

Maladie d'Alzheimer (63b)

Docteur Olivier MOREAUD

Octobre 2004

Objectifs :

- Connaître les principes du diagnostic et de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.
- Connaître les principaux diagnostics différentiels : démence fronto-temporale, démence à corps de Lewy, démence vasculaire, hydrocéphalie chronique à pression normale.

Pré-requis :

- Sémiologie neuropsychologique et comportementale : syndrome frontal, mémoire et amnésie, aphasie, apraxie, agnosie, syndrome confusionnel.
- Sémiologie psychiatrique : syndrome dépressif.

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences chez le sujet âgé. Le diagnostic repose sur des données cliniques (troubles de la mémoire associés à un ou plusieurs autres troubles cognitifs, retentissant sur l'autonomie) et sur l'exclusion d'autres diagnostics par des examens complémentaires simples (biologie sanguine, imagerie cérébrale). Il n'y a pas de traitement curatif et l'évolution se fait inéluctablement vers l'aggravation ; une prise en charge adaptée (médicale et sociale) permet de maintenir une qualité de vie acceptable pour le malade et son aidant, et d'éviter la survenue de troubles psycho-comportementaux.

Au début de la maladie, le diagnostic différentiel se pose surtout avec le vieillissement normal et la dépression. D'autres pathologies, neurodégénératives (démences fronto-temporales, démences à corps de Lewy) ou non (démence vasculaire), sont aussi à considérer. Leur présentation clinique, leur évolution et leur prise en charge diffèrent. Les démences dites curables (métaboliques, toxiques, hydrocéphalie chronique) sont en fait rares mais à envisager systématiquement.

Mots-clés :

Démence, Alzheimer, Pick, démence frontale, démence fronto-temporale, corps de Lewy, démence vasculaire, hydrocéphalie, neuropsychologie, neurologie comportementale

Références :

- Démences, C. Duyckaerts & F. Pasquier. Doin. 2002.
- Confusion et démences chez le sujet âgé, Collège des Enseignants de Neurologie, 2^e cycle des études médicales, Enseignement de neurologie. Revue Neurologique (pp. 229-247). Masson. 2003.

Liens :

- Site de l'Unité de Neurologie Comportementale et dégénérative de Montpellier, site consacré à la maladie d'Alzheimer : www.alzheimer-montpellier.org
- Site de l'unité INSERM 422 de Lille : <http://www.lille.inserm.fr/u422/>

Exercices :

1. Introduction

- **Cause la plus fréquente de démence** → véritable problème de santé publique (probablement plus de 600 000 malades en France)
- **Définition anatomo-clinique** = syndrome démentiel + lésions cérébrales caractéristiques
- Le diagnostic **pré-mortem** est un diagnostic de **probabilité**.

2. Epidémiologie

- **Incidence** faible avant 65 ans, puis double toutes les tranches de cinq ans d'âge : en France, l'incidence est de 0,24% par an pour la tranche 65-69 ans et passe à 4,29% par an pour la tranche 85-89 ans (données de l'étude PAQUID).
- **Prévalence** 4% après 65 ans ; probablement 30% après 85 ans.
- Il existe des facteurs prédisposants indiscutables à la MA :
 - l'âge
 - les facteurs de risque vasculaire (HTA ++, diabète) et les antécédents d'AVC
 - les antécédents familiaux

Formes familiales à transmission autosomique dominante < 10%	Formes sporadiques > 90% (avec facteurs de susceptibilité familiale)
âge de début précoce	début plus tardif
mutations chromosomiques ponctuelles	gènes de susceptibilité facteurs environnementaux ? vieillessement ?

- D'autres facteurs de risque ont été suggérés, sans qu'aucune preuve certaine n'ait été apportée à ce jour : le sexe féminin, les antécédents de traumatisme crânien, les antécédents de dépression, l'exposition à l'aluminium, un faible niveau d'études
- Il existe peut-être des facteurs protecteurs :
 - haut niveau d'éducation ?
 - consommation modérée d'alcool ?
 - traitements anti-inflammatoires au long cours ?
 - traitements par statines ?
 - facteurs nutritionnels (anti-oxydants) ?

