des malades

6. Troubles dysexécutifs :

60% de nos patients avaient des troubles dysexécutifs lors de l'entretien.

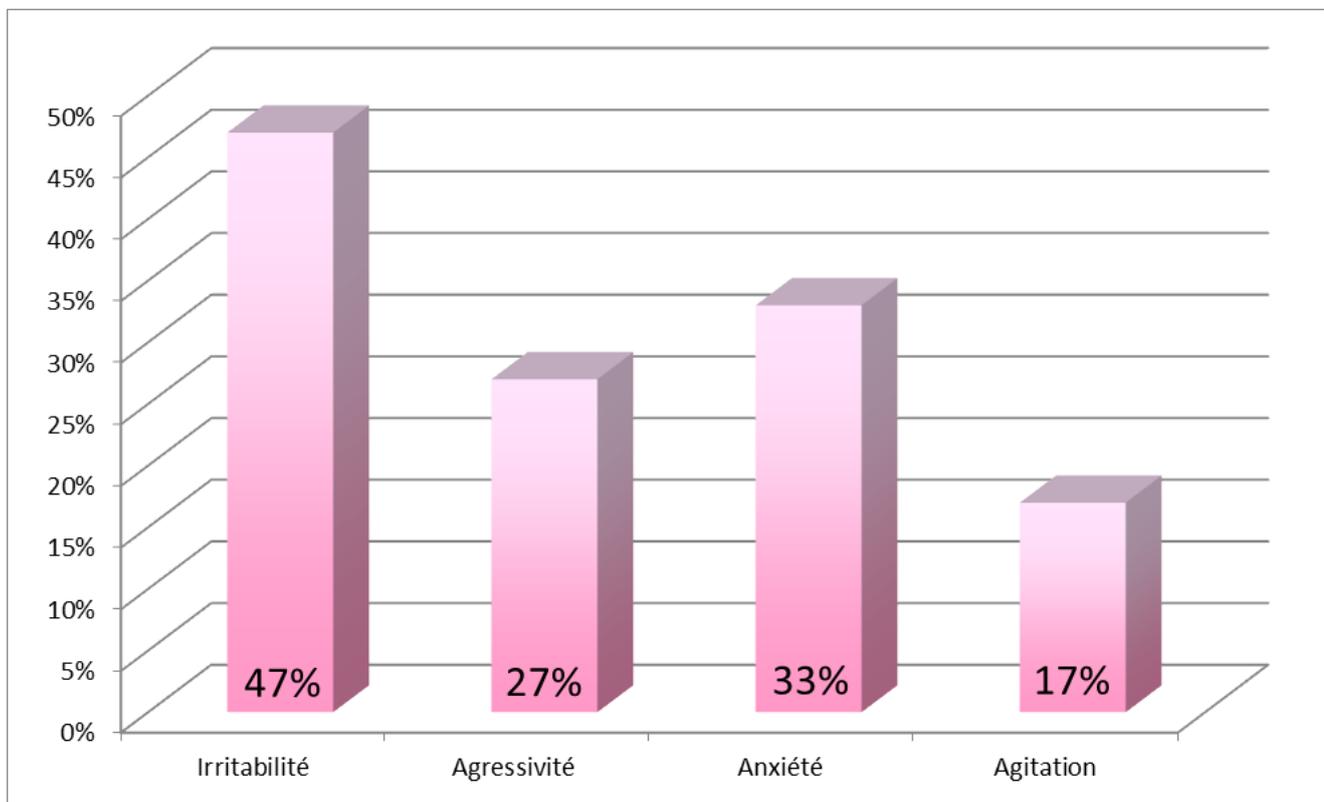


Graphique 4: Les autres troubles cognitifs associés au syndrome démentiel

E. Troubles du comportement:

Les troubles du comportement étaient dominés par l'irritabilité qui était retrouvée chez presque la moitié des patients, soit 47% des malades. Suivie de l'anxiété chez 10 patients soit 33%.

Et 8 de nos patients étaient agressifs vis-à-vis de leurs familles et de leur entourage, tandis que 5 patients présentaient des crises d'agitation.



Graphique 5: Répartition des patients en fonction des troubles du comportement

F. Autres signes associés:

La moitié des malades souffraient de troubles du sommeil (50%) ;

9 patients avaient des idées délirantes alors que 8 patients présentaient un syndrome dépressif.

Des troubles sphinctériens ont été décelés chez 6 de nos patients.

Tableau 2: Différents signes associés aux troubles cognitifs

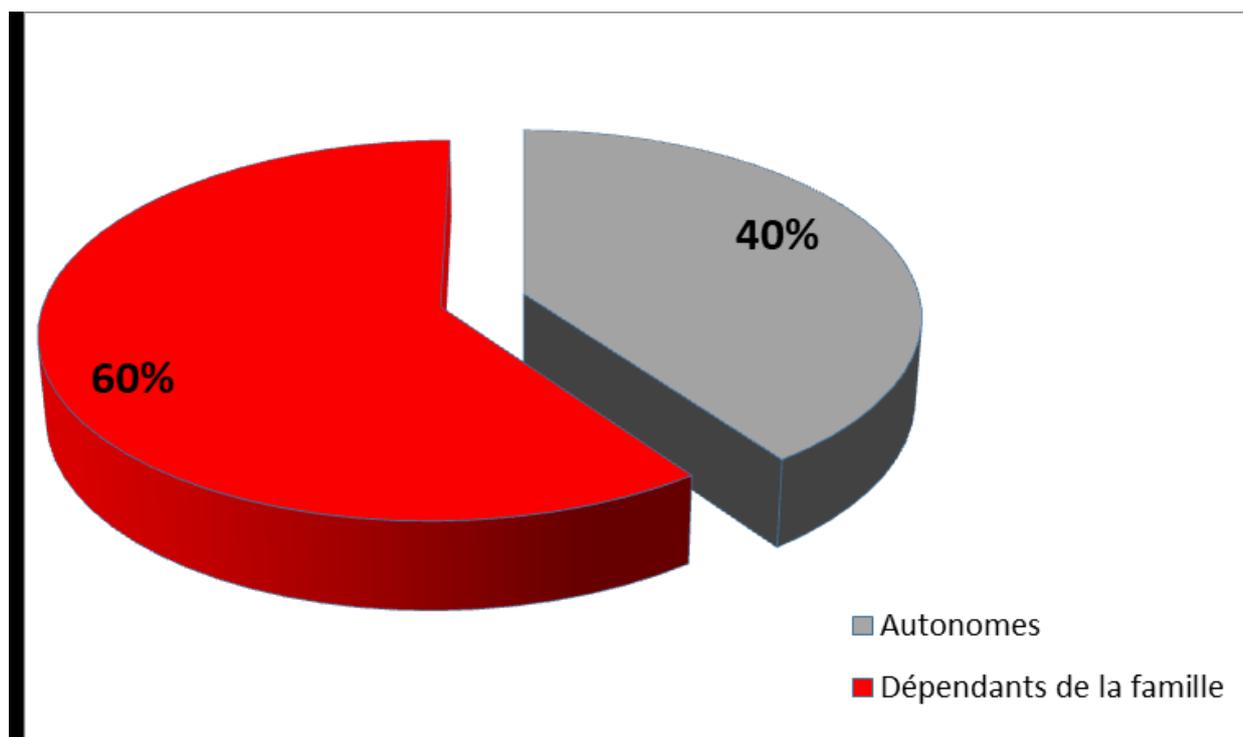
Syndrome dépressif	27%
Troubles du sommeil en particulier : <ul style="list-style-type: none">• Hypersomnie diurne• Insomnie nocturne• SAOS	50%
Délire	30%
Troubles sphinctériens	20%

G. Examen clinique :

Examen neurologique était normal chez tous nos patients, mise à part un seul patient qui est suivi pour tremblement essentiel.