La prise d'oestrogènes après la ménopause, qui avait été considérée comme un facteur protecteur potentiel, s'avère en fait augmenter le risque de MA.

3. Anatomopathologie

- **Aucune lésion n'est spécifique** (elles peuvent être retrouvées dans le vieillissement normal), mais leur intensité et leur répartition topographique sont relativement spécifiques
 - atrophie corticale et perte neuronale
 - plaques séniles (PS)
 - dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF)
- Les **PS** correspondent à l'accumulation extra-cellulaire de **protéine bêta-amyloïde** A4, entourée de prolongements neuronaux dégénérés. Il existe aussi des dépôts amyloïdes dans les petites artéoles leptoméningées et perforantes. La formation d'amyloïde semble avoir un rôle central dans la pathogénie de la MA. La protéine bêta

A4 naît à partir d'un **précurseur** (APP), dont le gène est situé sur le chromosome 21 ; l'APP est un récepteur membranaire présent à la surface de nombreuses cellules (y compris en dehors du système nerveux).

- Les **DNF** sont constituées de l'accumulation intra cytoplasmique de protéines du cytosquelette (protéines Tau et ubiquitine) anormalement phosphorylées, groupées en paires de filaments hélicoïdaux. Elles sont peu spécifiques, apparaîtraient plus tard que les plaques séniles, et précèdent probablement la mort cellulaire.
- **Topographie** des lésions :
 - cortex limbique +++ → troubles mnésiques, modifications thymiques
 - cortex associatifs ++ → troubles instrumentaux
 - structures sous-corticales + (noyau basal de Meynert) → troubles attentionnels et psycho-comportementaux
- La progression des lésions n'est pas aléatoire et aurait une progression inverse de la myélinisation corticale. Six stades successifs pourraient être distingués : I et II (transentorhinaux), III et IV (limbiques), et V et VI (néocorticaux).

4. Physiopathologie

L'élément physiopathologique central semble pour la plupart des auteurs être la **formation des dépôts amyloïdes**. Les anomalies cytosquelettiques seraient postérieures à ceux-ci.

[Schéma : physiopathologie](#)
(O. Moreaud)

5. Les facteurs génétiques

Quatre chromosomes sont à l'heure actuelle impliqués de façon certaine :

- Certains sont le siège de **mutations ponctuelles de gènes**, mutations toujours pathogènes et responsables de **formes familiales à début précoce à transmission autosomique dominante**. Il s'agit des chromosomes 21 (gène de l'APP), 14 (gène de la préséniline 1) et 1 (gène de la préséniline 2). Ces mutations déterminent une modification du métabolisme de l'APP avec une augmentation de la formation de protéine amyloïde.
- Le rôle du chromosome 19 est différent : **l'apolipoprotéine E** est codée par un gène situé sur ce chromosome. Ce gène comprend 3 allèles (Epsilon 2,3, et 4), codant pour 3 isoformes de l'apolipoprotéine E (E2, E3, et E4). La sur-représentation de l'allèle Epsilon 4 est un facteur de risque des formes sporadiques de MA. D'autres gènes de susceptibilité sont recherchés.

6. Aspects cliniques

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer doit être précoce dans le but d'une prise en charge adaptée médicale, cognitive et socio-familiale. Or, le diagnostic de certitude ne pouvant être apporté sans preuve anatomopathologique, on se réfère à des **critères** (NINCDS-ADRDA/Mc Khann et al. 1984, DSM III R et IV, CIM 10) qui débouchent sur un diagnostic probabiliste de MA "probable" ou "possible" dont la spécificité est de l'ordre de 80 à 90%. Ces critères ne font que formaliser **les principes à la base du diagnostic**. Tous ces critères

présupposent la présence d'un **syndrome démentiel**, défini comme une altération globale et chronique du fonctionnement cognitif.

- **Place centrale occupée par les troubles de mémoire**, habituellement les plus précoces, **d'installation insidieuse et progressive**, et se manifestant sous forme **d'oubli des faits récents** dont la fréquence et l'importance dans la vie quotidienne vont finir par alerter la famille (moins souvent le patient).
- Les faits anciens sont relativement mieux préservés au début de la maladie mais seront également affectés progressivement en cours d'évolution.
- **Association à au moins un autre déficit cognitif** concernant notamment les **fonctions instrumentales** (langage+++ , praxies, gnosies), **l'orientation temporo-spatiale, le jugement, le raisonnement et les fonctions exécutives** (= fonctions frontales, capacité de penser abstraitement, de faire des plans, de les exécuter et de les contrôler). Présence fréquente de modifications comportementales et thymiques (apathie ou agitation, anxiété, troubles dépressifs ; plus tardivement hallucinations, idées délirantes).
- **Installation insidieuse et progressive** sans troubles de conscience ou de vigilance (donc à distance d'un syndrome confusionnel) et sans déficit neurologique.
- **Elimination de toute autre cause** à même d'expliquer le syndrome démentiel, autre maladie ou lésion cérébrale, maladie systémique, ou syndrome dépressif grave. Cela conduit outre l'interrogatoire et l'examen clinique à la **réalisation systématique de certains examens** : imagerie cérébrale (**scanner X** ou IRM), **examens biologiques** (NF, VS, ionogramme, TSH), et occasionnellement selon le contexte d'autres explorations (EEG, PL, sérologie HIV, examen tomoscintigraphique, etc..).
- **Retentissement dans la vie quotidienne** avec perte d'autonomie.
- **Age** compris entre 40 et 90 ans.

- Classiquement, la maladie d'Alzheimer dans sa forme typique, comporte une amnésie antérograde et rétrograde, un syndrome aphaso-apraxo-agnosique et une détérioration intellectuelle.
- En pratique, **la gravité des troubles de mémoire étant affirmée, on s'attache à rechercher une perturbation "instrumentale" et notamment un trouble du langage**, deuxième élément séméiologique de la maladie. Schématiquement, au début, le tableau est celui d'une aphasie anomique avec un manque du mot. Puis apparaissent des paraphrasies de plus en plus nombreuses surtout de type sémantique, un discours dyssyntaxique, une compréhension orale perturbée alors que la répétition et la lecture à haute voix sont encore préservées. Ce stade rappelle l'aphasie transcorticale sensorielle. Enfin, l'aggravation progressive conduit à un tableau d'aphasie globale. Les autres perturbations instrumentales fréquentes sont **l'apraxie constructive** et les troubles des opérations visuelles complexes [**troubles visuo-spatiaux, troubles de l'orientation spatiale** dans un environnement familier, **troubles de la reconnaissance** des visages familiers (= prosopagnosie), des personnes, des objets (= agnosie d'objets), de ses déficits (= anosognosie)]. **L'apraxie réflexive** (imitation de positions des mains sans signification) est précoce ; **les praxies gestuelles** sont perturbées plus tardivement.
- En pratique toujours, les troubles de mémoire sont habituellement le symptôme inaugural et longtemps prédominant et même si l'atteinte d'autres secteurs cognitifs n'est pas encore évidente, **la probabilité d'évolution vers une maladie d'Alzheimer avérée est importante devant un trouble massif de la mémoire antérograde installé progressivement** et pour lequel aucune autre étiologie n'est mise en évidence.

Ce trouble de la mémoire se traduit habituellement par une incapacité à apprendre des faits nouveaux et une désorientation temporo-spatiale. Certains auteurs proposent de regrouper tous les patients qui ont une altération du fonctionnement mnésique (par rapport à des sujets de même âge et de même niveau d'éducation) dans un cadre syndromique particulier : le **trouble cognitif léger** ("mild cognitive impairment"), et de considérer qu'il s'agit d'un groupe à risque de développer une MA.