H. Retentissement sur la vie quotidienne:

Plus que la moitié des malades étaient très dépendant de leurs familles, soit 60% des cas.



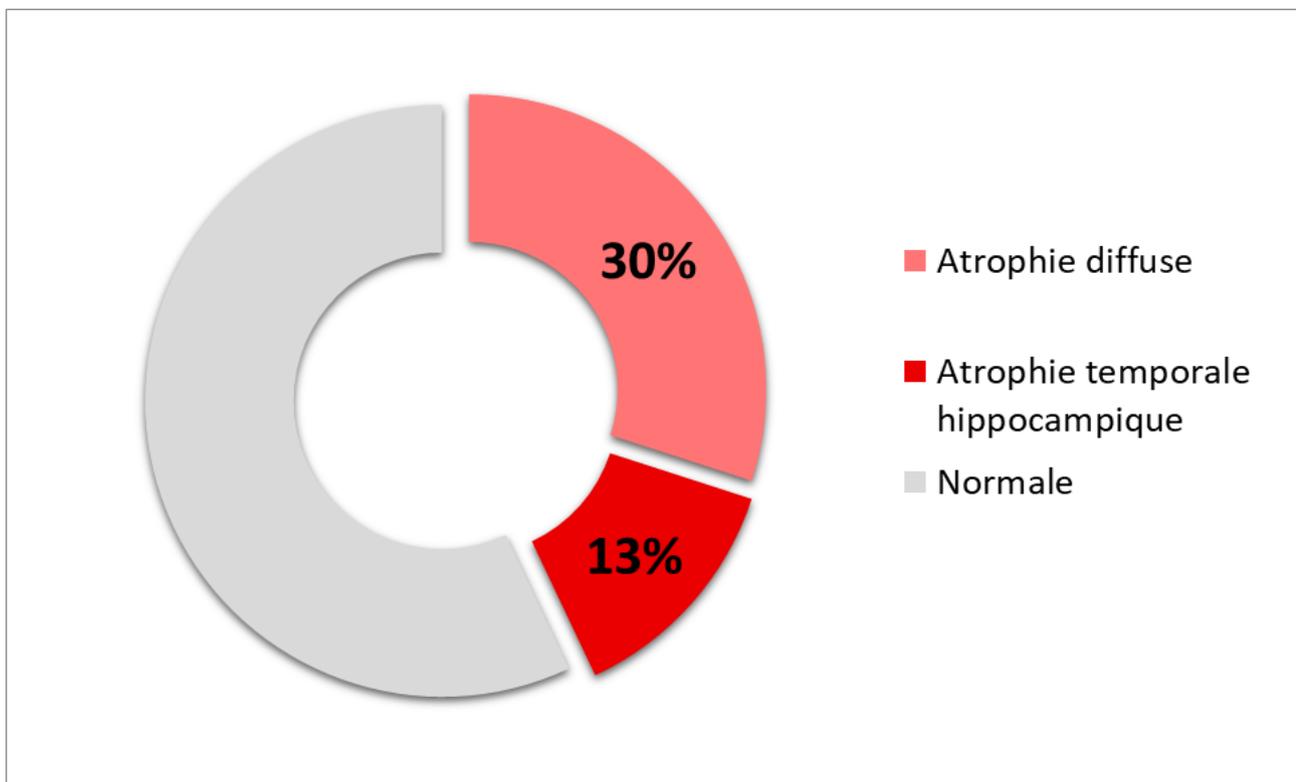
Graphique 6: Retentissement de la maladie d'Alzheimer sur la vie quotidienne de nos malades

III. PARACLINIQUE :

A. Radiologie:

L'examen radiologique a été basé sur l'IRM cérébrale, qui a été réalisée chez tous nos patients.

9 patients avaient une atrophie cérébrale diffuse, tandis que 4 d'autres malades présentaient une atrophie hippocampique.



Graphique 7: Résultats d'imagerie cérébrale

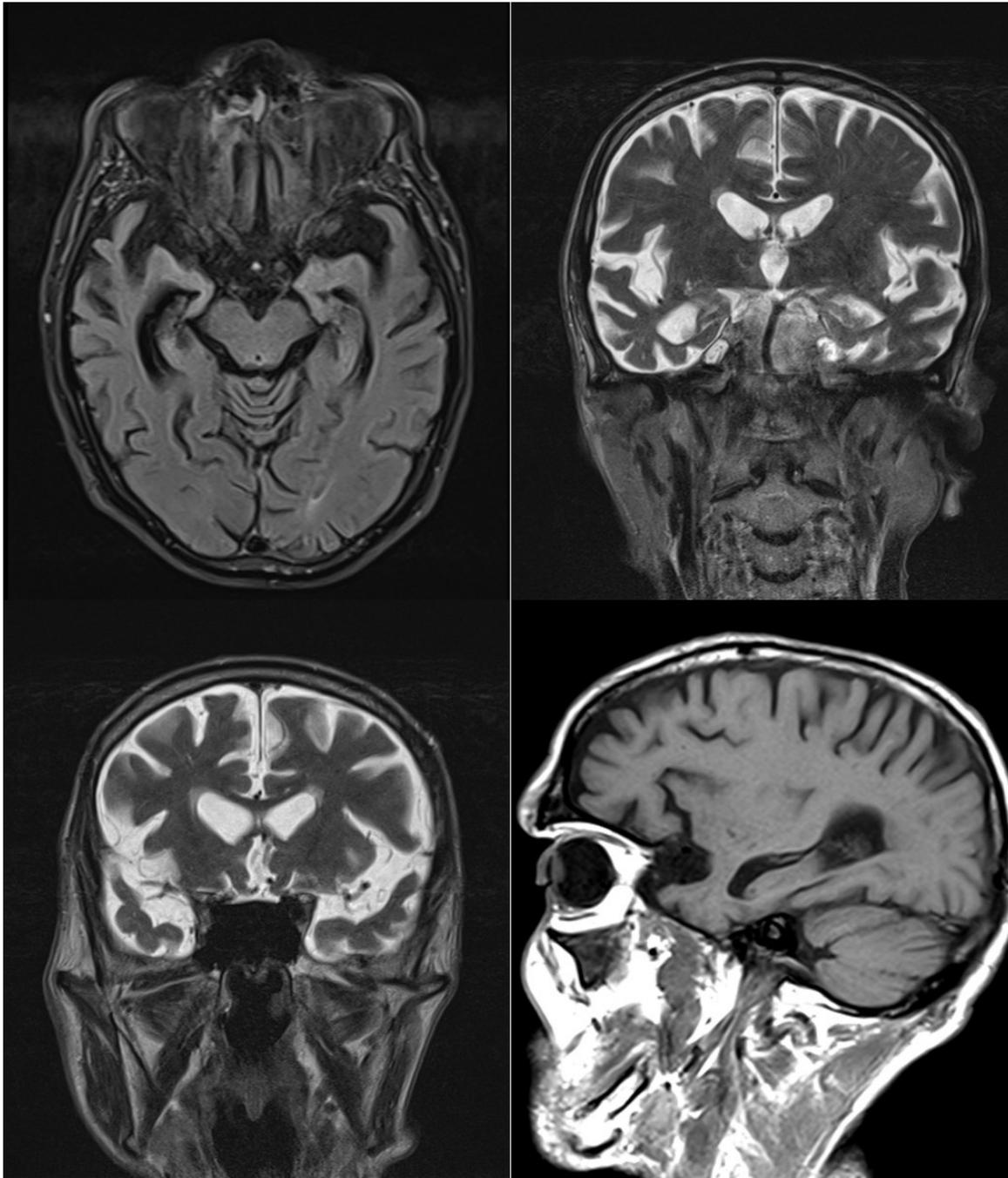
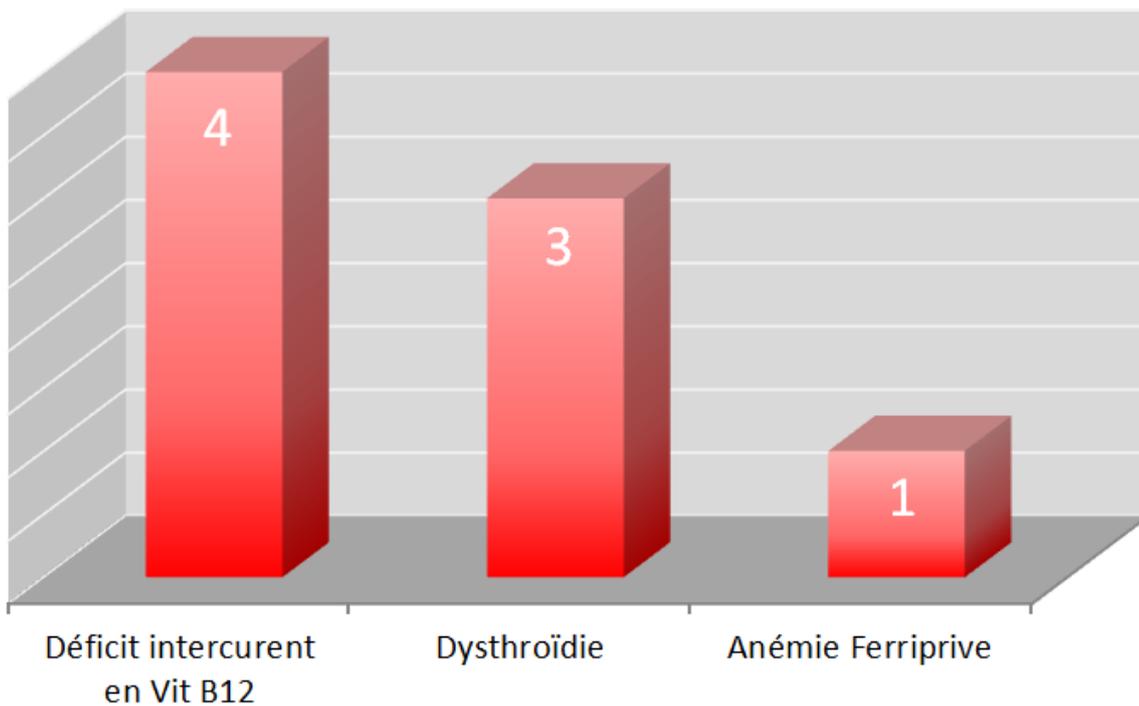