Examen par le praticien

Utilisation du MMSE , mini mental state de Folstein et al., 1975 (version GRECO)
Apporte une aide pour quantifier le syndrome démentiel-score maximum de 30- 20 à 24=démence légère 15à 20=démence modérée <15=démence sévère attention : nécessite avant utilisation une formation à la passation et à l'interprétation

[Document : Mini Mental State Examination \(MMSE\) version consensuelle du GRECO](#)
(Tous droits réservés)

Evaluation de l'autonomie	4 IADL index of activities of daily living
utilisation du téléphone gestion des médicaments utilisation des transports en commun gestion du budget	si difficulté dans une ou plusieurs de ces tâches → augmente la probabilité de la présence d'une démence

Examen Neurologique
- doit être normal au début - dans les formes évoluées, possibilité de signes parkinsoniens discrets, de signes pyramidaux, de crises d'épilepsie ou de myoclonies.

L'évaluation neuropsychologique : réalisée par des psychologues spécialisés en neuropsychologie, elle est indispensable dans les formes de début **pour trancher entre vieillissement normal, état dépressif et détérioration intellectuelle organique**. Les tests utilisés apportent à la fois des données quantitatives standardisées et des profils qualitatifs.
L'imagerie cérébrale morphologique (scanner ou IRM) met habituellement en évidence une atrophie corticale et sous-corticale, diffuse ou prédominant dans les régions postérieures du cerveau; l'atrophie des régions hippocampiques est un signe précoce.

[Photo : IRM](#)

Atrophie : corticale : élargissement des sillons corticaux ; sous-corticale : dilatation ventriculaire (O. Moreaud)

7. Diagnostics différentiels

7.1. Confusion mentale

Cf. chapitre spécifique.

7.2. Dépression

- réaction dépressive **fréquente en début de maladie d'Alzheimer**
- parfois, la dépression peut prendre le masque d'une démence (**pseudo-démence dépressive**) → intérêt du **traitement anti-dépresseur d'épreuve**, en évitant les molécules ayant des effets anticholinergiques

7.3. Vieillesse normale

- le vieillissement normal s'accompagne de modifications anatomiques et pathologiques du cerveau proches, bien que d'intensité moindre, de celles retrouvées dans la MA
- le diagnostic différentiel ne peut en fait se poser qu'en début d'évolution de la maladie
- essentiellement **difficultés attentionnelles et troubles de la mémoire de travail**, retentissant sur les aspects mnésiques à long terme et sur certains aspects langagiers (difficultés d'évocation mais apprentissage normal), et entraînant des difficultés dans la réalisation de tâches complexes et chronométrées. Si ces difficultés peuvent (rarement) être suffisamment importantes pour interférer avec les activités, leur profil qualitatif et quantitatif est bien différent de celui retrouvé dans la MA.

7.4. Démences non dégénératives

- les étiologies en sont nombreuses mais l'étiologie principale dans nos contrées est représentée par l'étiologie **vasculaire**
- l'origine non dégénérative d'une démence peut être suspectée sur plusieurs facteurs :
 - **contexte** clinique particulier (FRCV, notion d'AVC, prise de toxiques, contexte infectieux, altération de l'état général, etc.)
 - notion d'une **focalisation** à l'examen neurologique
 - présence d'anomalies focales ou diffuses sur l'examen TDM/IRM de l'encéphale.
- bien qu'il y ait peu de consensus sur la définition de la démence vasculaire, le tableau clinique est habituellement différent de celui de la MA, prenant plutôt l'aspect d'une **démence sous-corticale** ou d'un **syndrome pseudo-bulbaire**.
- **il est établi à l'heure actuelle que l'HTA ou le fait de faire un AVC, favorise la survenue d'une maladie d'Alzheimer et/ou en aggrave l'évolution.**

7.5. Démences dégénératives non Alzheimer

De nombreux tableaux cliniques ont été décrits ces 20 dernières années, pour lesquels le cadre nosologique exact et les corrélations avec l'anatomo-pathologie ne sont pas définitivement établis. Il est toutefois à peu près certain que ces tableaux cliniques ne correspondent habituellement pas à une MA sur le plan histologique (même si des exceptions existent).

7.5.1. Démences frontales (= fronto-temporales)

- cliniquement : **syndrome frontal et troubles comportementaux (troubles des conduites sociales ++ ; modifications comportementales d'allure psychiatrique) +/- aphasie, d'évolution progressive**. *Attention : des tests neuropsychologiques normaux en début de maladie n'éliminent pas le diagnostic.*
- anatomopathologie : **atrophie fronto-temporale aspécifique 80%, maladie de Pick 20%**
- **formes familiales fréquentes**
- association possible mais rare avec une **SLA**
- prédominance du **déficit sérotoninergique**

[Photo : IRM](#)

Atrophie frontale prédominant à droite
(DFT avec prédominance des troubles comportementaux)
(O. Moreaud)

[Photo : IRM](#)

Atrophie temporale prédominant à gauche
(DFT avec prédominance des troubles du langage)
(O. Moreaud)

7.5.2. Démence à corps de Lewy

- syndrome démentiel avec **prédominance des troubles attentionnels et visuospatiaux**
- considérée comme la deuxième cause de démence du sujet âgé
- associé à au moins 2 des 3 signes suivants : **fluctuations cognitives, signes parkinsoniens, hallucinations (visuelles ++, souvent très élaborées, à rechercher systématiquement à l'interrogatoire)** ; parfois : chutes, dysautonomie.

7.6. Démences sous-corticales

- concept utilisé pour la première fois en 1974 pour décrire les troubles neuropsychologiques des patients atteints de paralysie supranucléaire progressive, puis étendu progressivement aux autres **pathologies dégénératives extrapyramidales** (Huntington, Parkinson), puis à des **pathologies non dégénératives sous-corticales** (SEP, démence du SIDA, AVC multiples...).
- toutes ces pathologies s'accompagnent de troubles cognitifs plus ou moins marqués ; on ne parlera de démence que quand l'intensité de ces troubles sera suffisante pour retentir sur les activités habituelles.
- **association de troubles cognitifs** de type syndrome frontal, de **troubles moteurs** (variables selon la pathologie causale), et de **troubles de l'humeur** (le plus souvent de type dépressif). Ces troubles surviennent habituellement dans l'évolution d'une pathologie sous-corticale connue, mais peuvent parfois être révélateurs.
- la physiopathologie fait intervenir un dysfonctionnement frontal par interruption de boucles anatomo-fonctionnelles cortico sous-corticales (intéressant les noyaux gris et le thalamus) ; la **dopamine** est le neuromédiateur impliqué principalement.

8. Aspects thérapeutiques et prise en charge (de la MA)

- Il n'existe à ce jour **aucun traitement curatif** de la MA, mais de nombreuses aides et thérapeutiques existent, qui, bien que palliatives, garantissent au moins pour quelque temps une qualité de vie satisfaisante au patient et à son entourage, entourage particulièrement sollicité par cette maladie.
- La prise en charge du patient atteint de MA vise à lui garantir la meilleure **qualité de vie possible**, à favoriser ses **capacités de communication et d'interaction** avec son milieu, et à maintenir le plus longtemps possible son **intégrité physique et morale**.

Les règles générales de la prise en charge d'un patient atteint de MA peuvent se regrouper selon 3 rubriques :

- gestion des **aspects sociaux**, dont le but essentiel est d'adapter le cadre de vie au handicap, de garantir la meilleure qualité de vie, et de soulager l'entourage du fardeau de la maladie et du malade. Cela passe par la mise en place d'aides administratives et

financières, de mesures de protection sociale, d'aides pour le maintien à domicile, et souvent de préparation à l'entrée en institution.