Figure 13: Séquences d'IRM cérébrale en coupes frontale, sagittale et axiale, chez un de nos patients, montrant une atrophie à prédominance temporelle.

B. Biologie:

Lors des explorations biologiques, une carence en vitamine B12 a été décelée chez 4 de nos malades, 3 d'autres malades présentaient des problèmes de dysthyroïdie et un patient avait une anémie ferriprive.



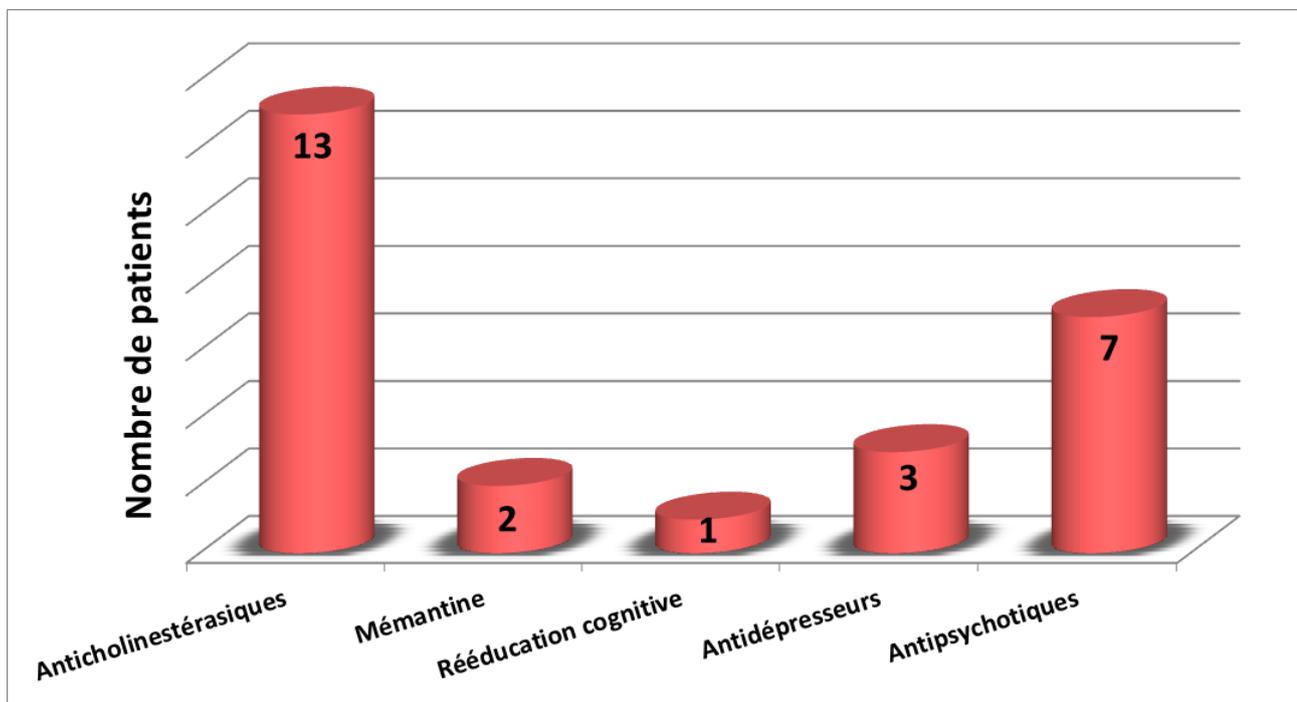
Graphique 8: Pathologies intercurrentes par patient

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Sur le plan thérapeutique :

Presque la moitié des patients étaient sous traitement anti-cholinestérasique, alors que 7 malades de notre série soit 23% avaient besoin d'antipsychotiques.

Un de nos patients a bien répondu à la rééducation cognitive.



Graphique 9: Répartition des patients en fonction du type du traitement symptomatique utilisé.

DISCUSSION

C'est une étude transversale descriptive dans laquelle nous rapportons les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de trente patients vus en consultation pour maladie d'Alzheimer au CHU HASSAN II de Fès. Et nous comparons ainsi nos résultats à ceux de la littérature.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIE :

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 72,13 ans pour une tranche d'âge entre 65 et 85 ans ; ce qui est comparable à plusieurs séries de littérature (cf. Tableau 3). Ceci peut être expliqué par l'augmentation de l'espérance de vie moyenne qui suit la tendance universelle. L'âge reste le facteur de risque le plus évoqué dans les études épidémiologiques. En effet le phénomène de « vieillissement de la population » que connaissent beaucoup de pays, conduit à l'apparition d'un ensemble de pathologies propres aux sujets âgés, parmi lesquels l'augmentation importante du nombre de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer.

Les femmes étaient plus nombreuses que les hommes (60%), ce qui rejoint la plupart des études européennes et asiatiques où il y a une prédominance féminine [34].

Tableau 3: Concordance de l'âge et du sexe avec les autres séries de littérature.