- prise en charge des **déficits non cognitifs**, qui comprend des aspects non médicamenteux et des aspects médicamenteux. Les aspects non médicamenteux consistent dans une **prise en charge globale et pluridisciplinaire**, combinant aspects sociaux, médicaux et para médicaux, visant à assurer un équilibre et une stabilité indispensables pour éviter l'apparition de troubles psycho-comportementaux et confusionnels, souvent générateurs d'aggravation du handicap, même après qu'ils aient disparu. Dans le même ordre d'idées, **un soutien psychologique aux accompagnants** est indispensable pour éviter réactions de rejet, manifestations anxio-dépressives, ou à l'inverse sur-protection génératrice de conflits. Les thérapeutiques médicamenteuses visent à traiter certains troubles dont on n'a pu empêcher l'apparition, et qui font partie des aspects inhérents à la MA (dépression, insomnie, anxiété, agitation...). Il importe aussi de traiter rapidement, et comme on le ferait pour tout autre patient, des affections associées (infectieuses, digestives), dont le retard à la prise en charge est généralement facteur d'aggravation cognitive et comportementale. Cette prise en charge médicamenteuse impose **une bonne connaissance des différentes thérapeutiques disponibles (en particulier psychotropes)**, et de leur pharmacocinétique et pharmacodynamique chez le sujet âgé dément.
- enfin, la prise en charge visant à améliorer ou stabiliser les **déficits cognitifs**, qu'elle soit ou non médicamenteuse, pose de nombreux problèmes quand à son évaluation : problèmes nosologiques et diagnostiques dans la sélection des patients, évolutivité de la maladie, difficulté à définir des cibles et des mesures d'efficacité, problèmes éthiques et juridiques concernant le consentement du malade. En ce qui concerne les aspects non médicamenteux, qu'il s'agisse d'une prise en charge empirique, ou élaborée à partir des méthodes de la psychologie cognitive, l'effet réel sur les troubles cognitifs n'est pas évalué. L'intérêt en est toutefois probable, dans la mesure où cela s'inscrit dans la prise en charge globale, dans la mesure où les rendez-vous réguliers auprès des intervenants concernés constituent autant de repères essentiels pour le patient, et enfin en permettant de soulager temporairement les accompagnants. A ce jour, la piste du déficit cholinergique a donné lieu à commercialisation de molécules, toutes appartenant à la classe des **inhibiteurs centraux des cholinestérases** : donépézil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®), et galantamine (Reminyl®). L'efficacité de ces molécules est modeste et purement symptomatique ; on admet qu'elles permettent de retarder d'environ 6 mois l'évolution des symptômes liés à la maladie; elles sont réservées aux formes légères à modérément sévères de la maladie. Plus récemment, la mémantine (Ebixa®), **antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA**, a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les formes sévères de MA; les critères d'efficacité étaient les mêmes que pour les inhibiteurs des cholinestérases. Le **traitement des FRCV** (HTA ++) est essentiel.
- dans les phases tardives : prévention des chutes et de la dénutrition.

9. Pour en savoir plus

9.1. Critères diagnostiques NINCDS – ADRDA

[Tableau : critères diagnostiques NINCDS-ADRDA de la maladie d'Alzheimer](#)
(Mc Khann et al. 1984)

9.2. Mini Mental State Examination (MMSE)

9.3. Orientation diagnostique et conduite à tenir devant une plainte mnésique chez un sujet de plus de 60 ans

Plainte :

- Troubles de l'humeur au premier plan (dépression, anxiété) → traitement et réévaluation à 6 mois
- Troubles de l'humeur discrets ou absents :
 - MMSE dans les limites de la normale et autonomie (4IADL) conservée → réévaluation à un an
 - MMSE altéré et/ou autonomie diminuée
 - - Examen neurologique anormal
 - 1. signes focaux : envisager pathologie vasculaire cérébrale
 - 2. signes parkinsoniens : envisager pathologie dégénérative des noyaux gris ou du tronc cérébral
 - 3. troubles de la marche et incontinence : envisager hydrocéphalie chronique
 - Examen neurologique normal
 - 1. prédominance des troubles de la mémoire + perte de points sur les items mnésiques au MMSE (rappel des 3 mots, orientation temporelle et spatiale) : envisager maladie d'Alzheimer
 - 2. prédominance des troubles du comportement et/ou troubles du langage (réduction, aphasie) : envisager DFT
 - 3. présence d'hallucinations visuelles et/ou fluctuations cognitives et comportementales ; mauvaise copie de la figure du MMSE : envisager démence à corps de Lewy

Dans tous les cas de troubles cognitifs avec MMSE altéré, et/ou perte de l'autonomie :

- imagerie cérébrale
- biologie sanguine
- avis spécialisé
- suivi régulier

En cas de doute (tableau atypique, plainte sans troubles cognitifs objectifs)

- réévaluation à un an (ou plus tôt suivant évolution)
- avis spécialisé si nécessaire.