Auteurs	Nombre de patients	Age moyen	Nombre de femmes %
Notre série	30	72,13	60
Stratford et al. 2003 [35]	577	72,9 +/-9.35	60.8
Schramm et al. 2002 [36]	123	69 +/-11	64
Luce et al. 2001 [37]	100	68.9 (44-87)	56
Van Hout et al. 2001 [38]	150	74 +/-8	58
Cattel et al. 2000 [39]	140	73.9	59,1
Kua et al. 1997 [40]	72	M : 72.9 +/-5.4 F : 73.7 +/-4.9	61,5

Un grand nombre de facteurs ont été associés à un risque accru de MA, mais parmi ceux-ci, les maladies cérébro-vasculaires et ses antécédents, y compris l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme et l'obésité, sont les plus régulièrement rapportés [41, 42, 43]. Dans notre étude, plus d'un tiers des patients présentaient une HTA et 20% d'entre eux sont suivis pour diabète.

Des études épidémiologiques ont porté sur un grand nombre de facteurs de risque et de prévention de la démence et des troubles cognitifs. L'étude FINGER est une étude finlandaise étalée sur 2 ans auprès de 1260 participants âgés entre 60 et 77 ans [5] ; elle représente la première grande étude multidimensionnelle au monde sur

les interventions axées sur le mode de vie et les facteurs de risque vasculaires afin de prévenir les troubles cognitifs et l'invalidité [5] ; elle rapporte qu'au moins le 1/3 de la maladie d'Alzheimer est lié à des facteurs de risque qui peuvent être modifiés. Dans les pays à faible revenu, la prévention reste la chose la plus importante à faire. Parmi les autres FDR de démence et par conséquent d'Alzheimer, il y a les antécédents familiaux; c'est rapporté que la présence d'une démence chez un parent multiplierait par deux ou quatre le risque de démence[44]. Une démence familiale a été retrouvée chez 5 de nos patients. Les antécédents de traumatismes crâniens pourraient également accroître le risque de MA. C'était le cas pour un de nos malades. Des méta-analyses ont démontré que le risque de démence est plus élevé chez les hommes (mais pas les femmes) ayant des antécédents de lésion cérébrale traumatique[45]. En post-mortem, des études expérimentales ont révélé qu'après une lésion du cerveau humain, à la fois le dépôt A β [46] et la tauopathie augmentent, même chez les patients plus jeunes[47].

Cependant, les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer sont principalement liés à l'âge et aux facteurs génétiques qui restent des FDR non modifiables.

Le gène de l'apolipoprotéine E epsilon 4 (APOE ϵ 4) situé sur le chromosome 19 est le facteur de risque génétique le plus important pour la maladie d'Alzheimer. Les sujets porteurs de deux allèles E4 ont sept fois plus de risque de développer la MA que ceux porteurs d'allèles E3 [48]. Il convient également de rappeler que l'allèle APO E4 joue un rôle important dans le déterminisme de l'hypercholestérolémie et des lésions athéromateuses. Dans ce cas, il est considéré comme un facteur étiologique commun entre la pathologie vasculaire et la MA.

Il faut noter que les mutations du gène de la protéine tau sont responsables de «taupathies», telles que la dégénérescence cortico-basale et certaines formes de DFT, mais ne sont jamais responsables de MA [6].

En revanche un exercice mental continu aide à prévenir le déclin cognitif ; il a été souligné que l'augmentation du niveau d'études et l'activité professionnelle demeurent un facteur de protection potentiel contre le risque de développer une démence [49] ; ainsi qu'une bonne hygiène de vie comprenant une activité physique régulière, un régime alimentaire équilibré et la réduction du stress, s'avère constituer un facteur protecteur contre la maladie [50].

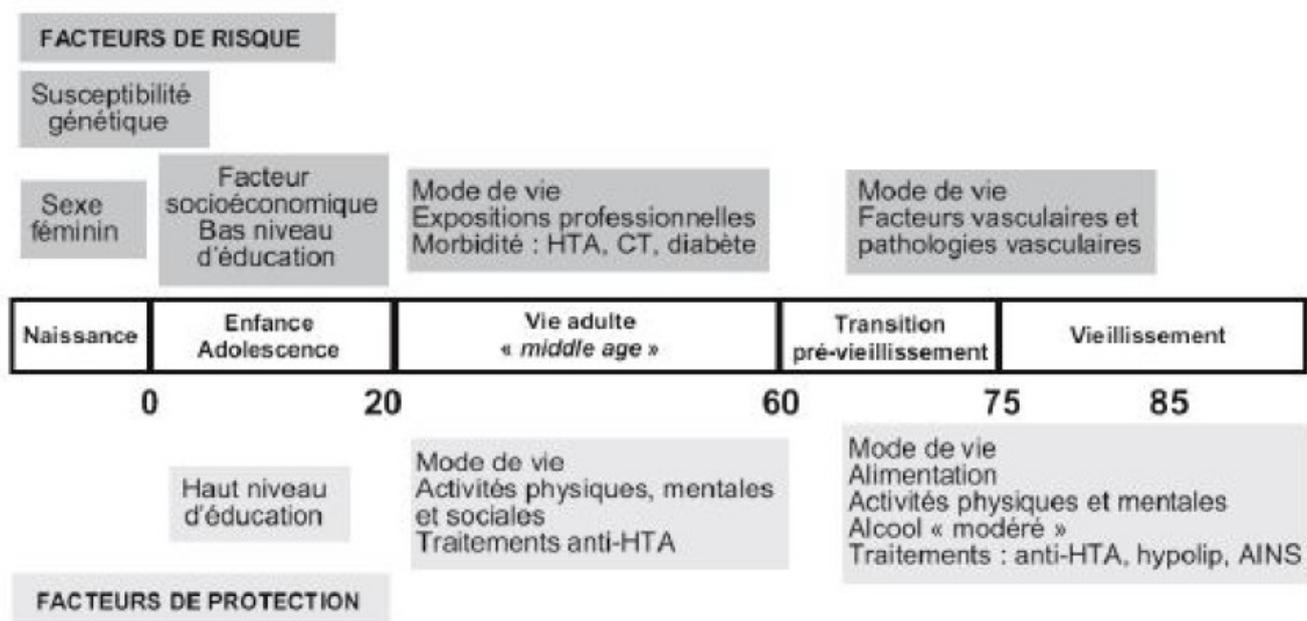


Figure 14: schéma de facteurs de risque et de facteurs protecteurs proposé pour la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge [51].

(CT : cholestérol total ; hypolip : hypolipidémiant ; anti-HTA : antihypertenseurs ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien).

II. CLINIQUE :

Selon la définition de la NINCDS-ADRDA, le tableau clinique typique de MA associe un déficit de la mémoire épisodique d'installation progressive à l'atteinte d'au moins un autre domaine cognitif et à de possibles symptômes neuropsychiatriques, entraînant une répercussion dans la vie sociale et l'autonomie de la vie quotidienne. Les critères de la NINCDS-ADRDA proposent également la réalisation d'examens de neuro-imagerie (scanner ou IRM cérébrale) afin d'exclure d'autres causes de syndrome démentiel, telles des lésions vasculaires, tumorales, infectieuses, ou encore inflammatoires [6].

En se référant aux critères de la NINCDS-ADRDA, le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer a été basé sur une anamnèse détaillée recueillie à partir du patient et/ou de l'un des membres de sa famille, un examen clinique complet (neurologique, somatique et cardio-vasculaire), une imagerie cérébrale, et des explorations biologiques chez tous les patients. Nous nous étions aidés également par l'échelle de MoCA, à chaque fois que le niveau d'instruction et l'état cognitif des malades le permettaient. Par ailleurs, la majorité des patients étaient analphabètes, d'autres présentaient une détérioration cognitive majeure et des troubles du comportement importants, chez qui le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer n'a pas pu être établi que par l'interrogatoire réalisé avec l'aidant et les examens paracliniques.

1. Trouble de mémoire:

Le déficit de la mémoire épisodique caractérise les premiers signes de la MA, ce qui est expliqué par l'atteinte initiale des formations hippocampiques et

parahippocampiques par les dégénérescences neuro-fibrillaires[6]. Il constitue ainsi le symptôme principal dans la forme typique de la maladie [6]. Il est considéré comme le meilleur marqueur de la MA débutante.

Il constituait le tableau clinique initial chez tous nos patients. Tandis que la majorité des malades soit 60% se présentaient déjà avec d'autres signes de démence modérée, y compris l'agitation et l'agressivité, avec une perte d'autonomie marquée motivant la famille à amener le malade en consultation ; Et 18% d'entre eux avaient une démence sévère avec une détérioration intellectuelle importante rendant ainsi la communication quasi impossible.

2. Troubles du langage:

Les troubles du langage dans la MA se caractérisent par une hétérogénéité très importante. Chercheurs et praticiens s'accordent sur le fait que les troubles du langage peuvent apparaître soit très précocement lors de l'évolution de la maladie constituant par la même un mode d'entrée [52], soit très tardivement au cours de son évolution [53, 54, 55]. Ils concernent environ un tiers des cas au début et la quasi-totalité des malades au stade de démence sévère, leur fréquence et leur sévérité s'accroissent avec l'évolution. Ils toucheraient principalement la production de la parole tandis que l'écrit et la compréhension seraient altérés plus tardivement dans le processus démentiel [56]. Au stade précoce de la maladie, des stratégies de compensation peuvent être mises en place pour pallier au manque du mot, comme les paraphrasies ou l'utilisation de mots génériques ; mais au fur et à mesure que la maladie évolue, les troubles phasiques s'aggravent, le discours devient de plus en

plus appauvri sur le plan qualitatif et quantitatif, ce qui entraîne des difficultés de compréhension et par conséquent de communication.

Dans notre série, ils étaient dominés par l'aphasie anomique ; ceci peut être expliqué par le fait que la majeure partie des malades étaient au stade de démence légère à modérée.

3. L'apraxie et l'agnosie :

Les troubles praxiques surviennent généralement après les troubles mnésiques et du langage. Ils correspondent aux troubles de la réalisation des gestes. Au début de la maladie, ils peuvent ne pas apparaître qu'au changement de la qualité de l'écriture ou du dessin, puis ils intéressent des activités plus complexes. A un stade avancé, les patients trouvent des difficultés même pour les tâches les plus simples ; ce qui peut avoir des répercussions graves sur la qualité de vie et l'autonomie de la personne rendant nécessaire l'intervention d'une tierce personne.

L'agnosie peut se définir comme « un trouble de la reconnaissance des objets, des personnes ou des lieux, inexplicable par un déficit sensoriel et traduisant un déficit intellectuel » [57]. Plus tardivement dans la maladie, on retrouve deux types d'agnosies bien particulières :

✚ La non-reconnaissance des visages, ou « prosopagnosie », qu'on impute souvent par erreur à un trouble de la mémoire. Beaucoup de personnes malades compensent par la voix.

✚ La non-reconnaissance de la maladie, ou « anosognosie ». Les troubles ne sont pas perçus par la personne. Cette agnosie est parfois confondue avec le déni, qui est un mécanisme de défense psychologique.

4. Troubles des fonctions exécutives :

Les fonctions exécutives incluent un ensemble d'habiletés cognitives nécessaires à la planification, l'initiation, l'organisation et le contrôle de comportements complexes [58]. Ce sont des capacités cognitives de haut niveau impliquant le jugement, le raisonnement, la capacité à prendre des décisions et les conduites sociales [59]. L'altération de ces fonctions chez les patients Alzheimer a été rapportée dans plusieurs études, même au stade précoce de la maladie [60, 61, 62].

Dans notre étude, des comportements passifs, classiques au début de la maladie, ont été signalés chez nos patients, distincts de ceux existant dans la dépression, en particulier les troubles de l'attention, la perte d'initiative et la réduction d'activité. Par ailleurs, la plupart des troubles dysexécutifs étaient plus marqués chez les patients dont la durée d'évolution de la maladie est plus longue. Ce qui rejoint les données de la littérature, il a été rapporté qu'en cas de MA, la pathologie du lobe frontal est généralement plus corrélée à la sévérité de la démence que la pathologie corticale hippocampique ou temporale [63, 64] ; ainsi que l'atteinte des fonctions cognitives est corrélée au statut fonctionnel de la MA [65].

5. Troubles comportementaux et psychiques:

L'International Psychogeriatric Association (IPA) a proposé une dénomination de symptômes psychologiques et comportementaux des démences qui regroupent les troubles de la perception, du contenu des pensées, de l'humeur ou du comportement, fréquemment observés chez les patients déments [66]. Ces symptômes ont un retentissement majeur sur les activités de la vie quotidienne, et les malades sont de plus en plus dépendants de leur famille.

Dans notre série, les troubles du comportement les plus fréquemment observés étaient l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété, l'agitation, la perte d'hygiène et l'incontinence sphinctérienne. Il faut noter que l'altération des rythmes de sommeil est classique, elle a tendance à s'aggraver parallèlement au déficit cognitif. C'était observé chez la moitié de nos malades.

Les troubles de l'humeur sont fréquents dans la maladie d'Alzheimer ; y compris l'humeur dépressive qui est habituellement associée de manière significative à une gamme de symptômes dépressifs : culpabilité, suicide, insomnie, perte d'intérêt, inquiétude, anxiété, perte d'énergie, perte de libido, perte de poids et hypochondrie. Le syndrome dépressif était présent chez plus d'un quart de nos patients.

Il a été signalé que les hallucinations et les idées délirantes non spécifiques s'observeraient dans 20 à 50 % des cas. Elles étaient présentes chez presque un tiers de nos malades.

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

Les groupes de travail du National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) ont publié en 2011 de nouveaux critères de diagnostic de la MA adapté tout autant au stade de démence qu'au stade de MCI de la MA en incluant les nouveaux marqueurs biologiques/ physiopathologiques [20, 67]. Ils sont considérés comme des critères de recherche, leur validité et leur application pratique restent un sujet de débat [68]. Une des limites principales quant à leur utilisation est l'absence de standardisation internationale des normes des biomarqueurs aux différents stades de la maladie. De plus, les différents groupes d'experts mettent au même niveau d'intérêt les biomarqueurs du LCR et l'IRM. Alors qu'il est clair que cette

dernière est demandée chez presque tous les patients, il reste à définir l'intérêt additionnel de la ponction lombaire dans la démarche diagnostique [68].

De toute façon, dans notre contexte, ces critères ne sont pas encore applicables dans notre pratique clinique.

A. IMAGERIE MORPHOLOGIQUE:

L'imagerie morphologique a surtout un intérêt dans le diagnostic différentiel, afin d'exclure d'autres pathologies et pour visualiser l'atrophie cérébrale à l'imagerie, notamment l'atrophie hippocampique. Cette dernière était présente chez 4 de nos malades, alors que le 1/3 d'entre eux, présentait une atrophie cérébrale diffuse.

Dans notre étude, l'imagerie a été basée sur l'IRM cérébrale avec des séquences T1, T2*, T2 et FLAIR et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe.

B. BIOLOGIE :

Après revue de la littérature concernant les comorbidités fréquentes du sujet âgé comportant un risque de démence, l'Académie américaine de neurologie a retenu la nécessité d'écarter par examens appropriés trois diagnostics principaux : la dépression, la carence en vitamine B12 et l'hypothyroïdie [69].

Le bilan biologique habituel consiste en une NFS, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, CRP, fonctions rénale et hépatique, dosage de TSH, vitamine B12, folates, sérologies syphilitique, VIH et hépatites B et C. Ce qui était prescrit chez presque tous nos patients.

L'étude du LCRest particulièrement recommandée en cas de suspicion d'autres pathologies avec une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive. Le dosage dans le LCR des protéines Tau totales, Tau phosphorylées et A β 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes. Elle n'a pas pu être réalisée chez nos malades.

C. IMAGERIE FONCTIONNELLE :

Elle n'a pas été réalisée chez nos patients. L'imagerie par tomographie d'émission monophotonique TEMP, voire une imagerie par tomographie à émission de positrons TEP, peuvent être demandées en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale. Mais leur sensibilité et leur spécificité pour le diagnostic de l'Alzheimer restent à optimiser [70].

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Jusqu'à présent, il n'y a aucun moyen thérapeutique de guérir la maladie d'Alzheimer ou d'arrêter sa progression. Mais il existe quand même de nombreuses approches, dans le but de gérer symptomatiquement les troubles cognitifs et comportementaux des malades, de préserver au maximum leur autonomie et d'améliorer leur qualité de vie.

Il existe actuellement deux types de médicaments spécifiques à but symptomatique :

✚ Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (le donépézil, la rivastigmine et la galantamine), empêchant une enzyme appelée acétylcholinestérase de dégrader l'acétylcholine, ce qui contribue à restaurer ou améliorer la transmission

cholinergique entre les cellules nerveuses. L'acétylcholine joue un rôle clé dans la mémoire et l'apprentissage ; donc ce médicament à un effet bénéfique sur la stimulation des fonctions cognitives, voire comportementales, des patients Alzheimer.

✚ L'autre type de médicament est un antagoniste des récepteurs du glutamate (NMDA), (la mémantine). Il tente de bloquer les effets du glutamate, qui est libéré en quantités excessives dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et endommage les cellules cérébrales. Il joue un rôle important dans le traitement de l'information.

Les deux types de médicaments interviennent donc sur les conséquences de la perte neuronale et non pas sur le mécanisme étiopathologique de la maladie.

Les essais cliniques ont démontré l'intérêt des anti-cholinestérasiques dans les démences Alzheimer légère à modérée, tandis que la mémantine est surtout indiquée dans les formes modérées à sévères.

Les autres traitements visent à contrôler les troubles du comportement en particulier l'agitation (benzodiazépines), l'agressivité, les troubles du sommeil (mélatonine...), ainsi que la prise en charge d'une dépression associée (IRS).

Les traitements pharmacologiques peuvent améliorer les capacités cognitives mais ils peuvent également provoquer certains effets indésirables tels que vomissements, diarrhée, céphalées, vertige ou somnolence... [71]. D'où l'intérêt de penser aux traitements non médicamenteux.

Les thérapies non pharmacologiques visent également à ralentir les déclin cognitifs en sollicitant les capacités cognitives préservées, le but étant de maintenir le plus longtemps possible l'autonomie de la personne.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont évalué l'efficacité de ces thérapies non pharmacologiques [72]. Une récente méta-analyse a suggéré que l'exercice physique était la meilleure intervention contre le déclin cognitif chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer ou de MCI, tandis que la TCC (thérapie cognitivo-comportementale) était une thérapie optimale pour les symptômes neuropsychiatriques [73].

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La maladie d'Alzheimer est une entité clinico-pathologique caractérisée par des troubles cognitifs progressif, affectant aussi bien le malade que l'entourage familial. Elle représente un grand défi de la médecine actuelle et de celle de demain. La recherche de nouvelles molécules ciblant les mécanismes étiologiques de la maladie est aujourd'hui au premier plan.

Notre étude consiste à décrire, à l'échelle locale, les aspects cliniques et paracliniques ainsi que les modalités de prise en charge de 30 malades Alzheimer vus en consultation de neurologie au CHU HASSAN II de Fès.

Dans notre contexte, le diagnostic est basé essentiellement sur la clinique supportée par l'imagerie. Par ailleurs, dans un avenir rapproché, les marqueurs biologiques du LCR devraient être inclus dans le diagnostic de la MA, à défaut de l'imagerie métabolique.

La prise en charge de la maladie est multidisciplinaire, son objectif principal est avant tout le maintien de la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, en retardant les dysfonctionnements cognitifs progressifs, en limitant les complications, en prenant en charge les facteurs de risques modifiables, en particulier les FDR vasculaires, et en améliorant le recours au système de soins. La mise à la disposition des malades Alzheimer, une consultation mémoire, ou plus spécifiquement, un centre de mémoire, pourrait répondre efficacement aux besoins des malades et leurs aidants afin d'améliorer la prise en charge. Un soutien adéquat des systèmes de santé, social, financier et juridique est nécessaire.

Il existe une nécessité grandissante d'élaboration de plusieurs centres spécialisés dans la prise en charge des démences, notamment la MA, qui seront sans doute de grand intérêt et permettront ainsi de s'organiser, de travailler en réseaux et couvrir toute la population marocaine souffrant de troubles de mémoire et de démence.

RESUME

INTRODUCTION

La démence est devenue actuellement un problème majeur de santé publique dans les pays développés et les pays en voie de développement. L'Organisation Mondiale de la Santé conseille vivement à tous les pays de percevoir la démence comme une priorité de santé publique cruciale et note que la démence « est l'un des plus grands défis sociétaux du 21^{ème} siècle ». La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui détruit progressivement et de façon irréversible l'ensemble des fonctions intellectuelles, et constitue la cause la plus fréquente des syndromes démentiels.

OBJECTIFS

Le but de notre étude est de déterminer les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer dans notre contexte, ainsi que de décrire ses aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et thérapeutiques.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude transversale descriptive auprès des patients vus en consultation pour maladie d'Alzheimer. Nous nous sommes basés sur les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer de l'OMS et NINCDS-ADRDA pour la sélection des patients. L'étude a inclus tous les malades présentant une atteinte progressive de la mémoire épisodique due à la MA, associée à une autre atteinte cognitive +/- troubles du comportement. La collecte des données et l'évaluation clinique et neuropsychologique ont été basées sur un questionnaire détaillé auprès des malades en présence de l'un de leurs proches.

RESULTATS

Il s'agit d'une série locale incluant 30 malades. L'âge moyen des patients était de 72,13 ans, avec des âges extrêmes entre 65 ans et 85 ans. 60% des patients étaient de sexe féminin. Les facteurs de risque étaient dominés par l'hypertension artérielle (37%), le diabète (20%) et la démence familiale (17%). Le déficit de la mémoire épisodique était le motif de consultation principal chez tous nos patients, avec une installation progressive sur une moyenne de 4 ans. Les troubles dysexécutifs étaient présents chez 60% des patients. Les troubles du comportement étaient dominés par l'irritabilité, l'agressivité et l'agitation, ils étaient présents chez la moitié des cas. Les troubles du sommeil ont intéressé également 50% des patients et 60% des patients étaient dépendants de leurs familles. L'imagerie cérébrale, en particulier l'IRM cérébrale, a révélé une atrophie diffuse chez 30% des patients et 13% des patients ont une atrophie temporale hippocampique.

DISCUSSION

Le diagnostic de la MA demeure fondamentalement clinique, Le déficit de la mémoire épisodique constitue le symptôme principal dans la forme typique de la MA et il représente l'un des premiers signes, ce qui était le cas chez tous nos patients. Dans notre étude, les troubles dysexécutifs avaient un retentissement majeur sur les activités de la vie quotidienne, et les malades sont de plus en plus dépendants de leur famille. Les troubles du langage étaient dominés par l'aphasie anomique. Les troubles du comportement les plus fréquemment observés étaient l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété et l'agitation. L'altération des rythmes de sommeil est classique, elle a tendance à s'aggraver parallèlement au déficit cognitif, c'était observée chez la moitié de nos malades. Les examens complémentaires ont un

intérêt dans le diagnostic différentiel et pour visualiser l'atrophie cérébrale à l'imagerie, notamment l'atrophie hippocampique. Le 1/3 de nos patients présente une atrophie cérébrale diffuse. Les moyens thérapeutiques sont limités et restent plutôt symptomatiques, spécialement les anticholinestérasiques. Les autres médicaments visent à contrôler les troubles du comportement en particulier l'agitation et l'agressivité, ainsi que la prise en charge d'une dépression associée.

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est une entité clinico-pathologique incluant un trouble cognitif progressif, impliquant généralement la mémoire, et entraîne une déficience fonctionnelle dans les activités quotidiennes. La MA est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Son diagnostic est principalement clinique. Par ailleurs, dans notre contexte, les marqueurs biologiques du LCR devraient être inclus dans le diagnostic de la MA, à défaut de l'imagerie métabolique. La prise en charge de la MA reste multidisciplinaire, sans oublier l'intérêt de la rééducation neuropsychologique et prise en charge des FDR vasculaires.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Dartigues JF, Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet Neurology* ; ; 8: 1082–1083. 2009.
- 2- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement* ; ; 9:63–75. 2013.
- 3- Alzheimer's Disease International. Policy brief for G8 heads of government: the global impact of dementia 2013–2050. London: Alzheimer's Disease International; 2013.
- 4- Vellas B, Robert Ph, *Traité sur la maladie d'Alzheimer*. DOI 10.1007/978-2-8178-0443-9. Springer-Verlag Paris 2013.
- 5- World Alzheimer Report 2018 The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International, 2018.
- 6- Sarazin M, Hamelin L, Lamari F, Bottlaender M. Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer. *EMC - Neurologie* ; 11(1):1–14. 2013.
- 7- World Health Organization and Alzheimer's Disease International, *Dementia: a public health priority* 2012.
- 8- HAUT-COMMISSARIAT AU PLAN: Enquête nationale sur les personnes âgées au Maroc 2012.
- 9- INSERM. *Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Expertise collective 2007.
- 10- M. Benabdeljlil, F. Boutbibe, M. Rahmani, F. Benbelaid, M. Bennani, S. Aidi, M. EL Alaoui Faris. *Maladie d'Alzheimer et autres démences. Expérience du centre de mémoire de Rabat*. *Rev Neurol*. 2012, 168 : A1–A55.
- 11- INSERM. *Mémoire : Une affaire de plasticité synaptique*. 2019.

- 12- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol .2001 ; (58): 1985–1992.
- 13- Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and earlyAlzheimer'sdisease.ClinNeurolNeurosurg. 2005 Apr;107(3):165–73.
- 14- Dionet E, Frédérico D, Foyatier–Michel N, Dirson S, Cadet L, Thomas–Antérion C. Critères diagnostiquesdes troubles cognitifs légers dans une cohorte de 100 patients. Revue Neurologique 165: 1062–1070.2009.
- 15- Petersen RC, Doody R. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol.; 58(12):1985–92. 2001.
- 16- Dubois B, Agid Y. Plainte mnésique, trouble cognitif léger et maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel.2002.
- 17- Winblad B, K Palmer, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, WahlundLO,et al. Mild cognitive déficience – au – delà des controverses, vers unconsensus: rapport de l' international de travail du Groupe sur doux Déficience cognitive . J Intern Med ; 256: 240–6. 2004.
- 18- DSM–5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ("Diagnostic andStatisticalManual of Mental Disorders"), publié par l'American Psychiatric Association en 2013.
- 19- Hejl A, HoghP,Waldemar G. Potentiallyreversible conditions in 1 000 consecutive memory clinic patients. J NeurolNeurosurgPsychiatry ; ; 58 : 298–301. 2002.
- 20- McKhann GM, Knopman DS. The diagnosis of dementia due to Alzheimer'sdisease: recommendationsfrom the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for

- Alzheimer'sdisease. *AlzheimersDement* ; 7(3):263–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. 2011.
- 21– Verret L. Diagnostics différentiels des troubles cognitifs. Conférence présentée dans le cadre du Réseau Aide–Mémoire (RAM) 2018.
- 22– Brain Bus Instituts des neurosciences des universités et écoles polytechniques suisses ; Life Science Communication. 2010.
- 23– Delacourte A, David JP. The Biochemicalpathway of neurofibrillarydegeneration in aging and Alzheimer'sdisease. *Neurology* 52(6):1158–65, 1999.
- 24– Ballard C. Criteria in the diagnosis of dementia. In: Burns A, O'Brien J, Ames D, editors. *Dementia*. London: Hodder; p. 24–37. 2005.
- 25– Arriagada PV, Growdon JH, Hedley–Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillarytangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer'sdisease. *Neurology* 42(3 Pt 1):631–9 ,1992.
- 26– Guy M McKhann et al., « The diagnosis of dementia due to Alzheimer'sdisease: recommendationsfrom the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer'sdisease ». *Alzheimer's&Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7, no. 3 : 263–269. 2011.
- 27– Sisodia SS, St George–Hyslop PH. Gamma–Secretase, Notch, Abeta and Alzheimer'sdisease:where do the presenilins fit in? *Nat RevNeurosci* 3(4):281–90, 2002.
- 28– Thal D, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases ofAbeta–deposition in the humanbrain and its relevance for the development of AD. *Neurology* ; 58:1791–800. 2002.

- 29- Villemagne VL, Pike KE, Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69(1):181-92, 2011.
- 30- Delacourte A, Campion D, Davous P. *Maladie d'Alzheimer*. EMC, Neurologie 17-056-A-15, Elsevier Masson. 2007.
- 31- Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature* ; 461(7266):916-22. 2009.
- 32- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. *Lancet Neurol* ; 9 (1) :119-28. 2010.
- 33- Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med* ; 8:89. 2010.
- 34- Zekry D et al. Mixed dementia epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 50:1431-8. 2002.
- 35- Stratford JA, Lo Giudice D, Flicker L. A memory clinic at a geriatric hospital: a report on 577 patients assessed with the CAMDEX over 9 years. *Aust N Z J Psychiatry* ; 37(3):319-26. 2003.
- 36- Schramm U, Berger G, Muller R. Psychometric properties of clock drawing test and MMSE or short performance test (SPT) in dementia screening in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 17:254-260. 2002.
- 37- Luce A, McKeith I, Swann A, Daniel S, O'Brien J. How do memory clinics compare with traditional old age psychiatry services? *International Journal of Geriatric Psychiatry* ; 16:837-845. 2001.
- 38- Van Hout H, Teunisse S, Derix M, Poels P, Kuin Y, Vernooij-Dassen M, et al. CAMDEX, can it be more efficient? Observational study on the contribution of

- four screening measures to the diagnosis of dementia by a memory clinic team. *Int J Geriatr Psychiatry* ; 16(1):64–9. 2001.
- 39– Cattel C, Gambassi G, Sgadari A, Zuccala G, Carbonin P, Bernabei R. Correlates of delayed referral for the diagnosis of dementia in an outpatient population. *Journal of Gerontology* ; 55A:M98–M102. 2000.
- 40– Kua EH, Tan SL, Lee KS, Ko SM and Tan CH. The NUH Memory Clinic. *Singapore Medical Journal* ; 38:112–115. 1997.
- 41– Barba R, Martínez–Espinosa S, Rodríguez–García E, Pondal M, Vivancos J. Poststroke dementia : clinical features and risk factors. *Del Ser T Stroke* ; 31(7):1494–501. 2000.
- 42– Rastas S, Pirttilä T, Mattila K. Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years: prospective population–based study. *Sulkava R Neurobiol Aging* ; 31(1):1–7. 2010.
- 43– Reitz C, Bos MJ, Hofman A. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Breteler MM Stroke* ; 39(1):36–41. 2008.
- 44– L.J. Launer, K. Andersen, M.E. Dewey, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. 52 : 78 ; DOI 10.1212/WNL.52.1.78. *Neurology* 1999.
- 45– Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on ; a partial replication ; 74(7):857–62. *A J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003.
- 46– Hartman RE, Laurer H, Longhi L, Apolipoprotein E4 influences amyloid deposition but not cell loss after traumatic brain injury in a mouse model of Alzheimer's disease ; 22(23):10083–7. *J Neurosci* 2002.

- 47- Smith C, Graham DI, Murray LS, Nicoll JA, Tau immunohistochemistry in acute brain injury ; 29(5):496-502. *NeuropatholApplNeurobiol* 2003.
- 48- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease ; 377:1019-31. *Lancet* 2011.
- 49- Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. 36(04): 441-54. *Psychologicalmedicine* 2006.
- 50- Luchsinger J.A, Mayeux, R. Dietary factor and Alzheimer's disease ; 3, 579-597. *Lancet Neurology* 2004.
- 51- Fratiglioni L, Paillard Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia ; 3 : 343-353. *Lancet Neurol* 2004.
- 52- F., Boller, G., Dalla Barba, P., Marcie, & L., Traykov, La neuropsychologie de la maladie d'Alzheimer et autres démences. In M. I. Botez (Ed.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement* (Vol. 682). Montréal: Les presses de L'Université de Montréal, Masson, 1996.
- 53- J. L., Cummings, D. F., Benson, M., Hill, & S. Read, Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 35, 394-397, 1985.
- 54- K., Faber-Langendoen, K., Morris, J. W., Knesevich, Aphasia in senile dementia of the Alzheimer's type. *Annals of neurology*, 23, 365-370, 1988.
- 55- O. A., Selnes, K., Carson, B., Rovner, & M. D., Gordon, Language dysfunction in early- and late-onset possible Alzheimer's disease. *Neurology*, 38, 1053-1056, 1988.

- 56- Barkat-Defradas M, Sophie M, Rico-Duarte L, Brouillet D. Les troubles du langage dans la maladie d'Alzheimer ; 27^{ème} journée d'études sur la Parole ; Avignon, France 2008.
- 57- Blouin M, Bergeron C et al. Dictionnaire de la réadaptation, tome 1 : termes techniques d'évaluation, 130 p., p. 37 ; Les Publications du Québec 1995.
- 58- ROYALL et al. Executive Control Function: A Review of Its Promise and Challenges for ClinicalResearch ; 14:377-405. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2002.
- 59- Tranel D, Anderson SW, Benton A. Development of the concept of 'executivefunctioning' and its relation to the frontal lobes. Handbook of Neuropsychology ; pp. 125-148. Elsevier 1994.
- 60- Bhutani, G.E., Montaldi, D., Brooks, D.N., and Mcculloch. J. A neuropsychological investigation into frontal lobe involvement in dementia of the Alzheimer type. 6: 211-224 ; Neuropsychology 1992.
- 61- Brugger, P., Monsch, A.U., Salmon, D.P., Butters, N. Randomnumbergeneration in dementia of the Alzheimer type: A test of frontal executivefunctions. Neuropsychologia, 34: 97-103, 1996.
- 62- Spieler, D.H., Balota, D.A., Faust, M.E. Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. Journal of Experimental Psychology, 22: 461-479, 1996.
- 63- Royall DR, Palmer R, Mulroy A, et al. Pathological determinants of clinical dementia in Alzheimer's disease ; 28:143-162. Exp Aging Res 2002.
- 64- Neary D, Snowden JS, Mann DMA, et al: Alzheimer's disease: a correlativestudy ; 49:229-237. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986.

- 65- Binetti G, Magni E, Cappa SF, et al: Executivedysfunction in earlyAlzheimer'sdisease ; 60:91–93. J NeurolNeurosurgPsychiatry 1996.
- 66- Belin, C., Ergis, A.M., Moreaud, O. Actualités sur les Démences : Aspects Cliniques et Neuropsychologiques. Solal, Marseille 2008.
- 67- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer'sdisease: recommendationsfrom the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer'sdisease ; 7:270–9. AlzheimersDement 2011.
- 68- Sarazin M, Cruz de Souza L, Dubois B, mise au point : Maladie d'Alzheimer: nouveaux critères de diagnostic clinique. La Lettre du Neurologue 2012.
- 69- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidencebasedreview). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1143–53. 2001.
- 70- Baron JC. Démences et troubles de la mémoire d'origine dégénérative. Apport de l'imagerie fonctionnelle ; 154: 122–130. RevNeurol 1998.
- 71- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR. Efficacy of a medicalfood in mildAlzheimer'sdisease: A randomized, controlled trial ; 6(1):1–10.e1. AlzheimersDement 2010.
- 72- Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer'sdisease: a pilot randomizedcontrolledstudy ; 72(3):190–6. ArqNeuropsiquiatr. 2014.
- 73- Jing–hong L, Yong X, Lu L.Comparison of multiple interventions for olderadultswith Alzheimer disease or mild cognitive impairment. A Prisma–compliant network meta–analysis ; 97 (20): e10744. Médecine 2018.

QUESTIONNAIRE

DEMENCE

Date de consultation :

Nom et prénom :

IP :

Date et lieu de naissance :

Téléphone :

Adresse :

Médecin référant :

Niveau socio-professionnel et éducatif :

ANTECEDENTS:

Médicaux:

- FDR CV:
- AVC/AIT : oui non
- Parkinson : oui non
- Dépression : oui non
- Traumatisme crânien : oui non
- Notion de syphilis positive ou chancre syphilitique : oui non
- Notion de rapport sexuel non protégé : oui non

Chirurgicaux :

Toxiques :

Familiaux : Démence : oui non

CIRCONSTANCES D'APPARITION:

- Anosognosie du patient !
- Motifs de consultation :
 - Troubles mnésiques
 - Troubles du comportement / du caractère
 - Troubles du langage
 - Syndrome confusionnel
 - Syndrome dépressif
 - Baisse du rendement intellectuel et social.
- Mode d'installation: Aigu subaigu rapidement progressif
progressif
- Facteur déclenchant ?

SYNDROME DEMENTIEL:

- Troubles des fonctions cognitives :
 - Mémoire (amnésie) :
 - Mémoire épisodique (président ?) / sémantique (capitale ?)
 - Mémoire antérograde (liste de mot) / rétrograde (souvenirs)
 - Langage (aphasie) :
 - Dénomination d'objet / ordre simple (attrapez ma main)
 - Troubles de l'élocution : aphasie de Wernicke, manque de mot...
 - Praxies (apraxie) :
 - Apraxie idéo-motrice : geste sans objet (salut militaire)

- Apraxie idéatoire : geste avec objet (faire un nœud, tourner la clé)
- Apraxie constructive : relations spatiales (dessiner un cube)
- Gnosies :
 - Anosognosie ++ / Prosopagnosie (non reconnaissance des visages)
 - Agnosie visuelle: non reconnaissance d'un objet
- Troubles exécutifs :
 - Calcul
 - Jugement (raconter une histoire absurde : pas de critique)
- Orientation : désorientation spatiale / temporelle
- Troubles associés :
 - Troubles du comportement : agitation / apathie / irritabilité / anxiété
 - Troubles de l'humeur : dépression
 - Troubles du sommeil
 - Idées délirantes
 - Troubles sphinctériens
- Signes négatifs : Eliminer une confusion = pas de troubles de la vigilance +++

Retentissement sur la vie quotidienne:

Minime Modéré Important

Niveau d'autonomie:

EXAMEN PHYSIQUE

Examen neurologique complet

- Normal si Alzheimer
- Syndrome extra-pyramidal(Maladie de Parkinson/Lewy)

Comorbidités :

Déficit sensoriel :

BIOLOGIE :

NFS :

CRP :

Ionogramme :

Urée

créatinine

Bilan thyroïdien :

Bilan hépatique :

Sérologies :

TPHA/VDRL

HIV

HVB

HVC

Dosage de vitamine B12 :

Folates :

Etude du LCR :

Autres :

RADIOLOGIE :

- Scanner cérébral :.....
- IRM cérébrale :.....

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE:

TRAITEMNT: