

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA
FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA

**Thèse De Doctorat En Sciences
Médicales**

Présentée par : Dr SOUHILA AMALOU

Maître-Assistante en Neurologie

**DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA MALADIE
D'ALZHEIMER DANS LA REGION DE BLIDA,
DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET PROPOSITIONS POUR
AMELIORER LA QUALITE DE LA PRISE EN CHARGE**

Membres du Jury:

Pr MESSAOUDI Fayçal

Président

Pr SADIBELOUIZ Mustapha

Examineur

Pr HAMRI Abdelmadjid

Examineur

Pr ALI-PACHA Lamia

Examineur

Pr AREZKI Mohammed

Directeur de thèse

Année: 2017-2018

REMERCIEMENTS

A Notre Maître Monsieur le Professeur Mohammed AREZKI

Chef de Service de Neurologie du CHU de Blida

Je tiens à vous remercier pour l'orientation, la confiance et la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce modeste travail n'aurait pas pu aboutir.

J'ai eu le privilège de compter parmi vos élèves et de profiter de votre savoir, de votre bon sens, et de vos précieux conseils et enseignements qui m'ont guidés et éclairés tout le long de mon parcours,

Je vous remercie de l'extrême bienveillance dont vous avez toujours fait preuve à mon égard

Je vous remercie encore une fois de m'avoir permis d'être ce que je suis devenue aujourd'hui.

A Monsieur le Professeur MESSAOUDI Fayçal

Président du jury

Monsieur , vous me faites un grand honneur en présidant ce modeste travail

Veuillez, trouver l'expression de mon profond respect

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

A Monsieur le Professeur SADIBELOUIZ Mustapha

Examineur du jury

Monsieur, Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse, Veuillez trouver, l'expression de mon profond respect

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

A Monsieur le Professeur Hamri Abdelmadjid

Examineur du jury

Monsieur, Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de mon profond respect

Merci de me consacrer une partie de votre temps

.

A Madame le Professeur ALI PACHA Lamia

Examinatrice du jury

Madame, je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de mon profond respect.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

Merci pour votre disponibilité.

DEDICACES

A la mémoire de mes grands-parents (papa Rachid et Mama Ha)

Pour votre amour et tendresse j'aurais tant aimé que vous soyez encore

Parmi nous, reposez en paix.

A ma mère

Tu es ce que j'ai de plus cher, pour ton aide, ton affection, et tes sacrifices

Je te dédie ce travail en témoignage de tout l'amour que je te porte.

Que Dieu te garde.

A mon père,

Tu as toujours été un modèle pour moi, pour ta confiance et ton soutien,

Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour.

Que Dieu te garde.

A mon cher époux et mon cher petit « bout de choux »

Je te remercie pour ton soutien, ta patience et ta confiance en moi.

Que dieu vous garde Amine et toi.

A mes beaux-parents.

En témoignage de mon affection, je vous dédie ce modeste travail.

A mes sœurs, mes nièces et mes neveux.

Je vous dédie ce travail ,toute mon affection et tendresse.

A tous mes mes collègues Neurologues, Maîtres de Conférence A et B, Assistants et Résidents. A tout le personnel du Service de Neurologie, en particulier, je remercie Hafida, ainsi que tout le personnel paramédical ;

Je remercie particulièrement, Docteur BOUAMRA pour son aide précieuse, son soutien moral et surtout sa disponibilité. Je te remercie pour m'avoir accompagné tout au long de cette étude.

Je remercie Docteur LATTAOUI Mohamed

Je te remercie pour ton soutien moral et ta contribution.

A mes très chères amies et sœurs, Rachida et Fatma-Zohra, Myled de m'avoir accompagné, soutenu. Je vous remercie pour votre aide précieuse et votre temps consacré tout au long de la préparation de cette thèse. Que Dieu vous garde et vous bénisse. Merci

« Sans oublier les malades Alzheimer et leurs aidants »

S O M M A I R E

A. Liste des abréviations

B. Liste des figures

C. Liste des tableaux

I - INTRODUCTION

I.1.- Introduction	1
I.2.- Objectifs de l'étude.....	3

II - REVUE DE LA LITTÉRATURE

II.1. – DEFINITION ET HISTORIQUE DE LA MA.....	.5
II.1.1. – Définition.....	5
II.1.2. – Historique.....	6
II.1.2.1. – Evolution des concepts	6
II.2. – PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
II.2.1. - Neuropathologie de la MA.....	9
II.2.1.1. - Protéine Tau et dégénérescences neurofibrillaires (DNF).....	9
II.2.1.2. - Progression des DNF.....	11
II.2.1.3. - Clivage de l'APP et localisation subcellulaire de la production d'A beta.....	15
II.2.1.4. - Mécanismes inflammatoires.....	15
II.2.2. - Génétique de la maladie d'Alzheimer.....	17
II.3. – EPIDEMIOLOGIE.....	18
II.3.1. - Epidémiologie descriptive.....	18
II.3.2. - Epidémiologie analytique.....	21
II.3.2.1. – Etude des facteurs de risque.....	21
II.3.2.1.1. - L'âge.....	21
II.3.2.1.2. - Le sexe.....	21
II.3.2.1.3. - Facteurs génétiques.....	22
II.3.2.1.4. - Antécédents familiaux de démence.....	22
II.3.2.1.5. - Niveau d'études.....	22

II.3.2.1.6. - Taille de la tête.....	23
II.3.2.1.7. - Principale profession exercée.....	23
II.3.2.1.8. - Activités physiques et loisirs.....	24
II.3.2.1.9. - Statut matrimonial et environnement social.....	24
II.3.2.1.10- Antécédents de traumatismes crâniens.....	24
II.3.2.1.11- Dépression.....	24
II.3.2.1.12- Consommation de vin et autres facteurs diététiques.....	21
II.3.2.1.13- Composition de l'eau de boisson.....	25
II.3.2.1.14- Les oestrogènes.....	26
II.3.2.1.15- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	26
II.3.2.1.16- Les facteurs vasculaires.....	26.
II.4. - DIAGNOSTIC.....	28
II.4.1. - Diagnostic de la MA.....	28
II.4.2. - Evolution des critères de diagnostic.....	28
II.4.2.1.- Les recommandations européennes.....	31
II.4.2.1.1. - La mémoire.....	31
II.4.2.1.2. - Les fonctions exécutives.....	32
II.4.2.1.3. - Les fonctions instrumentales.....	32
II.4.2.1.4. - Les troubles psychos-comportementaux.....	32
II.4.2.1.5.- Les activités de la vie quotidienne.....	33
II.4.2.2. - Les recommandations de l'ANAES.....	33
II.4.2.2.1. - Examen clinique.....	34
II.4.2.2.2. - Des examens biologiques.....	34.
II.4.2.2.3. - Examen de neuro-imagerie.....	34
II.4.2.3. - Les marqueurs de la MA.....	36
II.4.2.3.1. - Les marqueurs topographiques - Neuropsychologie : syndrome amnésique de type hippocampique.....	36

II.4.2.3.2. - Marqueurs physiologiques.....	44
II.4.2.4. - L'importance du diagnostic précoce.....	46
II.4.2.4.1.- Comment expliquer le retard diagnostique.....	48
II.4.2.4.2. – Sémiologie difficile.....	50
II.4.2.5. – Diagnostique différentiel.....	51
II.5. – EVOLUTION et PRONOSTIC.....	52
II.5.1.- prise en charge de la maladie d'Alzheimer.....	53
II.5.2. Les traitements médicamenteux symptomatiques validés de la MA.....	54
II.5.2.1. - Traitements symptomatiques substitutifs.....	54
II.5.2.1.1. - Traitements cholinergiques.....	55
II.5.2.1.2. - Les antagonistes du NMDA récepteurs.....	56
II.5.2.1.3. - Traitements médicamenteux des troubles du comportement.....	56
II.5.2.1.4. - La bithérapie.....	56
II.5.2.2. – Traitements à visée étiologique.....	57
II.5.2.2.1.- Les anti-inflammatoires.....	57
II.5.2.2.2.- Les produits agissant sur le cholestérol.....	57
II.5.2.2.3.- Les oestrogènes.....	58
II.5.2.2.4.-Les anti-oxydants.....	58
II.5.2.2.5.- Les anti hypertenseurs.....	58
II.5.2.3.- Traitements non médicamenteux de la MA.....	58
II.5.2.4.- Traitements à visée curative de la MA.....	59
II.5.2.4.1.- Indications et efficacité.....	59
II.5.2.4.2.- Les traitements basés sur le processus.....	59
II.5.2.4.3.- L'hypothèse amyloïde.....	60
II.5.2.4.4.- Les thérapeutiques ciblant la protéine Tau.....	63

III - MATERIEL ET METHODES

III.1 - Matériel d'étude	66
III.1.1- Population d'étude	66
III.1.1.1. - Définition du cas	66
III.1.1.2. - Définition du témoin	66
III.1.2. - Les critères d'inclusion	67
III.1.3. - Les critères d'exclusion	67
III.1.4. - Taille de l'échantillon	67
III.2. - Méthodes	68
III.2.1. - Recueil des données	68
III.2.2. – Définition	68
III.2.2.1. - Définition de la prévalence	68
III.2.2.2. - Définition de l'incidence	68
III.2.2.3. - Caractéristiques socio-démographiques	68
III.2.3.- Déroulement de l'étude	69
III.2.3.1.- Données amnésiques	69
III.2.3.2.- Données de l'examen neurologique	69
III.2.3.3.- Données du bilan neuropsychologique	69
III.2.3.4.- Etude des données paracliniques	71
III.2.3.5.- Modalités de validation diagnostiques	72
III.2.3.6.-Définition des différents stades de la démence	72
III.3. - Analyse statistique	73
III.3.1.- Définition de la prévalence	73
III.3.2.- Définition de l'incidence	73
III.3.3.- Taux d'incidence brut moyen	74

IV - RESULTATS

IV.1. - Présentation de la population	76
IV. 1.1. - Epidémiologie descriptive.....	76
IV.1.1.1. - Tendence évolutive.....	76
IV.1.1.2. - Le taux d'Incidence Brut Moyenne Annuelle (IBMA).....	77
IV.1.1.3.- Prévalence de la MA.....	77
IV.1.1.4.- Prévalence selon l'âge.....	78
IV.1.1.5.- Analyse des données démographiques.....	79
IV.1.1.5.1.- Répartition de la MA selon le sexe.....	79
IV.1.1.5.2.- Répartition selon l'âge.....	80
IV.1.1.5.3.- Selon l'âge de la 1 ^{ère} consultation.....	80
IV.1.1.5.4.- Le niveau d'instruction.....	81
IV.1.5.5.- Le niveau socio-économique.....	81
IV.1.1.5.6.- L'origine géographique.....	81
IV.1.1.6.- Analyse des facteurs de risque et de l'état clinique, paraclinique et des risques étiologiques.....	81
A. Analyse des facteurs de risque étiologiques.....	81
IV.1.1.6.1.- L'Hypertension artérielle.....	81
IV.1.1.6.2.- Le Diabète.....	82
IV.1.1.6.3.- Le Cholestérol.....	82
IV.1.1.6.4. – Activité sportive.....	83
IV.1.1.6.5.- Tabagisme.....	83
IV.1.1.6.6.- Ethylisme.....	83
IV.1.1.6.7.- La Prise d'œstrogènes.....	83
IV.1.1.6.8.- Consommation d'anti-oxydants.....	83
IV.1.1.6.9.- Antécédent de pathologie psychiatrique.....	83
IV.1.1.6.10.- Antécédent de dépression.....	83
IV.1.1.6.11.- Antécédents familiaux de la MA.....	83

IV.1.1.6.12.- Antécédent de traumatismes crâniens.....	83
B. Analyse des données cliniques et paraclinique.....	84
IV.1.1.6.1.- Motif de consultation.....	84
IV.1.1.6.2.- Score MMS initial.....	84
IV.1.1.6.3.- Autonomie du patient.....	84
IV.1.1.6.4.- Délai de diagnostic.....	85
IV.1.1.6.5.- La durée d'évolution de la maladie 1 ^{ère} consultation.....	86
IV.1.1.6.6.- Imagerie cérébrale.....	86
IV.1.1.6.7.- Biologie.....	86
C. Analyse des données étiologiques.....	86
IV.1.2.- Epidémiologie analytique.....	87
A - Etude des facteurs de risque des cas et des témoins	
à l'analyse bi-variée.....	87
IV.1.2.1.- L'âge.....	87
IV.1.2.2. - Le sexe.....	87
IV.1.2.3. - L'Hypertension artérielle.....	87
IV.1.2.4. - Le Diabète.....	88
IV.1.2.5. - Le Cholestérol.....	88
IV.1.2.6. - La consommation d'anti-oxydants.....	88
IV.1.2.7. - La prise d'œstrogènes.....	88
IV.1.2.8. - Le dosage de la vitamine B12.....	89
IV.1.2.9. - Le dosage de la Vitamine B9.....	89
IV.1.2.10- Dosage de la TSHus.....	89
IV.1.2.11.-Antécédents de dépression.....	89
IV.1.2.12.- Antécédents de pathologies psychiatriques.....	90
IV.1.2.13.- Antécédents familiaux de démence.....	92
IV.1.2.14.- L'âge.....	92
IV.1.2.15.- Le niveau socio-économique.....	92
B – Etude des facteurs de risque à l'analyse multi-variée.....	92
IV.1.2.2. - Le sexe.....	92
IV.1.2.3. - L'Hypertension artérielle.....	92
IV.1.2.4. - Le Cholestérol.....	92
IV.1.2.5. - Le niveau d'instruction.....	92

IV.1.2.6. – La consommation d’anti-oxydants.....	92
IV.1.2.7. – Le traitement hormonal substitutif.....	92

V - DISCUSSION

V.1. - Données générales.....	95
V.1.1. - Incidence.....	95
V.1.2. – Prévalence.....	95
V.2. – Les déterminants de la MA.....	101
V.2.1. – Le niveau d’étude.....	101
V.2.2. - Le niveau socio-économique.....	101
V.2.3. – La pratique d’activités.....	102
V.2.3.- En matière de nutrition.....	102
V.2.5. Vitamine B12, B9.....	103
V.2.6. La prise d’œstrogènes, comme traitement substitutif.....	103
V.2.7. Les antécédents d’alcoolisme et tabagisme.....	104
V.2.8. Antécédents de traumatismes craniens.....	104
V.2.9. Les antécédents de syndromes anxio-dépressifs	105
V.2.10. Les antécédents familiaux de démence type MA	105
V.2.11. Les Antécédents de facteurs de risque vasculaires.....	106

VI - CONCLUSION

VI.1. – Conclusion.....	109
VI. 2. – Propositions et recommandation.....	111

VII – REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

MCI	: Mild Cognitive Impairment
PS1	: Gène de la présiniline 1
PS2	: Gène de la présiniline 2
OR	: Odds Ratio
NS	: Non significatif
R	: Coefficient De Corrélatin De Pearson
T	: Valeur Du Test De Student
X2	: Khi2
A β	: Peptide Ba Amyloïde
MAP	: Microtubule Associated Proteins
PHF	: Pair Dhelical Filaments
SPECT	: Single-Photon Emitting Computed tomography
TEP	: Tomographie par emission de positrons
FDG	: Fluoro Desoxyglucose
APP	: Amyloïde Précurseur Protéine
AINS	: Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
ADRDA	: Alzheimer Deases And Related Disorder Association
ACP	: Atrophie Corticale Postérieure
ANAES	: Agence Nationale d'Acréditation et d'évalation en Santé
apoE	: Apoprotéine E
ATCD	: Antécédents
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
BREF	: Batterie Rapide d'Efficiencie
CDR	: Clinical Dementia Rating
DCL	: Démence A Corps De Lewy
DD	: Démence Dégénérative

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

DSM-IV : Diagnostic And Static Manual Of Mental Disorders, 4^{ème} Version

DLFT : Demence Lobaire Fronto-Temporale

DV : Démence Vasculaire

DM : Démence Mixte

DCB : Dégénérescence Cortico-Basale

EEG : Electroencéphalogramme

GDS : Geriatric Depression Scal

HTA : Hypertension Artérielle

HDLC : Lipoprotéine De Haute Densité

HIV : Virus De L'immunodefiscience Humaine

IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique Nucléaire

LCR : Liquide Encéphalo Rachidie

RR ; Risque Relatif

MA : Maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini Mental State Examination

NPI : Inventaire Neuro-Psychiatrique

NINDS-AIREN : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

PA : Personne Année

PAQUID : Personnes Agées QUID

PS : Plaques séniles

AAN : Académie Américaine de Neurologie

TAU : Tubulin Associated Unit

TDM : tomodensitométrie

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

SHEP : Systolic Hypertension in the Elderly Program

EURODEM : Cohorte Prospective Européenne

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : D. .Augusta (1 ^{ère} patiente MA) et A. Alzheimer.....	06
Figure 2 : Plaques neuritiques dessinées par Oskar et Fisher en 1907.....	07
Figure 3 : Premières descriptions anatomo-pathologiques de la dégénérescence des plaques amyloïdes par Alzheimer.....	07
Figure 4 : Plaques amyloïdes neuritiques... ..	08
Figure 5 : Isoformes cérébrales de la protéine Tau chez l'adulte.....	10
Figure 6 : Séquence d'apparition des anomalies neurofibrillaires (DNF) et fibrilles.....	12
Figure 7 : Morphologie des dépôts amyloïdes.....	13
Figure 8 : Phases de la progression de l'amyloïdose cérébrale dans la MA.....	14
Figure 9 : Les aspects de la physiopathologie dans le micro-environnement des neurones avec les possibles repressions systémiques telles que la vibration inflammatoire dans la circulation sanguine.....	16
Figure 10 : Prévalence des démences de la MA et des démences vasculaires en fonction du sexe et de l'âge du patient.....	20
Figure 11 : Evolution temporelle des lésions neuropathologiques et de la dégénérescence en association avec les phases cliniques de la MA.....	30
Figure 12 : les différentes étapes de la mémoire épisodique.....	35
Figure 13 : Modèle des différents systèmes de mémoire.....	38
Figure 14 : Signes radiologiques de la MA.....	42
Figure 15 : Résultat d'un TEP SCAN amyloïde chez un sujet sain.....	44
Figure 16 : Tendance évolutive en fonction des années	76
Figure 17 : Nombre de cas incidents par année	77
Figure 18 : Carte géographique de la Wilaya de Blida.....	78
Figure 19 : Données démographiques selon le sexe et les tranches d'âge.....	79
Figure 20 : Répartition de la MA selon le sexe (n=305).....	79

Figure 21 : Répartition de la MA en fonction de d'âge.....	80
Figure 22 : Répartition des patients MA d'âge selon les classes d'âge.....	80
Figure 23 : Prévalence de la MA en fonction de la HTA.....	81
Figure 24 : Prévalence en fonction du diabète.....	82
Figure 25 : Prévalence en fonction du cholestérol.....	82
Figure 26 : Prévalence en fonction des formes familiales de la MA.....	84
Figure 27 : Prévalence en fonction du stade initial de la démence MA.....	85
Figure 28 : Répartition des patients en fonction de l'autonomie.....	85
Figure 29 : Répartition des cas et des témoins.....	86

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau I : Prévalence des démences de la MA et des démences vasculaires en fonction de la tranche d'âge.....	19
Tableau II : Incidence des démences de la MA.....	20
Tableau III : Relation causale et risque de la MA	27
Tableau IV : Principales différences entre les critères de l'IGW.....	40
Tableau V : Bio-marqueurs validés pour le diagnostic de la MA.....	45
Tableau VI : Détails de la batterie des tests neuropsychologiques : conduite avec tous les sujets chez les cas et les témoins.....	71
Tableau VII : Répartition des patients MA par âge en fonction du sexe	78
Tableau VIII: Résultats des facteurs de risque de la MA a l'analys Bi-variée.....	91
Tableau IX : Analyse multi-variée des caractéristiques socio- Démographiques de la MA.....	93
Tableau X : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du sexe selon différentes études en population (à partir rapport OPEPS).....	97
Tableau XI: Estimation du nombre de la population avec démence.....	97
Tableau XII: Incidence de la maladie d'Alzheimer en Europe: données du groupe..... EURODEM	98

I – INTRODUCTION

I.1 INTRODUCTION

Les démences neuro-dégénératives et en particulier la maladie d'Alzheimer, affecte un nombre de plus en plus important de personnes dans le monde. Elle représente donc un problème majeur de santé publique.

L'amélioration du diagnostic des démences dégénératives représente un enjeu pour les années à venir. Une détection active et précoce favorise l'inscription du patient dans une filière de prise en charge, permettant un traitement précoce et l'anticipation des complications qui viennent émailler l'évolution de la maladie.

L'effet bénéfique des inhibiteurs de l'Acétylcholine- estérase est d'autant plus marqué que le traitement est débuté précocement.

Notre pays, considéré comme étant un pays jeune, voit son espérance de vie passer de 50 ans au lendemain de l'indépendance à 72 ans aujourd'hui. Deux millions de personnes sont âgées de plus de 65 ans, elles représentent 5,65% de la population générale.

Le vieillissement de la population, dans le monde, a pour effet d'augmenter de façon importante la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Elle touche, aujourd'hui, 850 000 français avec, chaque année, 165 000 nouveaux cas et une prévision de 1,2 million de personnes en 2020.

Près de la moitié des patients sont à un stade de sévérité modérément sévère à sévère, soit plus de 400 000 personnes.

Il faut savoir, que ces chiffres ne sont qu'une estimation réalisée à partir des données du groupe EURODEM et de l'étude PAQUID. Mais, même s'il ne s'agit que d'une estimation, il ne fait pas de doute que ces chiffres ne peuvent que s'accroître dans les années à venir.

Si la maladie touche le plus souvent la personne âgée, elle peut survenir plus tôt, avant 60 ans. On évalue à près de 20 000 le nombre de patients souffrant d'une forme à début précoce car la maladie d'Alzheimer est d'abord et avant tout une maladie du cerveau et ses lésions débutent tôt dans la vie.

Ces formes à début précoce posent de sérieux problèmes diagnostiques car ces patients sont souvent considérés, à tort, comme psychiatriques, traités comme tels et pris en charge dans des institutions inadaptées à leur état.

La maladie d'Alzheimer n'est plus une maladie que l'on ne traite pas. Les traitements symptomatiques, actuellement axés, pour l'essentiel, sur la compensation du déficit cholinergique, ont montré, sous essais contrôlés, une amélioration modérée mais significative des fonctions cognitives, des activités de la vie quotidienne et du jugement global porté sur le patient par ses proches et le médecin.

Des médicaments, tels que la Mémantine, agissant sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs seront développés dans l'avenir. Les effets de ces traitements, non négligeables, resteront, cependant, limités puisqu'ils n'ont pas d'action sur la dégénérescence et la mort neuronale.

I.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de notre étude était :

- a) De réaliser une enquête épidémiologique de la maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés de 65 ans et plus dans la commune de Blida, permettant ainsi, une approche plus précise de la prévalence de la maladie d'Alzheimer.
- b) - D'étudier tous les facteurs de risque connus et de déterminer d'autres facteurs méconnus dans la maladie d'Alzheimer.
- c) - De simplifier et d'adapter les différents tests d'évaluation à notre population.
- d) - Créer une Unité de soins; hospitalisation de jour ayant pour but principal :
 - La prise en charge des patients atteints de la MA associée à un programme de soutien et de formation des aidants.
 - Former le personnel para-médical et encourager, éventuellement, la prise en charge des patients atteints de la MA à domicile.
 - Démontrer le bénéfice d'une approche combinée globale médicamenteuse et non médicamenteuse pour le patient.

II – REVUE DE LA LITTERATURE

II.1. DEFINITION ET HISTORIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

II.1.1. Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative qui se manifeste, au départ, par un déficit de la mémoire épisodique indiquant une atteinte des structures temporales internes (1).

L'évolution de la maladie voit le processus neuro-dégénératif s'étendre à d'autres aires corticales entraînant, secondairement, une atteinte du langage et des fonctions instrumentales, des fonctions exécutives et des fonctions visuospatiales, allant jusqu'à la perte d'autonomie qui signe le stade de la démence (2).

Décrite pour la première fois en 1907 par Alois Alzheimer, la MA correspond au désordre démentiel le plus courant avec un peu plus de la moitié (55 à 65%) des cas recensés de démence chez l'adulte. Elle est déterminée par la présence de lésions histologiques associées à une perte importante de cellules neuronales formant les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires.

La maladie d'Alzheimer se traduit par un syndrome progressif comprenant des éléments cognitifs, fonctionnels, comportementaux et anxio-dépressifs, auxquels se combine une perte de la motricité. Elle se manifeste insidieusement, évolue lentement et de manière irréversible sur une période de plusieurs années. Les stades cliniques de l'évolution de la MA basés sur quatre IV échelles de détérioration globale de « eisber ».

Il n'existe pas de marqueur biologique permettant d'identifier formellement la démence de type Alzheimer ; c'est pourquoi, son diagnostic clinique est porté après exclusion des autres causes de démence. Les critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimers Disease and Related Disorders association (NINCDS-ADRDA) servent généralement à standardiser le diagnostic de la MA, et à différencier la MA probable de la MA possible.

A partir de ces seuls critères, 90% des cas combinés de MA probable et possible seraient confirmés au niveau histopathologique.

On distingue deux formes de MA en fonction de l'âge d'apparition de la maladie :

- la forme précoce, qui se développe chez l'individu de 65 ans et moins,
- la forme tardive, qui se développe chez celui de plus de 65 ans.

L'évolution de la forme précoce est plus sévère et plus rapide que celle de la forme tardive qui, elle, est beaucoup plus répandue.

Comparativement à la population générale, les parents biologiques des individus touchés /par la MA de forme précoce sont davantage prédisposés à développer la maladie. Par ailleurs, les cas de MA tardive peuvent également détenir une composante génétique.

II.1.2. Historique

II.1.2.1. Evolution des concepts

Naissance du concept de la MA :(fin 19^{ème} et début du 20^{ème} siècle)

La démence (de-mens: perte de l'esprit) senile est un syndrome dont les premières descriptions remontent à l'antiquité dans l'Egypte antique ou dans le monde greco-romain, il était admis que d'importants troubles mnésiques pouvaient s'observer au cours du vieillissement (3). Le terme de «démence présénile d'Alzheimer » a été attribué par Emil Kraepelin (figure 1)



Emil Kraepelin (1856-1926)



Alois Alzheimer (1864-1915)



Oskar Fischer (1876-1942)

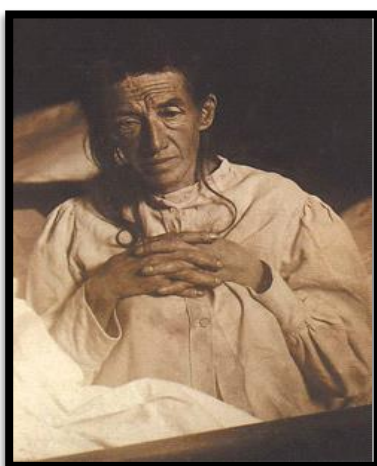


Figure 1 : D. Augusta (1^{ère} patiente MA) et A. Alzheimer (6)

A la description d'Alois Alzheimer, en 1906, du cas d'une femme de 51 ans, atteinte de démence, chez laquelle l'examen neuropathologique avait mis en évidence une perte neuronale dans la partie superficielle du cortex, « des petits foyers miliaires disséminés dus au stockage d'un produit métabolique singulier dans le cortex » (les plaques séniles) et « des altérations singulières des neurofibrilles à l'intérieur d'une cellule d'aspect normal » (les dégénérescences neurofibrillaires ou DNF) (Alzheimer 1906). Ce sont les DNF qu'Alois Alzheimer a été le premier à décrire.

Blocq et Marinesco, Redlich et surtout Oskar Fisher en 1892 (4) ont décrit en détail les plaques séniles et leur évolution – plaques séniles qu'on pensait plus caractéristiques de la démence sénile (5). L'histoire a retenu ce cas comme la description initiale de démence présénile, même si certains auteurs avaient décrit, avant Alzheimer, la présence de plaques corticales à l'autopsie de patients atteints de démence (6). Oskar Fischer (figure 1), en particulier, a beaucoup contribué à la mise en évidence des lésions au cours de la maladie d'Alzheimer en individualisant les plaques dites neuritiques (figures 2, 3) (7)

Durant la première moitié du XX^{ème} siècle, la maladie d'Alzheimer est considérée comme une cause rare de démence pré-sénile, et reste peu étudiée. Il faut attendre les années 1970 pour que s'impose l'idée que la plupart des démences séniles sont en réalité des maladies d'Alzheimer (8). Terry et Robert Katzman ont insisté sur la parenté lésionnelle des démences

présénile (« d'Alzheimer ») et sénile dans un ouvrage qui fit date ce qui conduisit à forger le terme, incompréhensible aujourd'hui, de démence sénile de type Alzheimer (9) avant que tous les cas, quel que soit leur âge, ne soient regroupés sous le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

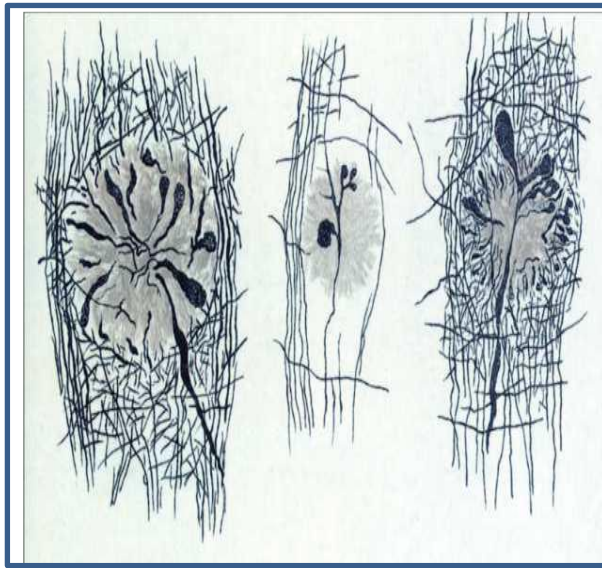


Figure 2 : Plaques neuritiques dessinées par Oskar et Fisher en 1907 (7)

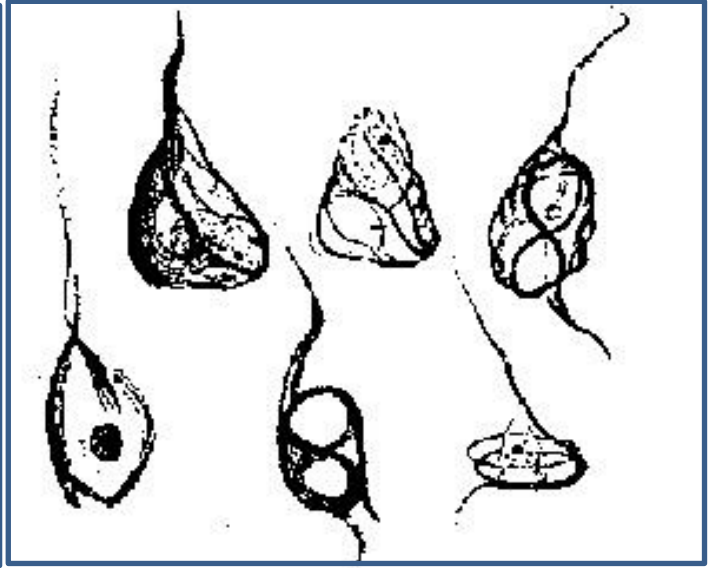


Figure 3 : Première description des DNF des plaques amyloïdes par Alzheimer (6)

On associe le plus souvent la première description de cette maladie neurologique à la communication du psychiatre allemand Aloïs Alzheimer.

Lors d'une conférence médicale en décembre 1906, Alzheimer y décrit le cas de sa patiente Madame D (figure 1) présentant des troubles de la mémoire et du comportement d'évolution progressive et rapide.

L'examen du cerveau révèle une atrophie importante et diffuse et l'étude histologique met en évidence la présence de deux types d'anomalies du parenchyme cérébral, connues aujourd'hui sous le nom de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et plaques amyloïdes (figure 4).

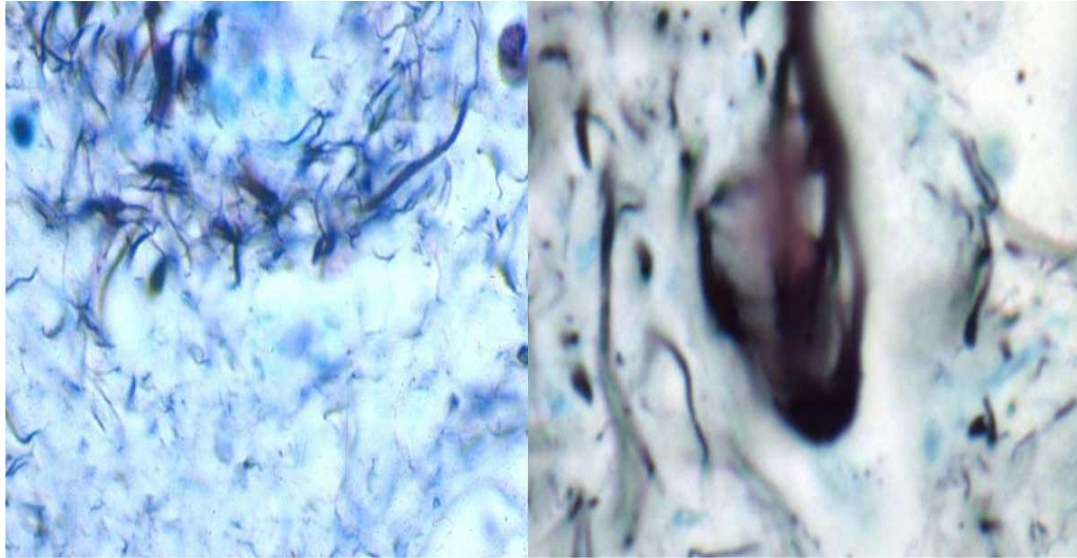


Figure 4 : Plaque amyloïde neuritique (gauche) et dégénérescence neurofibrillaire (droite) mises en évidence par la technique d'imprégnation argentique de Bodian couplée au bleu de Luxol. Barres : 10µm. Microphotographies (10)

Dans l'article qu'il écrit en 1907, reprenant cette communication, Alzheimer écrit que des cas similaires sont déjà connus, et que ce tableau clinico-pathologique correspond probablement à une entité nosologique spécifique (11).

Les plaques décrites par Alzheimer sont, en effet, déjà connues dans deux cas de « démence sénile » (Emil Redlich 1898) ; la même année Oskar Fisher décrit les deux lésions de la maladie d'Alzheimer chez des patients âgés qu'il distingue des autres démences séniles par leur tableau clinique spécifique, nommé presbyophrénie, qui comprend, entre autre, une atteinte de la mémoire (Fisher, 1907) (7).

En 1911, Alzheimer décrit un nouveau cas, qui a la particularité de ne pas présenter de DNF, un examen « moderne » des lames originales d'Alzheimer confirmera l'absence des DNF (12,13). Il écrit par ailleurs : « Il ne fait vraiment aucun doute que les plaques observées dans ces cas particuliers correspondent, pour tous les points de vue essentiels, à celles que nous trouvons dans la démence sénile » (14).

Par ailleurs, la série d'articles de Fischer (1907, 1910 et 1912) produit la démonstration que les plaques et les DNF sont fréquentes dans la population âgée mais il note que seulement 22% des cas étudiés présentent des DNF. Il avance l'hypothèse que les plaques sont des sécrétions extra cellulaires de nature protéique et que ce sont elles qui initient l'apparition de la maladie (7).

Malgré les travaux de Fischer et la conclusion d'Alzheimer, dans son travail de 1911, la maladie de madame D. et des autres patients Alzheimer décrits, ultérieurement, par ses collaborateurs, sont classés dans une entité nosologique qui porte son nom et qui n'est pas reliée aux démences séniles respectant le tableau de la presbyophrénie. La maladie est longtemps considérée comme spécifique des sujets jeunes, et de prévalence extrêmement faible (11).

Le rôle des DNF et des plaques amyloïdes dans les étapes initiales de la pathologie, ainsi que la meilleure manière de définir les contours de la maladie (même d'un point de vue neuro-pathologique), continuera de faire débat.

Pourtant ces travaux sont remarquables, car ils définissent un processus pathologique distinct du vieillissement normal, reconnaissable à l'existence de lésions spécifiques dans le cerveau et à un tableau clinique dominé par une atteinte de la mémoire.

Plusieurs terminologies et classifications ont ensuite été proposées pour la MA et les atteintes cognitives chez les personnes âgées.

II.2. PHYSIOPATHOLOGIE

II.2.1. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer

Les principales lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer peuvent être schématiquement rangées sous trois rubriques :

- 1) la pathologie neurofibrillaire qui est due à l'accumulation intracellulaire de protéine Tau anormalement phosphorylée,
- 2) les dépôts extracellulaires de peptide A β (peptide *beta* amyloïde)
- 3) les pertes synaptiques ou neuronales.

La plaque sénile, quant à elle, est une lésion composite, comprenant à la fois un dépôt de peptide A β (le cœur) et des lésions neurofibrillaires périphériques (la couronne) (15).

II.2.1.1. Protéine Tau et dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) sont constituées de l'accumulation intra-neuronale de neurofilaments anormaux.

Elles sont constituées de paires de filaments de protéine Tau, qui dans la maladie d'Alzheimer prennent une conformation particulière en forme d'hélice qui leur vaut leur dénomination anglo-saxonne de (Paire Dhelical Filaments) (PHF).

La protéine Tau fait partie de la famille des protéines associées aux microtubules (Microtubule Associated Proteins) (MAP). Elle joue un rôle dans la formation et la stabilisation des microtubules (16). Le lien entre les PS et les DNF n'est pas clairement établi. Les deux lésions se forment indépendamment dans des régions distinctes du cortex (figure 5).

En revanche, les anomalies neuritiques de la couronne des plaques séniles matures sont parfois immuno-réactives aux anticorps anti-Tau (17). Le lien entre les anomalies neuritiques PHF positives, et les DNF n'est, cependant, pas connu, même si les neurites dystrophiques sont plus fréquemment Tau-positives dans les régions riches en DNF.

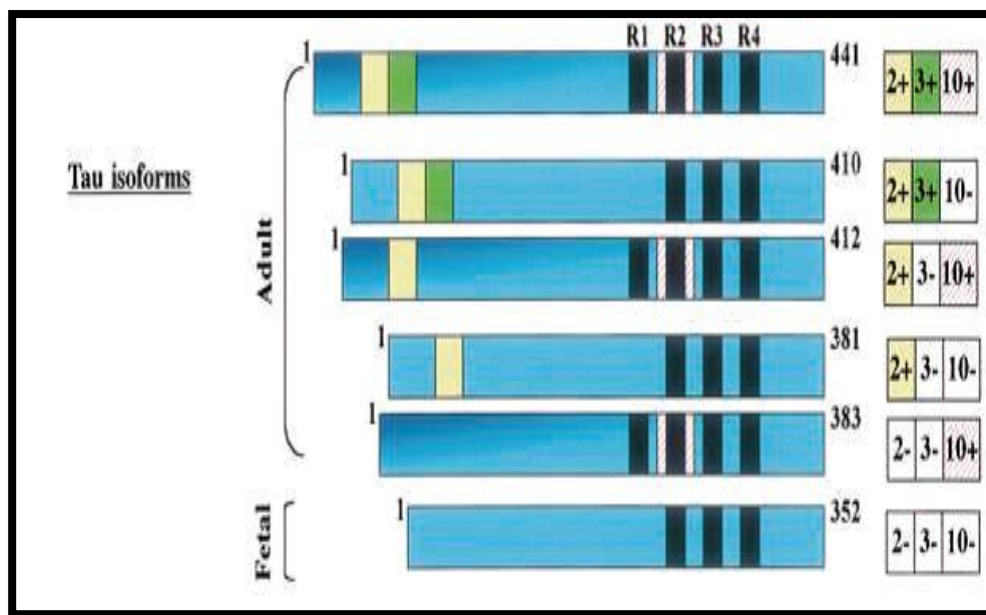


Figure 5 : Isoformes cérébrales de la Protéine Tau, chez l'adulte (17).

L'interaction avec les microtubules se fait par des liaisons ioniques faibles, les charges positives de la protéine Tau formant des liaisons ioniques avec les charges négatives de la tubuline. La phosphorylation des nombreux résidus sérine et thréonine, présents dans les domaines d'interaction aux microtubules pourrait entraîner la dissociation des liens ioniques par la modification de la balance des charges qui résulte des charges négatives supplémentaires (18).

Même si le mécanisme précis, entraînant la déstabilisation des microtubules, est mal connu, il a été montré que la phosphorylation de certains résidus de Tau était critique dans l'interaction avec les microtubules (19).

Des agrégats de protéines Tau résolubilisés montrent des profils électrophorétiques différents avec un taux de phosphorylation plus important dans la MA que dans des cerveaux sains (20).

Cependant, le rôle de la phosphorylation dans l'agrégation de la protéine Tau sous la forme de PHF n'est pas clairement établi, et pourrait ne pas être le facteur principal de la formation des DNF (16).

II.2.1.2. Progression des DNF

La formation des DNF dans la MA suit une séquence stéréotypée (21). Ainsi, 6 stades de progression regroupés en trois phases ont été définis (figure 6).

Les premières DNF sont retrouvées dans le cortex entorhinal et l'hippocampe. Cette phase définit les stades transentorhinaux de Braak. Le caractère pathogène de cette phase est discuté car des individus sains de plus de 75 ans présentent couramment des DNF dans ces régions (22).

Dans la phase suivante, dite limbique, est touché le lobe temporal antérieur, ventral et médial. C'est cette phase qui est associée au début des plaintes cognitives. Dans la phase iso-corticale, les anomalies s'étendent au reste du lobe temporal, au lobe pariétal et au lobe frontal. Au paroxysme de la progression des DNF, elles atteignent, également, les aires primaires sensori-motrices et les aires primaires visuelles.

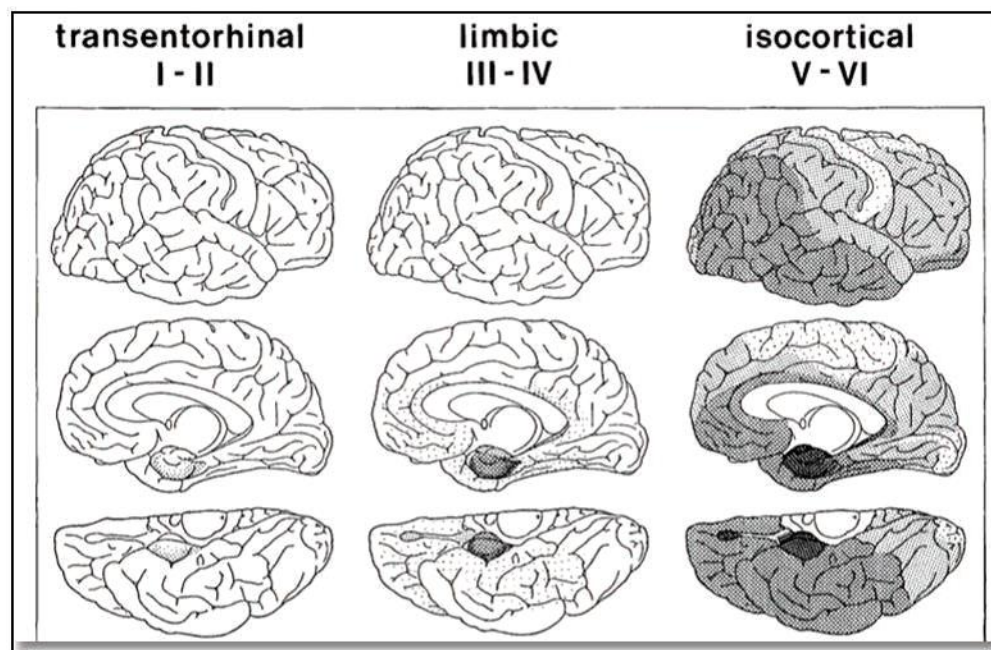


Figure 6 : Séquence d'apparition des anomalies neurofibrillaires(DNF) et fibrilles
VI stades sont distingués :

Les stades I-II montrent des altérations virtuellement confinées à une seule couche de la région transentorhinal. (transentorhinal I-II).

- La caractéristique principale des stades III-IV est l'implication sévère du cortex entorhinal et entorhinal (limbic III-IV).
- Les stades V et VI sont marqués par une destruction isocorticale (isocortical V-VI). Les nuances de gris indiquent les niveaux de sévérités croissants (22).

Les dépôts de peptides amyloïdes sont des accumulations extracellulaires insolubles en solution aqueuse. On les classe dans plusieurs catégories qui se distinguent par des critères morphologiques :

1 - les dépôts diffus, détectés par un immunomarquage anti-A β et des techniques argentiques, d'aspect amorphe sans centre apparent de nature fibrillaire, et d'étendue importante ([figure 7a](#)). Dans certaines régions cérébrales, les dépôts diffus sont si étendus qu'ils forment des zones jointives ([17](#)).

2 - Les plaques séniles matures dites « classiques » prennent la forme d'un dépôt focal au cœur dense marqué à l'hématéine-éosine ; certains anticorps spécifiques des formes fibrillaires et les colorants histologiques des composés amyloïdes (rouge Congo, thioflavines) ([figure 7b](#)). Le cœur est parfois entouré d'un halo A β positif plus faiblement marqué.

Souvent les plaques classiques présentent, également une couronne composée de neurites dystrophiques et de cellules microgliales qui entourent le cœur dense ; elles prennent alors le nom de « plaques neuritiques » ([figure 7c](#)).

La formation des dépôts amyloïdes suit une topographie stéréotypée et hiérarchique. Elle commence par des dépôts néocorticaux et apparaît, quand elle progresse, dans les régions qui reçoivent les projections des aires précédemment touchées ([23](#))

On dit que la progression est centripète en raison d'une distribution, d'abord pan-corticale (mais limitée au néocortex), avec une extension, dans les stades suivants, aux aires allocorticales, puis au tronc et au cervelet ([figure 8](#)).

La figure 8 montre la progression depuis les aires néocorticales vers les régions allocorticales. Dans les aires qui, au cours des premières phases de progression n'ont que peu ou pas du tout de plaques neuritiques ni de signes d'activation gliale, on ne trouve que des dépôts amyloïdes diffus.

Ceci a permis de formuler l'hypothèse que les dépôts diffus sont un stade prématuré des plaques neuritiques, qui apparaissent dans une zone à dépôts diffus, par nucléation d'un cœur dense qui finit par induire la formation des neurites dystrophiques et l'activation gliale ([24](#)).

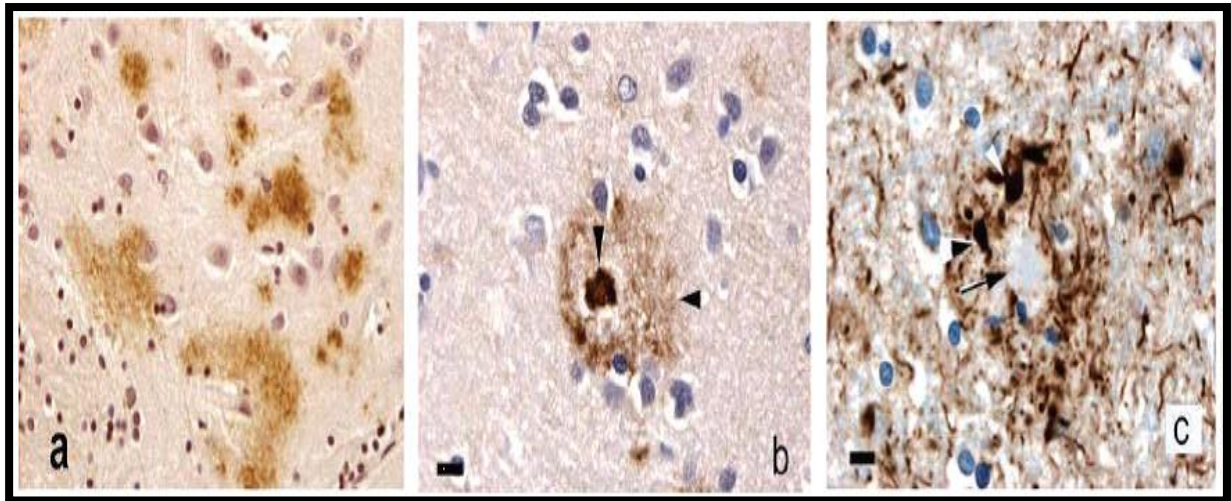


Figure 7 : Morphologie des dépôts amyloïdes

- (a) Dépôts diffus mis en évidence par un immunomarquage anti-A β .
- (b) Dépôt focal entouré par une zone d'immunoréactive anti-A β
- (c) La couronne neuritique de la plaque (17).

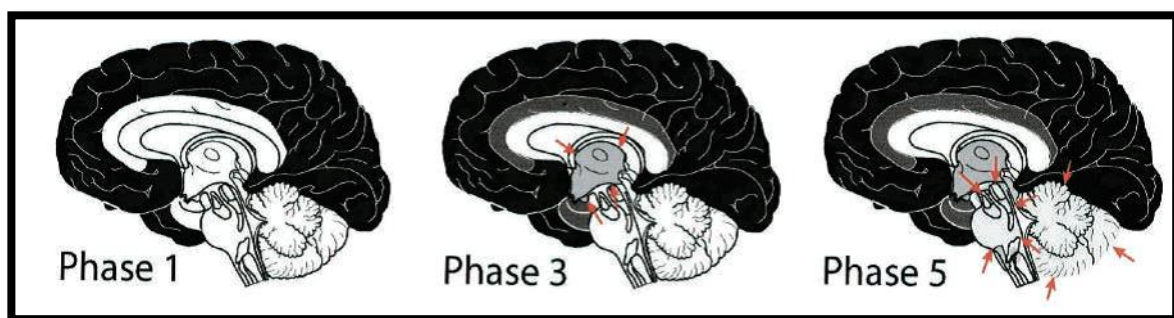


Figure 8 : Phases de progression de l'amyloïdose cérébrale dans la MA(24).

Enfin, les dépôts diffus ont été observés chez les personnes âgées, sans plainte cognitive, dans des aires qui, chez les malades, contiennent un mélange de plaques neuritiques et de dépôts diffus. Cela suggère que l'existence des dépôts diffus n'est peut-être pas un trait pathognomonique de la maladie.

Enfin, les dépôts amyloïdes sont fréquemment observés dans les démences à corps de Lewy et certaines démences vasculaires, ce qui réduit la spécificité des bio-marqueurs s'appuyant sur la détection des espèces amyloïdes (25). L'APP connaît des clivages successifs sous l'action d'enzymes appartenant à la famille des sécrétases (26).

On distingue deux voies métaboliques de l'APP :

- La première dite amyloïdogène : implique un clivage beta-sécrétase, par l'enzyme BACE1 et un clivage faisant intervenir le complexe de la gamma-sécrétase comprenant, notamment, les présenilines 1 et 2 (27).
- Dans la seconde voie, l'APP subit un premier clivage alpha-sécrétase juxta-membranaire, dans une portion de l'APP qui contient l'A β , libérant un long fragment extracellulaire, APPs-alpha, aux propriétés neuroprotectrices et neurotrophiques (28). Le clivage gamma-sécrétase intervient dans les deux voies.

Par ailleurs, le clivage gamma-sécrétase se produit à la membrane et libère des fragments de longueurs variant de quelques acides aminés. Les deux espèces, majoritairement produites, sont l'A β 1-40 et l'A β 1-42

Ce dernier comprend deux acides aminés hydrophobes de plus que l'A β 1-40, ce qui explique peut-être sa plus forte tendance à l'auto-agrégation et à la précipitation.

C'est d'ailleurs, le peptide A β 1-42 qui est très majoritaire dans les dépôts diffus (les premiers à se former), alors que la forme courte de 40 AA est la plus produite. Les plaques de dépôts matures, en revanche, contiennent également l'A β 1-40 et ont des compositions de plus en plus hétérogènes quand évoluent les plaques (17).

II.2.1.3. Clivage de l'APP et localisation subcellulaire de la production d'A beta

Le peptide A β des dépôts extracellulaires, rencontrés dans la MA, est produit par le clivage de son précurseur l'APP, dans la membrane cellulaire des neurones.

C'est une protéine transmembranaire comportant une longue queue amino-terminale extracellulaire et une extrémité carboxy-terminale dans le cytosol. La portion de l'APP qui forme le peptide A β débute dans la partie qui traverse la bicouche lipidique à une profondeur variable et se termine dans la partie extracellulaire entre les acides aminés 670 et 671.

L'existence des deux voies de clivage amyloïdogène et non-amyloïdogène soulève une nouvelle question qui est celle de la régulation du clivage de l'APP par l'une ou l'autre de ces voies.

En effet, la compréhension des mécanismes qui influencent son métabolisme, apporterait des connaissances précieuses dans la compréhension de la MA. L'APP, bien qu'initialement adressé à la membrane par la voie sécrétoire, connaît, en réalité, un cheminement complexe entre sa production et l'éventuelle production d'A β .

D'abord, on estime que seuls 10% de l'APP traduit, parviennent à la membrane (26). Le clivage α -sécrétase, qui dans les neurones, est assuré par ADAM10 (18, 29), se produit au niveau de la membrane plasmique.

L'APP porte, dans sa partie C-terminale, un motif « YENPTY » qui signale l'internalisation par endocytose. Si le clivage α -sécrétase n'intervient pas, l'APP membranaire est internalisé en quelques minutes (19). La microglie est, en conditions normales, non activée. Dans un contexte activateur, elle connaît un stimulus primaire, qui entraînera une hyper sensibilité à d'éventuels stimuli secondaires.

L'activation peut aussi avoir lieu dans le cadre de la perte de ligands neuronaux inhibiteurs de l'activation. L'accumulation de protéines de conformation anormale peut directement activer la microglie et l'exposition à certains médiateurs humoraux entraîne aussi sa prolifération (30).

II.2.1.4. Mécanisme inflammatoire

D'autres effets toxiques indirects du métabolisme du précurseur amyloïde comprennent une activation microgliale et une prolifération astrocytaire qui, toutes deux, entraînent la libération de médiateurs circulants pro- ou anti-inflammatoires (figure 9).

La microglie, est en conditions normales, non activée. Dans un contexte activateur, elle connaît un stimulus primaire, qui entraînera une hyper sensibilité à d'éventuels stimuli secondaires.

L'activation peut aussi avoir lieu dans le cadre de la perte de ligands neuronaux inhibiteurs de l'activation. L'accumulation de protéines de conformation anormale peut directement activer la microglie et l'exposition, à certains médiateurs humoraux, entraîne aussi sa prolifération (30).

Dans la MA, l'activation microgliale est un phénomène connu (32). On a pu montrer que l'A β fibrillaire peut activer la microglie. Cette activation est modulée par l'ApoE (31).

Une fois activée, la microglie produit plusieurs médiateurs pro-inflammatoires et des radicaux oxydants qui contribuent à la dérégulation neuronale. La glie activée recrute également les astrocytes qui accentuent le phénomène par la libération de médiateurs humoraux supplémentaires. Cette boucle pourrait jouer un rôle important dans l'évolution de la pathologie.

Enfin, le rôle de l'induction de la pathologie, ou de neuro-protection a été discuté ; les deux états (proinflammatoire ou régulateur) étant rencontrés dans la MA. (33).

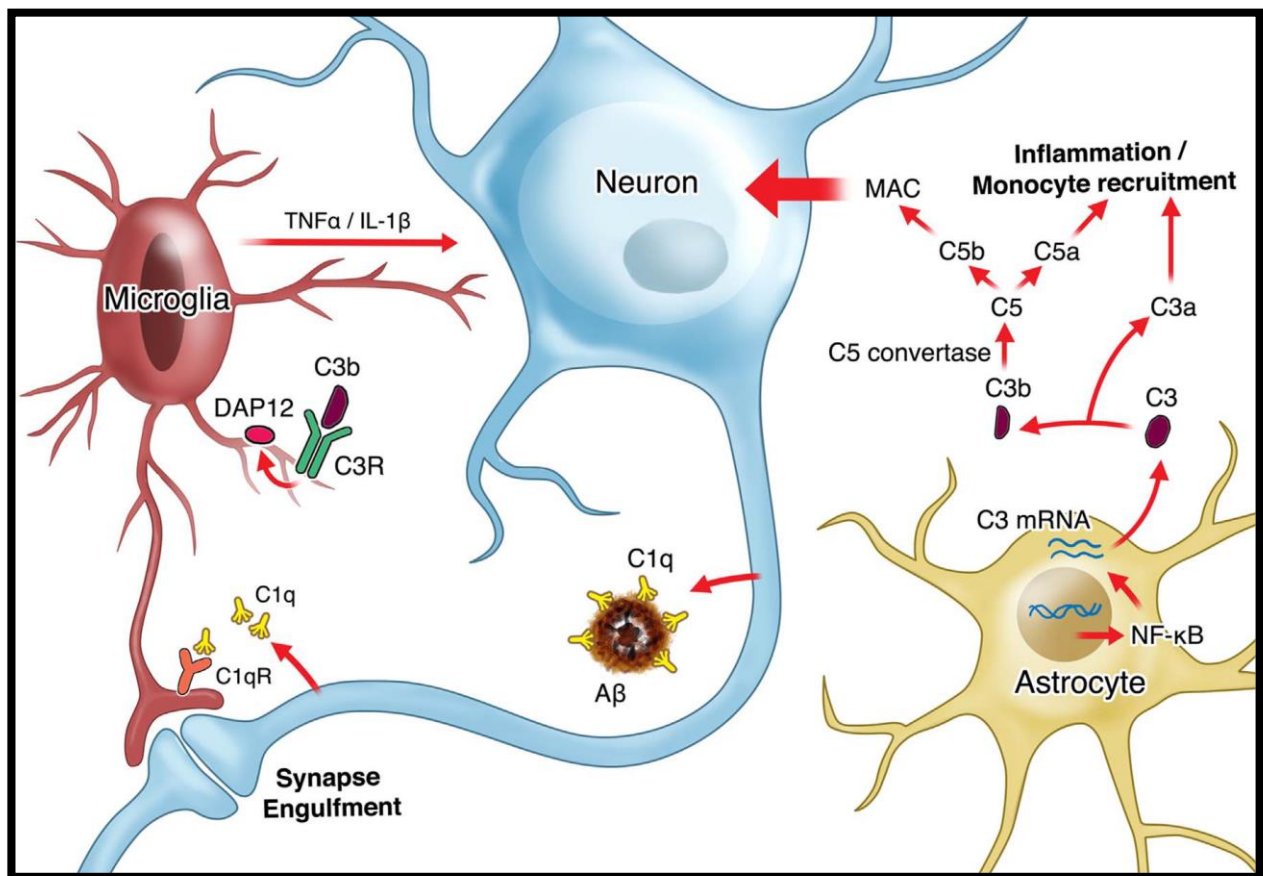


Figure 9 : Les aspects de la physiopathologie, dans le microenvironnement des neurones, avec les répercussions systémiques telles que la libération de médiateurs inflammatoires dans la circulation sanguine et l'activation des protéines du complément (32).

II.2.2. Génétique de la maladie d'Alzheimer

Certains patients se distinguent par l'apparition d'une maladie à début précoce avec une transmission autosomique dominante. Ces formes familiales (familial Alzheimer's disease, FAD) peu fréquentes, se distinguent des formes sporadiques et ont fait l'objet, dès les années 1980, de recherches de variants génétiques s'agréant dans ces familles (20).

Ces études ont montré de fortes liaisons génétiques dans plusieurs familles avec 3 gènes :

- le gène de l'APP sur le chromosome 21 (25),
- le gène de la préséniline 1 (PS1) sur le chromosome 14 (37) et,
- le gène de la préséniline 2 (PS2) sur le chromosome 1 (38).

L'étude fonctionnelle de ces trois gènes, pour lesquels on connaît, au total, plus de 200 mutations, a mis en évidence leur rôle dans la surproduction d'A β .

Les mutations dans le gène de l'APP n'ont pas, toutes, le même effet et l'augmentation des dépôts amyloïdes peut intervenir par plusieurs mécanismes tels qu'un déséquilibre entre les voies amyloïdogène et non-amyloïdogène (par augmentation de l'activité β sécrétase), la production de formes d'A β plus hydrophobes ou plus prônes à l'agrégation, ou encore par levée d'inhibition du clivage gamma-sécrétase (39).

La forme sporadique de MA (MAS), largement plus fréquente, présente les mêmes caractéristiques neuro-pathologiques et cliniques que la MA familiale, mais sans preuve manifeste de l'implication de l'un des gènes à transmission autosomique dominante décrits ci-dessus. Le terme « earlyonset AD » (EOAD) désigne les cas de MA à début jeune génétique ou sporadique.

D'autres gènes ont été associés à la MA. Un locus de risque a été identifié sur le chromosome 19, dans lequel est localisé le gène codant l'Apolipoprotéine-E. Le variant « epsilon-4 » de l'ApoE, (ApoE-e4) est associé à un risque accru d'avoir une MA. 10% des porteurs d'un allèle ApoE4 ayant atteint l'âge de 75 ans développeront une MA et 33%, s'ils sont homozygotes ApoE-e4 (40).

L'ApoE a été détecté dans les plaques séniles et, est capable de se lier à l'A β avec une forte affinité ; ses isoformes ont des effets contrastés sur la production et la clearance des dépôts amyloïdes.

Les implications de l'ApoE dans la MA sont nombreuses y compris dans la maladie de Parkinson et le risque d'accidents vasculaires cérébraux (41).

D'autres facteurs génétiques qui pourraient intervenir dans la MA : l'existence d'une cause génétique non encore identifiée, sous-tendant l'apparition des formes « non familiales » de la MA avait déjà été supposée par Selkoe et ses collaborateurs (24). Cinq ans plus tard, une étude scandinave sur des paires de jumeaux estime à 79% la part de facteurs génétiques dans l'apparition d'une MA sporadique (42).

Le CR1 est un récepteur pour les protéines du complément, il lie C3b et C4b ; il est exprimé par la plupart des cellules sanguines et par la microglie. Il pourrait activer la phagocytose d'Aβ par ces dernières (31).

Les gènes, mis en évidence, dans d'autres travaux comprennent notamment CD33, le marqueur des cellules de la lignée myéloïde (monocytes, macrophages, microglie) ; MS4A6–MS4A4 homologue au cluster de différenciation CD20 des lymphocytes-B ; ABCA7 qui est impliqué dans la phagocytose par les macrophages ; CD2AP qui est impliqué dans la formation de la synapse immunologique et EPHA1 qui est exprimé par les lymphocytes-T CD4+ (31).

L'ensemble de ces résultats montrent, clairement, l'origine multifactorielle de la MA par l'influence de facteurs environnementaux et de gènes impliqués dans des voies physiologiques diverses, comprenant la synthèse de l'APP et ses mécanismes de transport intracellulaires, puis extracellulaires, par export vers le sang et le liquide céphalo-rachidien ou par ré-internalisation phagocytaire et dégradation. Ces voies étant, elles-mêmes, influencées par l'homéostasie lipidique et le contexte inflammatoire.

II. 3. EPIDEMIOLOGIE

II. 3.1. Epidémiologie descriptive

La prévalence et l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer ont été étudiées à de multiples reprises avec une méthodologie dont l'hétérogénéité est majeure. Plutôt que de donner des chiffres multiples et de les critiquer, il nous paraît plus raisonnable de fournir les résultats de l'étude coopérative européenne qui réunit les données de 11 cohortes de sujets âgés de plus de 65 ans (43) et utilise une méthodologie voisine à partir d'échantillons tirés, au hasard, dans la population.générale.

Dans cette étude, dont les résultats sont les plus crédibles, actuellement, ont été appliqués les critères DSM-III-R* de démence (44) et NINCDS-ADRDA* de maladie d'Alzheimer (45). Un total de 2346 cas de démence dont la gravité s'échelonnait de légère à sévère a été identifié.

La prévalence des démences, standardisée sur l'âge, toutes causes confondues, est ou mixtes de 1,6 % et celle des autres démences de 0,4 % (Tableau I).

La prévalence de la démence augmente avec l'âge : elle est de 1,2% entre 65 et 69 ans et atteint 28, 5% après 90 ans ; celle de la maladie d'Alzheimer augmente de 0,6% à 22,2%, celle des démences vasculaires et mixtes de 0,3% à 5,2%.

Les données de prévalences, selon le sexe et l'âge, sont présentées dans la figure 10. On observe une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans pour la démence, après 70 ans pour la maladie d'Alzheimer et après 85 ans pour la démence vasculaire ou mixte.

L'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer a également été analysée, dans l'étude coopérative européenne, sur 8 cohortes de sujets de plus de 65 ans, (46). L'incidence globale de la démence est de 19,4 pour 1 000 personnes/ années (PA). Elle augmente avec l'âge de 2,4 pour 1 000/par année entre 65 et 69 ans, à 70,2 pour 1 000/par année après 90 ans.

L'incidence de la maladie d'Alzheimer passe de 1,2 à 53,5/1 000 PA et celle des démences vasculaires et mixtes de 0,7 à 8,1/1 000 PA. Les données d'incidence, selon le sexe et l'âge, sont présentées dans le Tableau II. L'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les femmes après 75ans (Tableau II).

Tableau I: Prévalence des démences de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. *Incluant la maladie d'Alzheimer.
Étude coopérative européenne (46)

Âge	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (%)	1,6	2,9	5,6	11,0	12,8	22,1
Femmes (%)	1,0	3,1	6,0	12,6	20,2	30,8
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (%)	0,6	1,5	1,8	6,3	8,8	17,7
Femmes (%)	0,7	2,3	4,3	8,4	14,2	23,6
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (%)	0,5	0,8	1,9	2,4	2,4	3,6
Femmes (%)	0,1	0,6	0,9	2,3	3,5	5,8

Tableau II: Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge (Taux pour 1 000 personnes-années PA).

* Incluant la maladie d'Alzheimer. Étude coopérative européenne (46)

Âge	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (pour 1000 PA)	2,4	6,4	13,7	27,6	38,8	40,1
Femmes (pour 1000 PA)	2,5	4,7	17,5	34,1	53,8	81,7
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (pour 1000 PA)	0,9	3,0	6,9	14,8	24,2	20,0
Femmes (pour 1000 PA)	2,2	3,8	10,3	27,3	41,5	69,7
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (pour 1000 PA)	1,2	1,6	3,9	8,3	6,2	10,9
Femmes (pour 1000 PA)	0,3	0,8	3,2	4,5	6,1	7,0

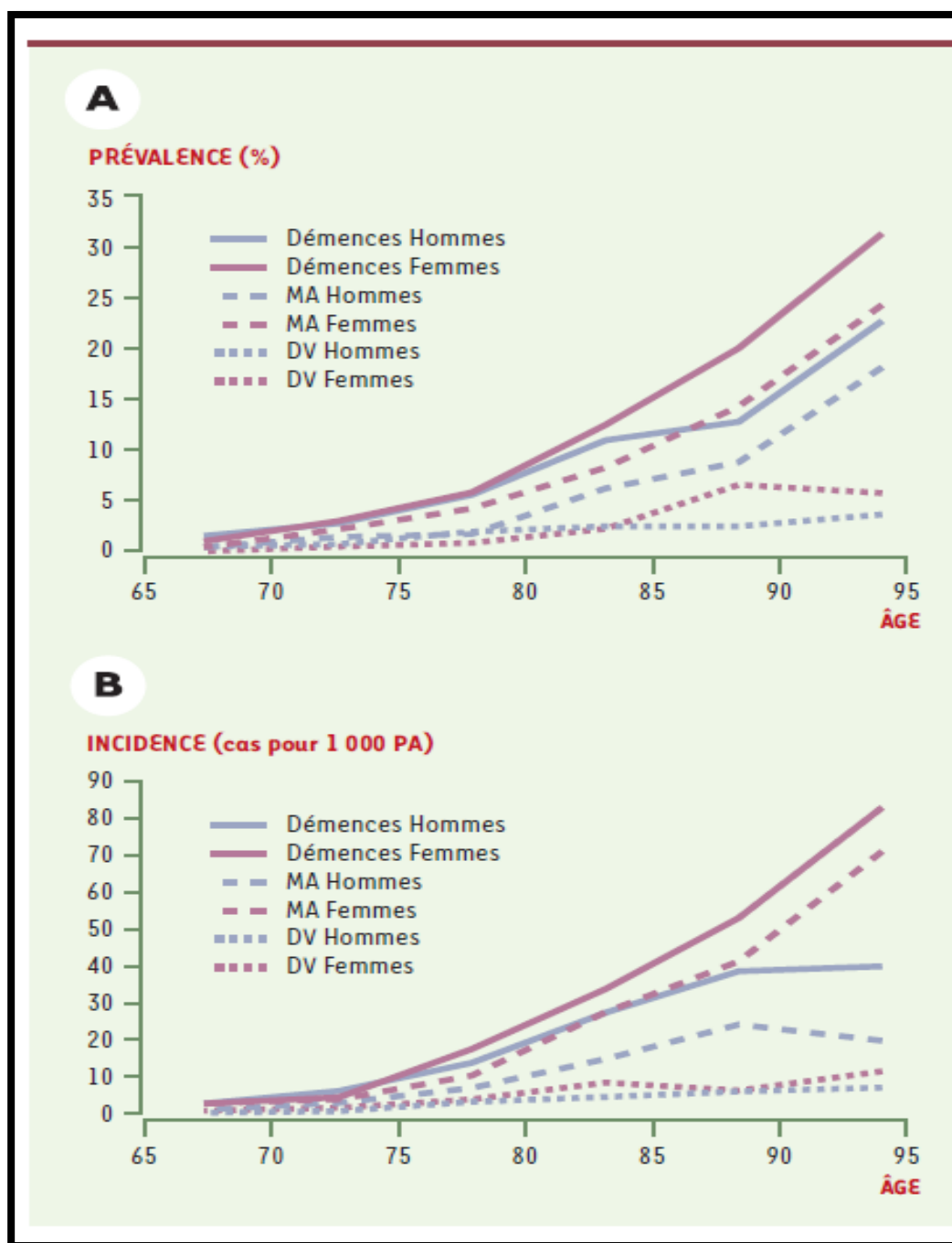


Figure 10: Prévalence et incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon l'âge et le sexe(46).

-La prévalence (A) est exprimée en % de la population,
-l'incidence (B) en nouveaux cas pour 1000 personnes et par an.

PA : personnes-années ; MA : maladie d'Alzheimer ;
DV : démences vasculaires

II.3.2. Epidémiologie analytique

II.3.2.1. Etude des facteurs de risque

Même si les connaissances sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ont beaucoup progressé depuis une dizaine d'années, les mécanismes causaux de cette pathologie sont loin d'être élucidés. La connaissance des différents facteurs de risque de cette pathologie reste donc primordiale, dans un double but à la fois de meilleure compréhension des mécanismes de cette maladie, mais également dans un but de prévention afin de diminuer l'incidence de cette maladie (47).

Il convient, tout d'abord, de bien différencier les maladies d'Alzheimer précoces, d'origine surtout génétique, des formes sporadiques plus tardives.

Certaines formes de maladies d'Alzheimer peuvent, en effet, être attribuées à des mutations génétiques, identifiées au niveau des chromosomes 21, 14 ou 1. Ces mutations entraînent des maladies d'Alzheimer, survenant bien avant 65 ans, mais qui ne représentent, au total, que moins de 5% des cas de maladie d'Alzheimer.

Dans le cas de la MA sporadique, survenant plus tardivement dans la vie (après 65 ans) et représentant la grande majorité des cas de cette maladie, plusieurs facteurs de risque de cette pathologie ont été identifiés, ou tout au moins suspectés, à partir d'études épidémiologiques.

La maladie d'Alzheimer est, en fait, une pathologie multifactorielle, faisant intervenir une combinaison de facteurs à la fois individuels (avec probablement des prédispositions génétiques) et environnementaux ; l'ensemble de ces facteurs interagissant entre eux.

II.3.2.1.1. L'âge

L'âge est, sans conteste, le principal facteur de risque de MA (47), avec une incidence doublant pratiquement par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans (voir chapitre sur l'incidence).

II.3.2.1.2. Le sexe

Les femmes ont un risque de maladie d'Alzheimer accru par rapport aux hommes, particulièrement après l'âge de 80 ans (48).

Dans l'étude PAQUID, l'incidence de la maladie d'Alzheimer était plus élevée chez les hommes que chez les femmes avant 80 ans, mais plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans.

Le risque relatif (RR) de développer une maladie d'Alzheimer pour une femme a été estimé à 0,82 à 75 ans, et à 1,71 à 85 ans, par rapport à un homme du même âge.

Beaucoup de différences existent entre les hommes et les femmes, expliquant potentiellement cette différence d'incidence en fonction du sexe : différences biologiques et hormonales, avec notamment un possible effet des oestrogènes, différences génétiques, mais également différences socio-culturelles.

L'écart d'espérance de vie, entre les hommes et les femmes, peut également expliquer les résultats observés ; les hommes survivants étant plus résistants aux maladies dégénératives. Il faut noter que dans certains pays où l'écart d'espérance de vie est moindre comme les Etats-Unis, la différence entre hommes et femmes n'a pas été retrouvée (49).

II.3.2.1.3. Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont également reconnus comme des déterminants de démence et en particulier de la MA, mais un seul, fait l'objet d'un consensus général, en dehors des formes héréditaires autosomales dominantes : la présence de l'allèle e4 de l'apolipoprotéineE.

Dans la méta-analyse publiée en 1997 (50), chez les sujets de race caucasienne, le risque de MA est de 3,2% pour les sujets e3e4 par rapport aux sujets e3e3, et de 14,9% pour les homozygotes e4e4, alors qu'il est de 0,6% pour les sujets e2e2 ou e2e3, et de 2,6% pour les sujets e2e4.

L'impact est moindre chez les sujets d'origine africaine ou américaine et plus important chez les asiatiques. L'effet de l'allèle e4 est présent à tout âge de 40 à 90 ans mais bien moindre après 70 ans.

De multiples autres polymorphismes ont été étudiés mais tous les résultats ou presque, sont controversés ou encore non reproduits.

De même, de multiples interactions ont été publiées entre gènes et gènes ou gènes et facteurs d'environnement, mais aucune ne fait encore l'objet d'un consensus.

II.3.2.1.4. Les antécédents familiaux de démence.

Plusieurs études, essentiellement transversales, ont mis en évidence, un risque accru de maladie d'Alzheimer, chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie. Le risque relatif ayant été estimé chez ces sujets entre 2 et 4 par rapport aux sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer(40).

Cependant, dans le cadre d'EURODEM, la ré-analyse des données groupées de plusieurs grandes cohortes européennes, prospectives en population, n'a pas retrouvé d'association entre antécédents familiaux et risque de maladie d'Alzheimer (36). Ce facteur de risque reste donc, actuellement, controversé dans les formes tardives de maladie d'Alzheimer.

II.3.2.1.5. Le niveau d'études.

Parmi les études réalisées à partir de données d'incidence, la plupart trouve une association entre bas niveau d'éducation et risque accru de maladie d'Alzheimer, même si certains auteurs ne retrouvent pas d'association (41). Plus que le résultat d'un cumul d'années d'étude, il pourrait s'agir de l'effet d'un certain niveau atteint.

Dans PAQUID, nous avons montré que, ce qui différenciait les sujets, était le fait d'avoir obtenu ou non le certificat d'études primaires (CEP) ; les sujets n'ayant pas atteint ce niveau présentent un risque accru de développer une démence (RR=1,83) et une maladie d'Alzheimer (RR=1,81).

Il est intéressant de noter que cet effet du niveau d'études n'explique pas le risque accru de maladie d'Alzheimer chez les femmes âgées de plus de 80 ans, qui font partie d'une génération où le niveau d'études des femmes était beaucoup plus faible que celui des hommes.

Les sujets ayant atteint le certificat d'études pourraient avoir une capacité de réserve cérébrale, leur permettant de mieux résister contre la maladie et de différer ainsi l'expression clinique du processus pathologique, l'expression clinique de la maladie pouvant ainsi être retardée de 4 à 5 ans.

II.3.2.1.6. La taille de la tête.

Plusieurs études récentes ont mis en évidence une association entre petite taille du périmètre crânien et risque accru de maladie d'Alzheimer, persistant après ajustement sur différents facteurs de confusion possibles (43).

Par ailleurs, une petite taille cérébrale a également été associée à un début plus précoce de maladie d'Alzheimer.

Ces associations pourraient être le fait d'une population neuronale plus importante dans les cerveaux de taille plus grosse, avec plus de connections cérébrales, protégeant contre, ou retardant le début de la maladie d'Alzheimer. Cependant, ces résultats sont encore préliminaires et devront être confirmés dans des études de cohortes prospectives, en population générale.

II.3.2.1.7. Principale profession exercée

La relation entre principale profession exercée et risque de démence ou de maladie d'Alzheimer est actuellement controversée. Si certains auteurs ont mis en évidence un risque accru de démence parmi les travailleurs manuels, versus les non-manuels (53), d'autres n'ont pas retrouvé une telle association. Là encore, de nombreuses différences méthodologiques peuvent, en partie, expliquer ces résultats discordants.

Dans PAQUID, nous n'avons pas retrouvé d'association entre profession et maladie d'Alzheimer.

Par contre, le risque de démences avec syndrome extra-pyramidal est augmenté ($RR=4,2$) chez les agriculteurs par rapport aux intellectuels ou aux cadres, après la prise en compte de nombreux facteurs de confusion possible parmi lesquels, bien sûr, le niveau d'éducation.

II.3.2.1.8. Activités de loisirs

La pratique d'activités, telles que, jardiner, voyager, bricoler ou tricoter, est également associée à un risque moindre de démence et de maladie d'Alzheimer (45).

Là encore, la pratique de ces activités, ayant en commun la nécessité de planifier les tâches, pourrait constituer un entraînement, permettant au sujet de maintenir ses capacités et retardant ainsi l'apparition de la démence.

Cependant, l'absence d'activités de loisirs pourrait n'être aussi qu'un signe très précoce de la maladie.

II.3.2.1.9. Statut matrimonial et environnement social

Des associations ont été mises en évidence entre risque de démence ou de maladie d'Alzheimer à la fois avec le statut matrimonial (55) et le réseau social (46). Les sujets célibataires ou vivant seuls ont un risque double de développer une démence par rapport à des sujets vivant en couple, et un faible réseau social augmente également le risque de démence de 60 %.

Ces éléments pourraient favoriser la stimulation cognitive, soit à l'intérieur du couple, soit par un réseau social plus développé, et ainsi protéger contre, ou retarder la phase clinique de la démence ; D'où l'importance du maintien d'une vie harmonieuse chez les sujets âgés.

II.3.2.1.10. Les antécédents de traumatismes crâniens

L'association entre démence et traumatisme crânien est largement controversée. Si des études ont mis en évidence un risque augmenté de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant des antécédents de traumatismes crâniens (47), d'autres n'ont pas retrouvé cette association (48).

En outre, certains auteurs ont mis en évidence une interaction avec le gène de l'apolipoprotéine E, l'effet du traumatisme crânien étant majoré chez les sujets porteurs de l'allèle e4 (47).

La plupart de ces études antérieures sont des études transversales sur des cas prévalents de démence. Là encore, les résultats obtenus à partir des données d'incidence en population d'EURODEM (36) et de la Rotterdam Study n'ont retrouvé aucune association significative entre traumatisme crânien et risque de maladie d'Alzheimer ou de démence, ni d'interaction entre traumatisme crânien et Apolipoprotéine E (49).

II.3.2.1.11. La dépression.

Tony Jorm rapportent une association entre dépression et démence avec un risque relatif de 1,16 à 3,50 pour les études cas-témoins et 1,08 à 3,20 pour les études de cohorte (50)

Six (6) hypothèses sont envisageables :

1. - les traitements antidépresseurs sont des facteurs de risque de démence ;
2. - la démence et la dépression ont des facteurs de risque communs ;
3. - la dépression est un syndrome prodromique de la démence ;
4. - la dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs précoces ;
5. - la dépression abaisse le niveau de détection de la démence (Cognitive ou fonctionnelle) ;
6. - la dépression est un facteur causal de la démence.

Les quatre dernières hypothèses paraissent les plus crédibles selon Tony Jorm (59). Cette discussion est exemplaire et pourrait s'appliquer à beaucoup de facteurs de risque.

II.3.2.1.12. Consommation de vin et autres facteurs diététiques

Une consommation modérée de vin pourrait avoir un effet protecteur sur la survenue d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer (60).

Le risque relatif associé à une consommation de deux à quatre verres de vin par jour a été estimé à 0,28 pour la maladie d'Alzheimer. La mise en évidence d'une telle association incite à la prudence en raison des risques pour la santé publique qu'elle pourrait générer, particulièrement par ses effets néfastes possibles sur la prévention de l'alcoolisme.

Les données de PAQUID ont été réanalysées par un épidémiologiste américain reconnu en tenant compte de tous les facteurs d'ajustement possibles inclus dans les données de la cohorte et en particulier les performances cognitives initiales, ainsi que de la technique d'échantillonnage. Les résultats sont identiques.

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués : un rôle anti-oxydant de certains composants du vin, notamment les tannins, un effet pseudo-oestrogène de l'alcool ; d'autres facteurs pourraient également intervenir et notamment la convivialité associée à une consommation modérée de vin au cours de repas équilibrés.

Ces résultats viennent d'être reproduits par la cohorte de Rotterdam, mais ne semblent pas être liés au vin mais à l'alcool . Quoiqu'il en soit, il s'agit de résultats d'études d'observation qui ne permettent pas de conclure formellement à la causalité.

D'autres facteurs diététiques ont été étudiés comme la consommation de poisson ou d'anti-oxydants qui seraient associés à un risque moindre de MA. Mais ces résultats doivent être reproduits (51).

II.3.2.1.13. Composition de l'eau de boisson

L'hypothèse d'une relation entre aluminium et risque de démence est ancienne, basée sur la neurotoxicité de l'aluminium. Cependant, cette relation est très controversée.

Des études antérieures ayant, pour certaines, trouvé une association (52), mais d'autres ne mettant pas en évidence d'association Ces résultats antérieurs ne permettent donc pas, actuellement, de conclure.

Des résultats récents de PAQUID montrent une association entre un taux élevé d'aluminium (> 100 g/litre) et un risque accru de maladie d'Alzheimer, avec un risque relatif à 2 (53).

Cependant, ces résultats sont encore préliminaires, basés sur un petit nombre de cas de malades et doivent être confirmés. Si une telle association existe réellement, des mesures pourraient être prises (modification du traitement de l'eau notamment), permettant de réduire l'incidence de la maladie d'Alzheimer.

II.3.2.1.14. Les oestrogènes

Le traitement substitutif de la ménopause par oestrogénothérapie a été associé à un risque moindre de développer une maladie d'Alzheimer par plusieurs auteurs (54). Cet effet protecteur des oestrogènes pourrait être expliqué par des effets à la fois neurotrophiques, neuroprotecteurs, ainsi que par une amélioration de la circulation cérébrale.

II.3.2.1.15. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Plusieurs études ont montré une association entre consommation d'AINS et risque moindre de maladie d'Alzheimer (40).

Les AINS pourraient agir par le biais d'une diminution des phénomènes d'inflammation survenant dans la maladie d'Alzheimer et offrent donc des pistes de prévention intéressantes. Mais comme pour les oestrogènes, il faut attendre les études de prévention pour conclure.

II.3.2.1.16. Les facteurs vasculaires

Si l'association entre facteurs vasculaires et démences de type « vasculaires », dont un des facteurs de risque majeur est l'hypertension artérielle ne pose pas de problème, la relation entre facteurs vasculaires et maladie d'Alzheimer est, par contre, moins claire ;

Alors que dans les années 80, les critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA excluaient toute pathologie vasculaire pour porter un diagnostic de la MA probable, la place des facteurs de risque vasculaires a été récemment remise en lumière dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer.

L'hypertension artérielle et l'athérosclérose semblent associées à un risque accru de survenue d'une maladie d'Alzheimer, et le traitement de l'hypertension artérielle pourrait entraîner une réduction importante de l'incidence de la maladie d'Alzheimer .

Le diabète majorerait également le risque de survenue de maladie d'Alzheimer, les sujets diabétiques ayant un risque multiplié par 1,9 de développer une maladie d'Alzheimer (55).

Pour la consommation tabagique, les premières études sur la relation entre consommation tabagique et risque de démence et d'Alzheimer, montraient un effet protecteur de la consommation tabagique sur la survenue d'une maladie d'Alzheimer (56). L'explication proposée était alors une compensation du déficit cholinergique existant dans la maladie d'Alzheimer par la nicotine contenue dans le tabac, stimulant les récepteurs cholinergiques nicotinique.

Tous ces résultats ont, cependant, été obtenus à partir d'études cas-témoins, sujettes à de nombreux biais dans l'analyse des facteurs de risque de démence.

Plus récemment, des résultats inverses ont été retrouvés dans le cadre d'études de cohortes prospectives en population (57), montrant un effet néfaste de la consommation tabagique sur la survenue d'une maladie d'Alzheimer (OR = 2,3).

Enfin, les résultats sont très controversés entre marqueurs biologiques du métabolisme lipidique et risque de maladie d'Alzheimer. Des travaux ont rapporté une relation inverse entre taux d'HDL cholestérol et risque de démence, avec un risque relatif de 0,1 chez les sujets ayant un taux d'HDLC dans le quartile supérieur de la distribution (58).

Cette relation reste donc encore à démontrer avant de pouvoir évaluer l'impact réel des facteurs vasculaires sur la survenue d'une démence.

Cette analyse non exhaustive des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer confirme que la maladie d'Alzheimer est bien une maladie multi-factorielle. Cependant, nous pouvons exposer notre point de vue par un classement des facteurs de risque de MA tardive (après 65ans) selon que leur rôle est certain, probable, possible ou peu crédible (Tableau III).

Tableau III: La relation causale entre certains facteurs de risque et la maladie d'Alzheimer (46)

Rôle causal dans la maladie	Facteurs
Certain	Âge, génotype apoE
Probable	Sexe, niveau d'études, vie active, facteurs vasculaires
Possible	Dépression, facteurs nutritionnels, alcool, aluminium, œstrogènes, anti-inflammatoires, environnement social, taille de la tête
Peu crédible	Traumatisme crânien, profession

II.4. DIAGNOSTIC

II.4.1. Diagnostic de la Maladie d'Alzheimer

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents précèdent de plusieurs décennies le diagnostic de la maladie. L'avènement de l'imagerie morphologique et fonctionnelle ainsi que des marqueurs biologiques a amené la communauté scientifique à revoir les critères diagnostiques du National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA) en vigueur depuis 1984 (34).

En 2007, Dubois et al (73), ont proposé une révision des critères en y incluant des paramètres concernant les biomarqueurs, l'objectif étant un diagnostic plus précoce et plus précis.

Ces critères ont, cependant, été proposés dans le cadre limité de la recherche et dans le but essentiel d'inclure les patients dans les essais thérapeutiques. Le diagnostic de MA probable est alors posé en présence d'un déficit précoce et significatif de la mémoire épisodique d'installation progressive associé à un ou plusieurs des biomarqueurs suivants:

- Atrophie des structures temporales internes à l'IRM,
- Mise en évidence de biomarqueurs spécifiques dans le LCR (diminution du peptide A β 1-42, augmentation de la protéine Tau totale et/ou de la protéine Tau phosphorylée),
- Profil métabolique spécifique à la TEP-FDG (hypo-métabolisme),
- Existence d'une mutation génétique spécifique des formes familiales.

En 2011, le National Institute of Aging et l'Alzheimer Association a proposé des nouvelles recommandations pour le diagnostic de la MA applicables à la fois pour la clinique et la recherche (59).

Concernant ces nouvelles recommandations, il faut souligner que tous les patients qui répondent aux critères de NINCDS–ADRDA de 1984 de MA probable remplissent également ces nouveaux critères de 2011. Une des différences avec les critères de 1984 est que ces recommandations intègrent à la forme classique de MA, des présentations initiales non-amnésiques telles que l'aphasie progressive primaire logopénique, l'atrophie corticale postérieure ou le variant frontal de la MA.

Dans ces recommandations de 2011, aux stades de MA probable ou possible, les critères cliniques cardinaux de démence due à la MA continuent à être la pierre angulaire du diagnostic en pratique clinique courante (même si les biomarqueurs sont censés améliorer la spécificité du diagnostic physiopathologique pour les centres qui disposent d'une telle technique).

II.4.2. Evolution des critères de diagnostic

Sans confirmation histologique de la présence des lésions spécifiques de la maladie, les critères de diagnostic, accessibles au clinicien, reposaient, principalement, sur une description du syndrome clinique.

Le NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke -Alzheimer Disease and Related Disorders Association [\(45\)](#) définit la maladie par l'existence d'un syndrome démentiel caractérisé par un déficit mnésique obligatoirement associé à un autre trouble cognitif avec une répercussion sur les activités quotidiennes.

Plus récemment, en intégrant les nouveaux outils de diagnostic disponibles, ont été proposés de nouveaux critères de définition de la MA applicables à des stades moins avancés de la maladie, avec une atteinte cognitive légère n'affectant pas encore l'autonomie [\(59\)](#).

L'évolution des critères de diagnostic clinique est également accompagnée d'une redéfinition des critères neuropathologiques de définition de la MA [\(15\)](#). Les révisions dans les deux domaines ont, toutes deux, pour but de prendre en compte les formes modérées de la pathologie et les stades dits précliniques, dans lesquels l'atteinte de la mémoire n'a pas encore de répercussion sur l'autonomie.

En effet, les études neuro-pathologiques sur des populations âgées, ou les corrélations clinico-pathologiques sur des cohortes cliniques mentionnent, fréquemment, l'existence de personnes sans déficit objectif de la mémoire ou même indemnes de trouble mnésique qui présentent à l'examen histo-pathologique des lésions qualitativement similaires à celles des personnes avec une MA modérée [\(60\)](#).

Les nouveaux critères diagnostiques introduisent la notion de trouble cognitif léger dû à une maladie d'Alzheimer (Mild Cognitive Impairment, MCI) pour qualifier les patients, chez lesquels un trouble débutant mais pas assez sévère, pour établir un diagnostic certain, est associé à un marqueur biologique de maladie d'Alzheimer (61) ; les lésions pathologiques affectant le parenchyme cérébral étant à ce stade déjà similaires bien que moins abondantes que celles d'une MA certaine.

Le MCI est d'abord un stade clinique et il peut être dû à plusieurs processus pathologiques différents ; c'est uniquement la confirmation par un marqueur biologique qui permet de définir la probabilité qu'il soit dû à une MA.

L'enjeu principal du diagnostic de la MA se situe dans la recherche du changement pathologique le plus précoce qui permette de définir une MA avec une bonne spécificité et sensibilité.

En effet, les essais thérapeutiques actuels (immunothérapie, inhibiteurs de sécrétases) ciblent des voies métaboliques caractéristiques de la maladie et nécessitent une définition sensible et spécifique des participants (figure 11). L'accumulation des lésions dans le parenchyme cérébral précède de plusieurs années l'apparition des troubles cliniques (62).

Il existe quelques formes atypiques de la maladie d'Alzheimer qui, d'un point de vue pathologique, présentent des lésions évocatrices d'une MA, mais dont la distribution ne respecte pas la séquence stéréotypée de Braak et al (1991) (63) ; l'histoire clinique également, ne connaît pas l'évolution habituelle de la MA (15).

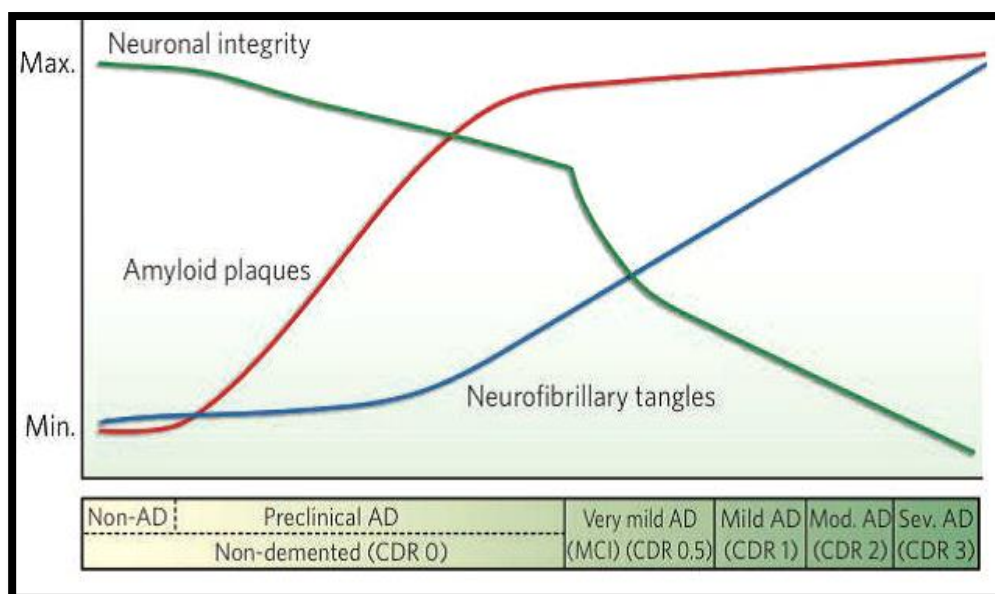


Figure 11 : Evolution temporelle des lésions neuropathologiques et de la dégénérescence neuronale en association avec les phases cliniques de la MA (62)

Ces formes se manifestent par une atteinte focale du cortex, et un respect relatif de la mémoire épisodique, qui, lorsqu'elle est atteinte, ne l'est que secondairement. Ainsi selon les critères de diagnostic actuels, les formes sans atteinte de la mémoire n'entrent pas dans le cadre de la définition de la MA.

Les formes atypiques de MA comprennent certaines formes d'aphasies primaires progressives (APP), l'atrophie corticale postérieure (ACP), et les variantes frontales de la MA (64).

L'ACP se caractérise par un syndrome clinique comportant des troubles visuo-spatiaux, une acalculie, mais une mémoire relativement préservée (65).

Dans 60 à 100% des cas, les études anatomopathologiques des patients concluent à une pathologie de type MA ; L'imagerie structurale (IRM) et fonctionnelle (SPECT ou TEP-FDG) montrent une atteinte des régions occipito-temporales.

L'APP se caractérise par un trouble initial et progressif du langage. Plusieurs types cliniques d'APP sont connus. La forme la plus fréquemment due à une maladie d'Alzheimer confirmée par la neuropathologie est la forme dite logopénique.

Le langage est essentiellement marqué par un manque du mot, des paraphasies et des troubles de la répétition.

L'imagerie montre une atteinte prédominante dans les régions périssylviennes gauches ou temporo-pariétale gauche.

Les variantes frontales de MA se présentent par un syndrome dysexécutif majeur et des troubles comportementaux, alors que les troubles de la mémoire épisodiques peuvent être au second plan.

Les études neuropathologiques suggèrent que ces différentes formes cliniques de la MA sont associées à un motif de distribution corticale des DNF, différent de celui de la MA typique, avec une relative préservation des structures limbiques (66)

- les marqueurs topographiques, qui donnent des indications sur l'aire cérébrale affectée, et, s'intéressent donc à la description clinique,
- les marqueurs physiopathologiques qui rendent compte de l'existence des lésions cérébrales, et renseignent sur la dérégulation physiologique qui affecte les malades.

II.4.2.1. Les recommandations européennes

Récemment, des guidelines européens ont été proposés et donnent des recommandations concernant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (67). Ces recommandations insistent sur l'importance de l'évaluation des fonctions cognitives pour les raisons suivantes :

- le diagnostic d'une démence repose principalement sur une mise en évidence du déficit cognitif (notamment dans le domaine de la mémoire épisodique, des fonctions instrumentales et exécutives),
- la plupart des étiologies peuvent être identifiées sur la base des modifications cognitives et comportementales,
- les patients consultent à des stades de plus en plus précoces, stades auxquels l'évaluation cognitive est la plus contributive.

L'investigation doit comporter une évaluation de l'efficacité cognitive globale. Le Mini Mental State Examination (MMSE) (68, 69) peut aider pour la détection de troubles cognitifs et sa sensibilité augmente si l'on tient compte de son déclin au cours du temps. Le « 7 minutes screen » (7) et la Clinical Dementia Rating (CDR) (70) (score = 1) montrent une spécificité de 94 % et une sensibilité de 92% pour le diagnostic de la démence.

Ces deux tests peuvent être utilisés comme des instruments de dépistage. La Mattis DRS (71) est plus longue de passation car elle évalue de façon plus complète les fonctions exécutives.

II.4.2.1.1. La mémoire

La mémoire doit être systématiquement évaluée. Le trouble du rappel de la mémoire épisodique à long terme est un pré-requis pour le diagnostic de démence. Le Rey Auditory Verbal Learning Test permet d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets non déments (72).

Un contrôle effectif de l'encodage de l'information est, cependant, nécessaire pour exclure le rôle de troubles dépressifs ou anxieux dans les difficultés de rappel mnésique. L'indiçage sémantique peut aussi permettre de séparer les déficits de récupération de ceux liés à un trouble du stockage (73).

Pour cette raison, le Memory Impairment Scale (MIS) (74) (sensibilité de 60% et spécificité de 96% pour la démence) et l'épreuve des 5 mots (75) (sensibilité de 91% et spécificité de 87% pour la maladie d'Alzheimer) sont des tests à la fois simples et rapides qui peuvent être utiles pour un dépistage.

La mémoire sémantique doit aussi être évaluée par des épreuves de fluence catégorielle, de dénomination ou de définition d'images ou de mots.

II.4.2.1.2. Les fonctions exécutives

Un syndrome dysexécutif est observé dans de nombreuses pathologies démentielles ou non. Il est responsable d'une diminution de la fluence verbale et d'une réduction du discours, de persévérations mentales, de troubles du rappel, de troubles attentionnels, d'une pensée concrète et d'une difficulté d'adaptation comportementale.

Les perturbations peuvent être évaluées par l'épreuve de classement de cartes du Wisconsin « le Trail Making Test, le test de Stroop », des tests de fluence verbale (76).

II.4.2.1.3. Les fonctions instrumentales

Le langage (compréhension et expression), la lecture et l'écriture, les praxies (réalisation et reconnaissance), les fonctions visuo-spatiales et visuo-constructives peuvent être plus ou moins altérées au cours de la maladie d'Alzheimer et de toutes démences touchant principalement les aires corticales rétro-rolandiques et doivent être systématiquement évaluées par des batteries correspondantes.

II.4.2.1.4. Les troubles psycho-comportementaux

Les troubles psycho-comportementaux sont habituels au cours de la maladie d'Alzheimer et contribuent de façon importante à l' handicap du patient et au fardeau de l'aidant.

Ils sont un facteur majeur de la prescription de psychotropes et de placements en Institution (77). Leur évolution dans le temps varie au cours de la maladie.

L'apathie, la dépression et l'anxiété surviennent habituellement assez tôt dans l'évolution de la maladie alors que le délire, les hallucinations et l'agitation apparaissent habituellement dans les stades plus évolués. Ils doivent être systématiquement recherchés car ils peuvent être masqués par les patients ou les aidants.

Des questionnaires permettent de préciser leur présence, leur fréquence, leur sévérité et leur retentissement sur l'aidant principal. Il s'agit en particulier du Neuropsychiatric Inventory (NPI) et du Behave-AD

- L'apathie et l'inertie sont le trouble neuropsychiatrique le plus fréquent (72%). Ils surviennent indépendamment d'une humeur dépressive
- L'agitation et l'agressivité sont également fréquentes (60%) et représentent une cause fréquente d'institutionnalisation.
- La dépression (48%) doit être évaluée indépendamment de la perte de poids, des modifications de l'appétit, des troubles du sommeil ou du ralentissement qui peuvent être des symptômes liés directement à la démence.
- Les convictions délirantes (de vol, de ruine...) des hallucinations doivent être systématiquement recherchées(78) .

II.4.1.2.5. Les activités de la vie quotidienne

L'évaluation des activités fonctionnelles de la vie quotidienne est un élément fondamental du syndrome démentiel. Son évaluation fait donc partie de la procédure diagnostique et permet également au clinicien d'évaluer les besoins de prise en charge personnelle ou institutionnelle.

Ces capacités sont évaluées par différents questionnaires, soit du patient, soit de son aidant principal et concernent les activités élémentaires ou basiques (habillage, repas) et les activités instrumentales (courses...).

Les échelles les plus fréquemment utilisées sont celles de l'Instrumental Activity of Daily Living (IADL) et l'Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS), ADL Scale (79).

II.4.2.2. Les recommandations de l'ANAES

Les recommandations de l'ANAES pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer reprennent ces critères. L'ANAES stipule, en effet, que la démarche diagnostique pour un patient doit comporter les critères suivants :

- un entretien avec le patient et un accompagnant capable de donner des informations fiables sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, l'histoire de la maladie et le retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne du patient.

Ce retentissement peut être évalué à l'aide d'échelles d'activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) et en particulier l'échelle simplifiée comportant les quatre items les plus sensibles (80)

- utilisation du téléphone,
- utilisation des transports,
- prise des médicaments,
- gestion des finances.

L'entretien doit aussi rechercher des troubles psycho-comportementaux d'apathie, de dépression, d'anxiété, d'hallucinations ou d'idées délirantes. Pour cela, il peut s'aider d'échelles comme la Geriatric Depression Scale (GDS) ou la Neuro Psychiatric Inventory (NPI) (81).

II.4.2.2.1. Un examen clinique

Il doit apprécier, notamment, l'état cardiovasculaire (HTA et autres facteurs de risque vasculaire), l'examen neurologique somatique et évaluer les fonctions cognitives. Pour cela, le Mini Mental Status Examination est recommandé dans sa version consensuelle établie par le GRECO (78).

D'autres tests peuvent être effectués, comme l'épreuve des cinq mots (75), les tests de fluence verbale Cardebat (76), le test de l'horloge (102), l'épreuve de similitudes (103). S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée où seront réalisés des tests neuropsychologiques approfondis.

II.4.2.2.2. Des examens biologiques

Le bilan biologique permet de rechercher une éventuelle cause curable ou de dépister une co-morbidité : dosage de la TSH, hémogramme, ionogramme sanguin incluant la calcémie, glycémie. La sérologie syphilitique, HIV et le dosage de la vitamine B12 et de folates, la ponction lombaire seront, en revanche, prescrits en fonction du contexte clinique (82, 83,84).

II.4.2.2.3. Un examen de neuro-imagerie

L'imagerie cérébrale doit être systématique (scanner cérébral ou mieux, IRM encéphalique) pour le diagnostic de toute démence d'installation récente. Il permet d'éliminer une autre cause de démence : processus expansif intracrânien, hydro-encéphalie à pression normale, lésions vasculaires ...

Une imagerie par émission mono-photonique (SPECT) peut être réalisée, quand il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une autre démence dégénérative (démence fronto-temporale par exemple).

En définitive, le groupe de l'ANAES recommande d'utiliser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM IV (85)

D'une façon générale, il est d'autant plus difficiles aux deux extrémités de l'évolution de la maladie au début car les symptômes sont discrets et peuvent être confondus avec des difficultés liées au vieillissement normal. C'est l'une des raisons pour laquelle le diagnostic est aujourd'hui porté lorsque les patients atteignent le seuil de la démence.

A la fin de l'évolution, également, car il est difficile aux stades ultimes de la dégradation cognitive et comportementale, de retrouver à l'examen des stigmates spécifiques d'une affection : c'est souligner l'importance de l'interrogatoire de l'entourage sur le mode d'installation des troubles dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

II.4.2.3. Marqueurs de la maladie d'Alzheimer

II.4.2.3.1. Marqueurs topographiques

a) Neuropsychologie : le syndrome amnésique de type hippocampique

Le symptôme majeur qui initie le début de la phase clinique et les premières plaintes cognitives est le trouble de la mémoire épisodique antérograde, c'est-à-dire, liée au souvenir des événements récents. La mémoire épisodique est directement affectée par l'atteinte des structures temporales internes, qui sont impliquées dans la mémoire à long terme (86). Le processus de mémorisation peut être schématisé en trois étapes :(figure 12)

- la première constituant l'acquisition de l'information, est l'encodage.
Il est dépendant de l'attention, et de l'accès au registre sémantique de l'individu, c'est-à-dire de sa capacité à reconnaître un terme, ou une forme et de lui associer une signification.
- La seconde étape est le stockage, ou consolidation mnésique, où se constitue la trace mnésique durable.
La dernière étape est la récupération, qui constitue le rappel de l'information en vue de son utilisation. Cette étape met en jeu des stratégies de récupération impliquant les fonctions exécutives (frontales).

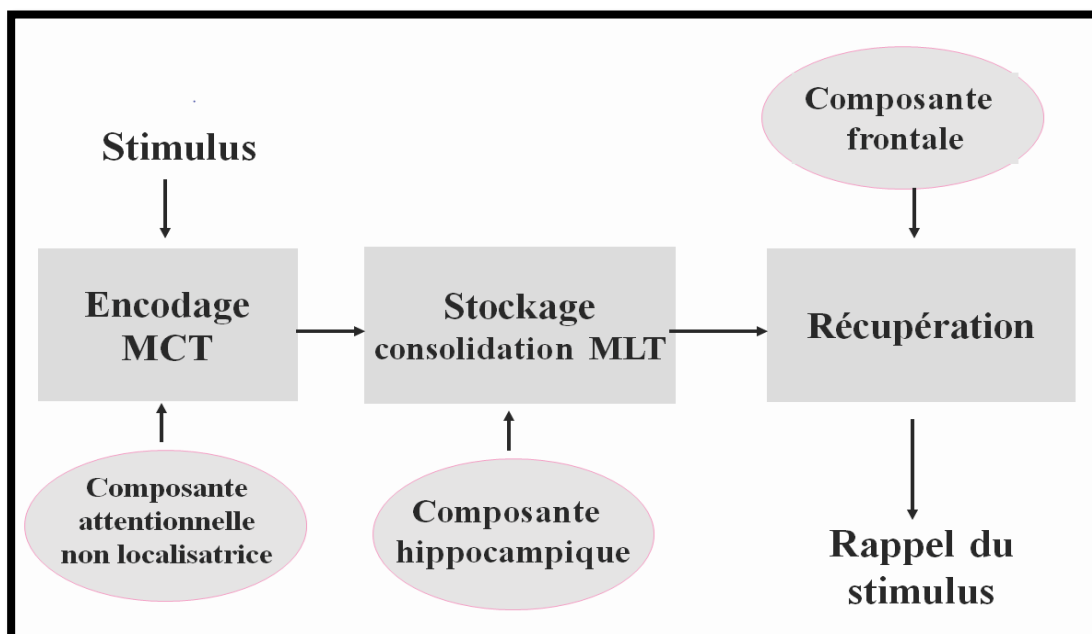


Figure 12 : Les différentes étapes de la mémoire épisodique (86)

Un test neuropsychologique qui permet de distinguer les étapes de la mémorisation est le test de rappel libre et indicé à 16 items (RL / RI 16). Ce test permet d'identifier un syndrome amnésique de type hippocampique défini par un rappel spontané déficitaire et un rappel indicé déficitaire (efficacité de l'indigage sémantique < 71%).

La valeur pronostique du test a été démontrée dans une étude multicentrique, avec un suivi longitudinal de 223 sujets avec un MCI suivis pendant 3 ans (87).

Dans ce travail, la sensibilité et la spécificité du test pour détecter une évolution vers une MA était d'environ 80%. Dans une population de malades MA, les scores aux tests étaient corrélés à la sévérité de l'atrophie des régions temporales médianes gauches, de l'hippocampe gauche et des régions CA1 intra-hippocampiques, dont on sait leur rôle dans les processus de consolidation mnésique (88,89).

La maladie d'Alzheimer induit, dans sa forme typique, une atteinte progressive de la mémoire et dans un second temps des autres grandes fonctions cognitives (langage, gestuelle, etc.).

Il existe différents types de mémoires qui fonctionnent probablement de façon modulaire tout en étant liées les unes aux autres. Cinq systèmes de mémoire sont distingués par Schacter et Tulving (90) sur la base des différentes fonctions comportementales et cognitives et des types d'informations ou de connaissances qu'ils traitent, de la façon dont l'information est représentée, de leurs substrats anatomiques (structures et mécanismes neuronaux), ou encore du moment de leur apparition au cours des développements phylogénétique et ontogénétique.

Les différents systèmes de mémoire décrits par ces auteurs sont:

- la mémoire à court terme et les systèmes de mémoire à long terme comprenant la mémoire procédurale, le système de représentation perceptive,
- la mémoire sémantique,
- la mémoire épisodique.

Dans le cas des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, caractérisés par une atteinte du lobe temporal médian, en particulier des régions sub-hippocampiques et de l'hippocampe, on observe un déficit prononcé de la mémoire épisodique au stade débutant de la maladie, tandis que les troubles de la mémoire sémantique surviennent plus tard. Néanmoins, des études ont montré qu'un affaiblissement de la mémoire sémantique pouvait survenir aussi dès les premiers stades de la maladie (91).

Le terme de mémoire épisodique désigne la capacité à se souvenir d'évènements contextualisés (92). Au cours de la maladie d'Alzheimer, c'est une atteinte particulière, dite de type hippocampique, de cette mémoire épisodique qui est la plus spécifique du diagnostic (93,94). Cette altération se caractérise par une difficulté d'enregistrement (ou d'encodage) de l'information dont le rappel n'est pas facilité par un indice (ce qui dénote une atteinte du stockage de l'information, en lien avec un dysfonctionnement des structures temporelles internes) (figure 13).

Les altérations de mémoire épisodique « non hippocampique » sont le reflet d'une fragilité des processus d'encodage ou de récupération liés soit à un trouble attentionnel soit à un trouble dysexécutif ou les deux.

Ces troubles attentionnels ou dysexécutifs ne sont pas spécifiques d'une pathologie particulière puisqu'ils peuvent se rencontrer aussi bien au cours du vieillissement « normal » qu'au cours d'une dépression, d'un trouble anxieux, d'une tumeur frontale, d'une prise de psychotrope, etc. Bien qu'il soit possible d'identifier l'amnésie épisodique de type hippocampique dans d'autres pathologies (95), elle reste très évocatrice d'une maladie d'Alzheimer dont elle est souvent un signe initial (95).

Il est intéressant de noter que les représentations épisodiques à contexte « pauvres » (liste de mots dans un test de mémoire par exemple) devraient être atteintes au cours de la maladie d'Alzheimer avant la mémorisation des représentations à contexte « riche » (comme le dîner de la veille) (96).

En effet, si les premières dépendent des régions sub-hippocampiques (cortex périrhinal et entorhinal), les secondes reposent sur le fonctionnement de l'hippocampe, atteint, secondairement, selon les stades de Braak et Braak (63). Cette hypothèse est séduisante pour expliquer que les tests de mémoire peuvent être perturbés, précocement, dans la maladie alors même que l'autonomie du patient est globalement préservée. (Figure 13)

Les atteintes prédominantes d'autres systèmes de mémoire: mémoire sémantique par exemple, sont plutôt évocatrices d'autres maladies comme la démence sémantique que d'une maladie d'Alzheimer. Différents tests existent pour explorer la mémoire épisodique en pratique clinique. Une atteinte de cette mémoire non spécifique de maladie d'Alzheimer a pu être observée dans divers affections (97, 98).

Cependant, l'utilisation de tests dédiés tel que le rappel libre/rappel indicé 16 items (ou FCSRT pour « *free and cued selective reminding test* ») permet une analyse plus fine des troubles de la mémoire spécifiques de la maladie d'Alzheimer (99).

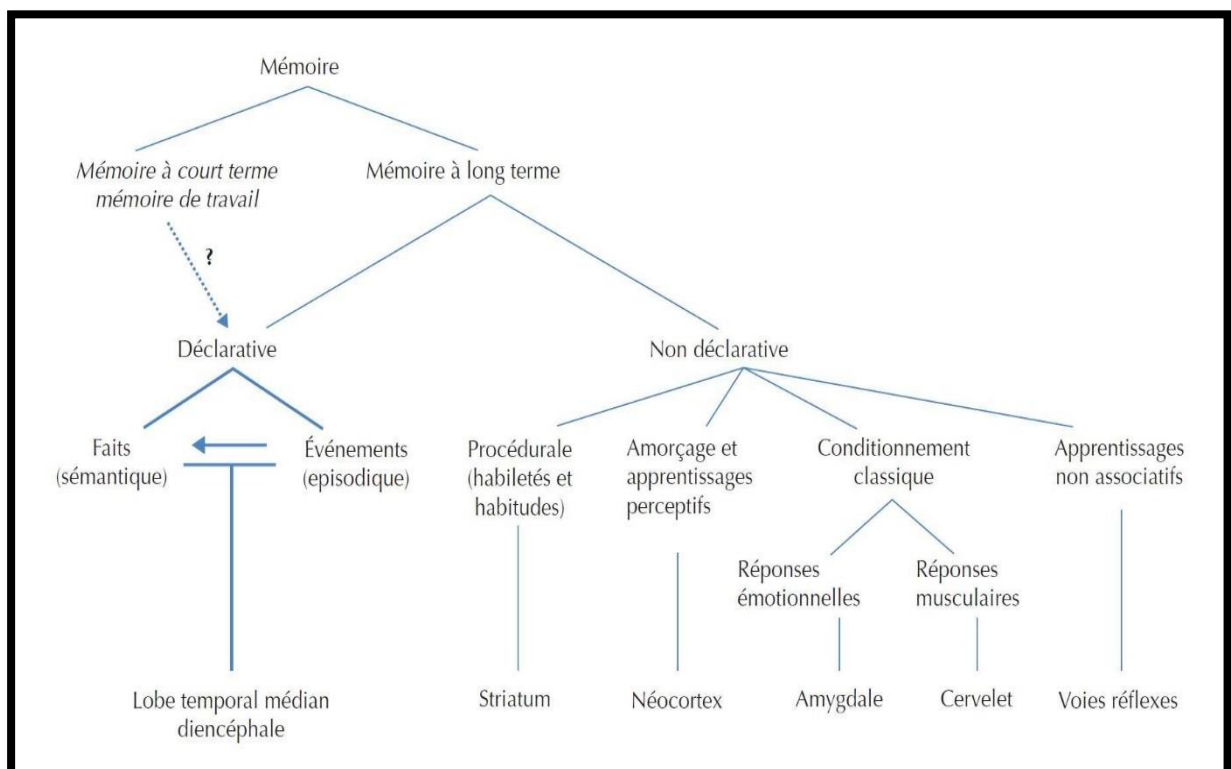


Figure 13: Modèle des différents systèmes de mémoire et corrélats neuro-anatomiques de ces systems selon Squire (99)

b) **Les critères de recherche du National Institute of Ageing –principales différences avec les critères de l’IWG.**

La publication des critères de l’IWG a été suivie quelques années plus tard de celle du consortium du National Institute of Ageing (100). Ces critères sont assez proches de ceux de l’IWG en ceci qu’ils proposent un algorithme diagnostique reposant sur les nouveaux examens paracliniques sus décrits (IRM, scintigraphie et tomographie par émission de positrons cérébrales, biomarqueurs du liquide céphalorachidien). Toutefois, ils présentent trois différences fondamentales avec les critères de l’IWG (101) (Tableau IV)

Tableau IV: Principales différences entre les critères de l’International Working Group et du National Institute of Ageing – Alzheimer Association pour le diagnostic de la MA (101)

Degré d’évolution de la maladie d’Alzheimer (MA) en fonction de son expression clinique		
Absence de symptômes	Symptômes légers sans perte d’autonomie	Symptômes sévères et perte d’autonomie
MA préclinique: sujets cognitivement normaux porteurs de mutation autosomique dominante à l’origine d’une MA Asymptomatiques à risque de MA: sujets cognitivement normaux avec des marqueurs physiopathologiques de MA positifs (Aβ ou Tau). MA préclinique Stade 1: sujets cognitivement normaux et marqueurs amyloïde positif Stade 2: sujets cognitivement normaux et marqueurs amyloïde et de neurodégénérescence positifs Stade 3: Sujets présentant des troubles cognitifs subtils et marqueurs amyloïde et de neurodégénérescence positifs	MA prodromale ou prédéméntielle: Sujets présentant des troubles cognitifs légers selon un profil particulier* et des marqueurs physiopathologiques de MA positifs (Aβ ou Tau). « MCI due to AD » (trouble cognitif léger dû à la MA): Tout type de trouble cognitif léger et un marqueur paraclinique de MA avec différents degrés de probabilité en fonction de la concordance/discordance des différents marqueurs testés	MA au stade de démence: Idem MA prodromale avec Comme seule différence la sévérité Des symptômes MA au stade de démence: Idem « MCI due to AD » avec Comme seule différence la sévérité Des symptômes

c) Evolution et troubles associés

Bien que la progression des lésions des tissus cérébraux soit stéréotypée, l'évolution de la MA est assez polymorphe dans le type d'atteinte cognitive dont souffre le patient et dans l'ordre et l'intensité avec laquelle elles se manifestent.

Les troubles du langage sont les plus fréquents après les troubles mnésiques. Ils se manifestent par un manque du mot, et une diminution de la fluence verbale (liste de mots énoncés en un temps limité), et s'accompagnent progressivement de difficultés de compréhension, jusqu'à une aphasie globale sévère.

L'aphasie est le plus souvent associée à une apraxie gestuelle et à des troubles visuo-constructifs, signant une extension des lésions aux régions corticales pariétales.

Fréquemment, sont aussi observées des atteintes des fonctions exécutives avec une difficulté dans la pensée abstraite, le jugement et la planification, signant une extension des lésions aux lobes frontaux.

En plus, des atteintes cognitives, les patients souffrent souvent d'une apathie, de dépression et d'anxiété. D'autres troubles tels que des hallucinations visuelles, des troubles du sommeil, ou une désinhibition, peuvent se manifester quand progresse la maladie (1).

d) IRM structurelle

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) revêt un double intérêt : celui d'écarter d'autres causes éventuelles d'atteinte cognitive pouvant interférer avec l'interprétation des données cliniques comme la présence d'un processus expansif ou d'une atteinte vasculaire.

En plus du diagnostic différentiel, l'évolution des techniques de neuroimagerie a permis le développement et la généralisation de l'IRM en tant qu'outil indispensable de l'exploration diagnostique d'un patient.

Elle permet d'apprécier l'importance de l'atrophie cérébrale qui accompagne l'évolution des maladies neurodégénératives, et permet notamment une quantification du volume des hippocampes (76).

En effet, le volume des structures temporales internes est réduit en comparaison des témoins âgés. Jack et al/ montrent dans une étude comparant les stades de Braak au volume hippocampique avant le décès (97), que l'atrophie de l'hippocampe suit la pathologie Tau dans le cortex entorhinal et propose le volume de l'hippocampe comme l'un des marqueurs de neurodégénérescence.

Dans une étude récente (81), le même auteur montre que la diminution du volume de l'hippocampe sur un an n'est en revanche pas corrélée avec la charge amyloïde au départ. Cette dernière technique, associée à la mesure du volume hippocampique, permettrait d'améliorer la classification diagnostique des patients MA versus contrôles dès le stade de MCI.

L'IRM a de nombreux atouts:

- Sa disponibilité (elle équipe la quasi-totalité des centres hospitaliers dans les pays industrialisés). Elle est utilisée en routine chez les patients chez lesquels on suspecte une MA avant tout pour éliminer un diagnostic différentiel curable, apprécier la charge vasculaire mais aussi pour rechercher des signes directs de la maladie : atrophie temporale interne, microhémorragies (angiopathie amyloïde).
- En dehors de rares contre-indications, l'IRM n'a pas d'effets indésirables, elle peut être répétée, permettant le suivi longitudinal de la maladie et pouvant ainsi servir de "surrogate marker" à l'évaluation des effets thérapeutiques.
- **L'IRM apporte**, aujourd'hui des informations morphologiques variées, grâce aux nombreuses sequences possibles (notamment de diffusion, perfusion ou spectroscopique). Le symptôme le plus décrit est l'atrophie hippocampique comme illustrée dans la (figure 14). Mais d'autres Signes, comme l'atrophie postérieure sont aussi en faveur du diagnostic de MA (102,103).
- C'est enfin, un outil translationnel qui peut aussi être utilisé en recherche chez l'animal, pour élucider la physiopathologie de la MA ou évaluer l'efficacité de thérapies au stade préclinique.

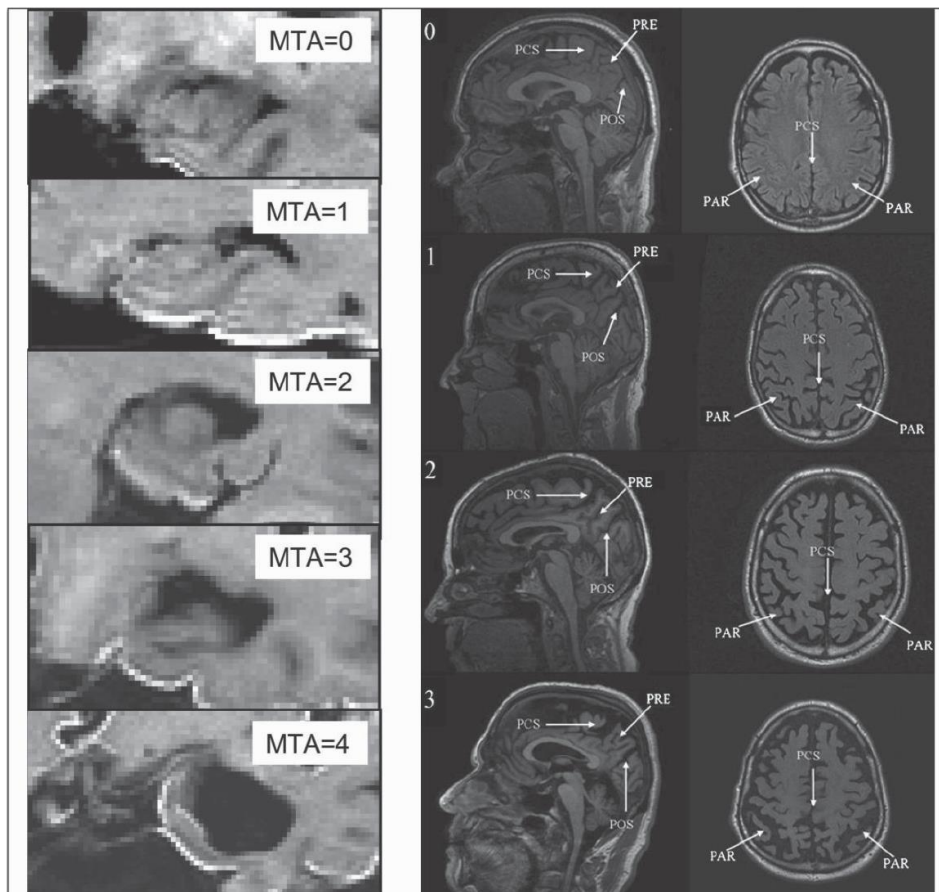


Figure 14: Signes radiologiques principaux de maladie d'Alzheimer en IRM
 -Colonne de gauche : l'atrophie hypocampique catégorisée selon les stades de Scheltens (MTA = medio-emporal atrophy) (102)
 -Colonne de droite : l'atrophie postérieure est un autre signe évocateur de la MA (103)

e) Imagerie fonctionnelle

Les deux modalités d'imagerie isotopique couramment utilisées dans la MA sont la scintigraphie de perfusion (single-photon-emitting computed tomography, SPECT), et la tomographie par émission de positrons (TEP).

Les deux méthodes reposent sur l'injection préalable d'un composé de synthèse couplé à un isotope radioactif. Dans la scintigraphie SPECT appliquée à la MA, on mesure l'afflux sanguin dans les différentes régions cérébrales dans le voisinage des neurones dont l'activité est élevée (103).

Dans la MA, l'hypoperfusion des régions temporo-pariétales et temporales médiales associée à une activité préservée dans le reste du cerveau est un bon critère de diagnostic. Une étude longitudinale sur 83 patients avec une légère plainte cognitive (104) montre qu'une hypo-perfusion pariétale droite, et hippocampique est associée à un risque de conversion vers un stade démentiel à 3 ans.

La TEP au fluoro-desoxyglucose (FDG), mesure la consommation de glucose par les astrocytes et repose sur les besoins métaboliques des neurones dans les régions à activité plus importante.

Dans la TEP, la caméra ne mesure pas un photon gamma issu de la désintégration de l'isotope radioactif, mais deux photons gamma diamétralement opposés et d'énergie équivalente (500 KeV) émis lors de la réaction d'annihilation qui résulte de la rencontre entre un positron, (émis par la désintégration du fluor-18) et un électron rencontré sur son chemin (1 à 3 mm).

La connaissance de l'atténuation des tissus, mesurée préalablement, permet une reconstruction efficace de la localisation de la désintégration et autorise, par ailleurs, une approche quantitative qui n'est pas permise par le SPECT. La résolution dépend de la caméra utilisée et peut aller jusqu'à 2,5 mm.

L'hypométabolisme glucidique affecte les aires corticales associatives primaires (92) et permet la discrimination des patients MA relativement aux témoins, et distingue les MCI à risque de conversion vers une MA (93) (figure 15)

Ce type d'imagerie reposant sur l'injection de radioligands permet d'avoir, en fonction du produit injecté une idée, d'une part, du métabolisme cérébral (abaissé dans les régions corticales postérieures dans la MA) , ou d'autre part, de la charge et de la répartition des dépôts aggrégés d'A β cérébraux (figure 15) (94,95,96,97)

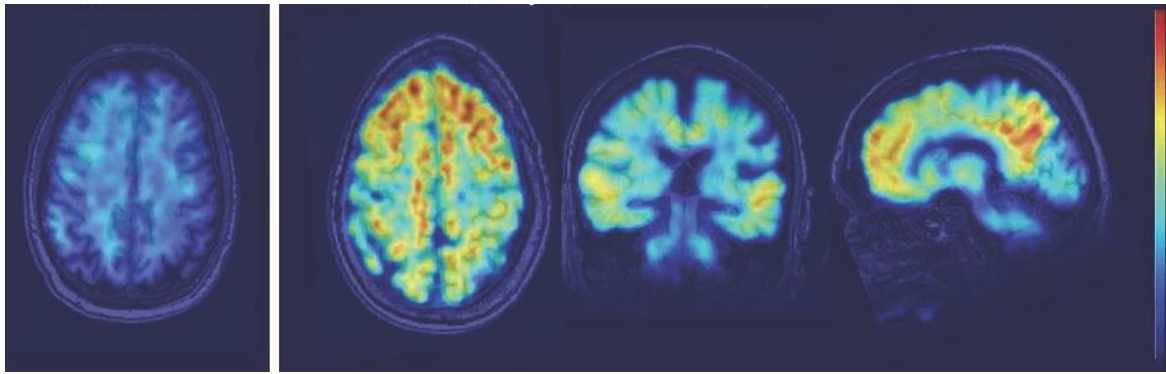


Figure 15 : Résultats d'un TEP SCAN amyloïde chez le sujet contrôle.

Le traceur ne se fixe pas alors que chez le patient atteint d'une MA on observe une rétention du ligand au niveau cortical surtout dans les régions frontales et singulaires (97).

II.4.2.4.2. Marqueurs physiologiques

Les deux types de marqueurs physiopathologiques de la MA utilisés par le clinicien sont les dosages des peptides A β , de la protéine Tau et de la protéine Tau phosphorylée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), et l'imagerie isotopique par TEP des dépôts amyloïdes cérébraux.

a) Le Liquide Céphalo Rachidien (LCR)

En pratique clinique, le recours au LCR a encore souvent lieu quand le tableau clinique présente des atypies. Pourtant le diagnostic basé sur les seuls critères cliniques peut entraîner un taux important de faux diagnostics, en particulier, quand les signes sont encore discrets (98).

Les marqueurs du LCR couramment utilisés sont les peptides A β 42 ou A β 40, la protéine Tau, et les formes phosphorylées de la protéine Tau dont on a pu montrer que les résidus phosphorylés sont nombreux et parfois spécifique d'une pathologie (99).

Ainsi le dosage des protéines Tau phosphorylées sur certains résidus, en particulier la thréonine 181 et 231, s'avère utile au diagnostic différentiel à partir du LCR. Les travaux avec confirmation neuropathologique montrent une bonne corrélation entre les dosages de protéine Tau et le compte des DNF d'une part, et une corrélation négative entre les dosages d'A β 42 avec la charge amyloïde d'autre part (100).

Le meilleur prédicteur de MA débutante, ou de risque de conversion vers un MCI est une combinaison de plusieurs dosages (101). La sensibilité/spécificité comprise entre 80 et 90 % pour les marqueurs isolés, est améliorée quand ils sont combinés

D'autres approches visent le dosage systématique des analyses du LCR pour tenter d'identifier une signature métabolique de la MA (102,103).

Le tableau V Les cinq biomarqueurs actuellement validés comme critères diagnostiques dans la MA (104), pouvant être utilisés en clinique et en recherche.

Tableau V : Biomarqueurs validés pour le diagnostic de la MA (104)

Biomarqueurs de la pathologie B amyloïde	Résultats attendus
TEP amyloïde	Présence de plaques amyloïdes
Protéine AB-42 dans le LCR	Diminution
Biomarqueurs de la dégénérescence liés à la pathologie Tau	Résultats attendus
TEP-FDG cérébral	Hypométabolisme dans les régions temporo pariétales bilatérales et/ou au niveau de la région singulaire postérieure
Protéine Tau dans le LCR	Augmentation
IRM cérébrale	Atrophie des structures temporales internes (hyppocampe, cortex enthorinal, amygdales....)

L'utilisation de ces biomarqueurs présente toutefois des limitations en termes de coût, d'invasivité et d'acceptabilité, ou de délais dans l'obtention des résultats. C'est dans ce Contexte que plus récemment, des chercheurs américains ont proposé un biomarqueur sanguin à partir de l'analyse de 10 lipides reflet de l'intégrité de la membrane cellulaire pouvant permettre de détecter la MA au stade préclinique avec une sensibilité supérieure à 90% .

Cependant, cette découverte exige une validation externe avant de l'utiliser en pratique clinique.

b) - Bio marqueurs sériques

Faire un diagnostic de MA dans les stades cliniques les plus précoces, quand les premiers symptômes sont encore légers, n'est pas aisé.

Pourtant, afin de traiter la MA avant que la neuro-dégénérescence n'ait progressé jusqu'à des stades irréversibles de progression de la maladie, il est nécessaire, d'avoir recours à un bio-marqueur ou à une combinaison de bio-marqueurs permettant un diagnostic des stades pré-symptomatiques ou légers de la maladie.

Les marqueurs du liquide céphalorachidien (LCR) ont montré leur large contribution dans l'établissement d'un diagnostic précoce de la maladie (99), cependant la ponction lombaire est un examen invasif difficile à justifier chez les sujets sains.

En revanche, le LCR est produit à raison de 500ml par jour et en relation avec le sang au niveau des villosités arachnoïdiennes et des capillaires par la barrière hémato encéphalique ; faisant du sang, un tissu dans lequel on peut potentiellement détecter les modifications biochimiques qui accompagnent la MA (101).

L'identification d'un marqueur sanguin revêt, par ailleurs, beaucoup d'autres avantages, parmi lesquels figurent le faible coût, qui permettrait son utilisation en première ligne, la simplicité de réaliser un prélèvement qui réduit les réticences des patients ou des comités d'éthique, et rend possible les mesures répétées à faibles intervalles qui restent très rares avec le LCR (23).

La conférence de la Alzheimer's drug discovery foundation (ADDF) en avril 2013, a fait ressortir la nécessité urgente de mettre au point un marqueur ou un panel de marqueurs sanguin permettant de définir une signature de la maladie, et propose un état des lieux des domaines dans lesquels l'amélioration des connaissances est la plus urgente (105).

Un des points qui ressort de cet état des lieux est la variabilité entre les études qui complique la reproduction des résultats, ou rend discutable leur interprétation.

En effet dès les années 1970, furent rapportés des travaux mentionnant la grande variabilité des dosages sanguins entre individus (105), ainsi que la variabilité intra-individuelle à quelques heures d'intervalle (106), et la difficulté d'établir des valeurs de référence (42).

Une possibilité pour améliorer la spécificité des marqueurs serait une stratification des patients sur la base des données d'imagerie amyloïde, ou des dosages du LCR en combinaison des performances cognitives (102).

La composante multifactorielle des maladies neurodégénératives est d'ailleurs en partie la cause de leur grande complexité, dans la MA en particulier, on a pu déterminer une cause purement génétique dans moins d'un individu sur 100 ; le reste des cas est expliqué par certains facteurs de risque ou provient de variants de séquences rares encore non identifiés (107), mais surtout les facteurs environnementaux pourraient expliquer 21% des cas (108).

II.4.2.4. L'importance du diagnostic précoce

Dans leur rapport annuel Alzheimer's disease international 2011, Prince et al/ soulignent l'importance d'un diagnostic précoce de la MA, et concluent que le coût sociétal de la maladie pourrait être réduit de façon significative avec une prise en charge précoce et adaptée des malades, indépendamment de l'évolution des possibilités thérapeutiques disponibles. Ils préconisent de favoriser le diagnostic des malades qui selon les auteurs, est encore trop souvent méconnu, et confondu avec le vieillissement normal .

De plus, le diagnostic est souvent posé tardivement, en raison de la difficulté à aborder le diagnostic ouvertement, de la croyance erronée que le déclin cognitif est un élément normal du vieillissement, et surtout, d'un esprit de fatalisme reposant sur la croyance que rien ne peut être fait pour pallier au déclin cognitif (109).

Le diagnostic précoce ainsi qu'une meilleure prise en charge pharmacologique et non pharmacologique pourraient retarder la progression du niveau de dépendance des malades, qui est la cause principale des coûts induits par la maladie (financier ou personnel) (110).

La précocité du diagnostic permettrait donc d'accompagner du mieux possible un patient et son entourage dans l'évolution de cette maladie. La mise en place de stratégies thérapeutiques au sens large, de préconisation, d'anticipation doit permettre à la personne malade et à son entourage de mieux faire face à une situation qui reste pour autant difficile.

Cette modalité de prise en charge, très globale, vise à développer une stratégie la mieux adaptée possible pour ralentir le déclin cognitif mais vise également à anticiper certains troubles du comportement et à limiter l'impact de ceux-ci s'ils se déclarent. Elle doit également favoriser autant que faire se peut, une vie autonome de l'individu, au regard de ses capacités, et intégrer la prise en charge de l'ensemble des comorbidités présentes.

La mise en place précoce de stratégies adaptatives à un déficit mnésique présent, mais qui pour autant ne touche pas toutes les mémoires, et l'apport d'informations tant au patient qu'à son entourage permettent aujourd'hui de vivre différemment cette maladie.

Une meilleure caractérisation de critères cliniques et paracliniques permettent l'identification, non pas d'une possible ou d'une probable démence de type Alzheimer, mais d'une possible ou d'une probable maladie d'Alzheimer à un stade pré-déméntiel. Ces critères proposés et publiés par un groupe d'experts (110) correspondent indubitablement à une vision plus moderne de ce qu'est la maladie d'Alzheimer.

Il est évident pour tous, aujourd'hui, que cette maladie pré-existe de nombreuses années avant qu'elle ne puisse entraîner, à un stade plus prononcé de son retentissement, un syndrome démentiel qui reste caractérisé par une perte d'autonomie.

Ainsi, il est aujourd'hui possible, toujours en partant d'une plainte du patient, d'identifier une maladie d'Alzheimer avant même que celle-ci ne soit suffisamment avancée pour avoir un réel impact sur l'autonomie de l'individu qui présente la plainte mnésique. Cela suppose d'identifier un profil d'atteinte mnésique de type hippocampique, complété par une objectivation paraclinique soit d'une réduction de volume hippocampique, soit d'un profil au niveau des bio-marqueurs du LCR compatible avec une maladie d'Alzheimer ou, enfin, par l'apport de l'imagerie fonctionnelle.

Ainsi, quand on parle de diagnostic précoce dans la maladie d'Alzheimer, doit-on comprendre que nous devons nous organiser autour de ce nouveau concept et non à partir de nos concepts cliniques classiques de démence de type Alzheimer ; il y a là un pas à franchir, sur lequel un temps de réflexion apparaît nécessaire.

En effet, autour de cette phase pré-déméntielle de la maladie d'Alzheimer, les informations dont on dispose aujourd'hui restent moins étoffées et nos stratégies thérapeutiques médicamenteuses actuelles, ne sont pas adaptées au regard de nos connaissances actuelles à cette phase de la maladie.

Il est possible qu'il existe un dysfonctionnement en neuromédiateurs à ces stades pré-déméntiels, mais dans un contexte de médecine factuelle, aucun essai thérapeutique ne nous permet, aujourd'hui, d'envisager un traitement spécifique médicamenteux à cette phase de la maladie.

Cependant, pour le patient et son entourage, il est difficile de se savoir atteint d'une maladie d'Alzheimer sans qu'on envisage un traitement spécifique de celle-ci avant quelques mois ou années ; le temps pour le patient d'entrer dans une démence de type Alzheimer où on peut disposer aujourd'hui de quelques traitements. Jusqu'à présent, un autre concept dont on sait qu'il est au moins partiellement erroné, à savoir le Mild Cognitive Impairment ou le trouble cognitif léger, permet de décliner certaines options thérapeutiques, une surveillance renforcée sans pour autant mettre le patient dans une situation psychologique trop difficile.

II.4.2.4.1. - Comment expliquer le retard au diagnostic de maladie.

La démence est définie dans les systèmes de classifications internationales comme l'association d'un déclin d'au moins deux fonctions cognitives dont la mémoire, et d'un retentissement de ce déclin sur les activités fonctionnelles et sociales (107,108).

La maladie d'Alzheimer est la cause principale de démence et représente environ deux tiers des cas. Les autres démences sont les « syndromes ou maladies apparentés », dont les principales causes sont la démence frontotemporale, la maladie des corps de Lewy, les démences vasculaires.

Dans ces classifications, la notion de déclin cognitif et la notion de retentissement fonctionnel du déclin cognitif ne font pas l'objet de critères opérationnels consensuels. Ces deux notions sont laissées à l'appréciation clinique du médecin qui s'appuie pour cela sur l'anamnèse, l'examen neurologique et des tests neuropsychologiques.

L'expérience et la formation du clinicien sont donc essentielles. En cela, la démence fait partie des maladies mentales et est d'ailleurs intégrée au DSM (110). Toujours dans ces classifications, le diagnostic de certitude n'est obtenu qu'avec l'association d'un syndrome démentiel clinique précédemment défini et un examen anatomopathologique du cerveau.

Malheureusement cet examen ne peut être obtenu en pratique du vivant du malade de manière non invasive. En effet, la biopsie corticale cérébrale est maintenant reconnue comme trop risquée, trop invasive en raison de la fragilité vasculaire et du risque hémorragique, lié à la présence de protéine-amyloïde dans les artères cérébrales.

En pratique, le diagnostic est donc avant tout clinique, avec l'appui d'examens complémentaires comme l'imagerie cérébrale. On considère habituellement qu'un cas sur deux de démence survenant dans la population générale est diagnostiqué (109). Ce qui veut dire que 50 % des cas présents à un moment donné dans la population ne sont pas connus, n'ont pas fait l'objet d'une démarche diagnostique de la part du malade, de sa famille ou du médecin traitant. C'est très étonnant si on considère que la maladie touche des fonctions du cerveau indispensables pour une vie de relation normale, comme la mémoire, le langage, le repérage dans l'espace, etc. Cette méconnaissance est d'autant plus marquée que la maladie est débutante.

Une étude finlandaise réalisée dans la ville de Licto (109) a montré qu'au stade léger, un cas sur trois seulement est détecté par le médecin traitant ou le système de soin, alors qu'un cas sur deux est détecté au stade modéré. De plus, même au stade sévère de la maladie certains cas restent ignorés (27 % dans l'étude finlandaise). /09 18:42:49.

Une étude récente de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie basée sur les demandes de remboursement à 100 % (Affection de longue durée n° 15, ALD 15 pour maladie d'Alzheimer et maladies apparentées) et sur la prescription des médicaments anticholinestériques (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et mémantine) estime à 400 000 le nombre de malades diagnostiqués par le système de soin, soit effectivement un peu moins de 50 % de l'estimation obtenue (800 000 cas) à partir de l'extrapolation des chiffres de cohortes populationnelles comme Paquid dont la méthode consiste à détecter systématiquement tous les cas survenant dans cet échantillon de la population générale

Nous avons vu que lorsque le diagnostic était porté, il l'était surtout tardivement. Le MMS est le test psychométrique global le plus utilisé avec une étendue de 0 à 30. Au cours de la maladie, il existe une dégradation progressive des fonctions cognitives se traduisant par une perte de deux à trois points par an de MMS. On considère habituellement que la démence au stade léger commence à 26 de MMS (selon le niveau d'études bien sûr), le stade modéré commence à 18 et le stade sévère à 9.

Le MMS moyen pour les nouveaux cas diagnostiqués en consultation mémoire 19 (78) soit avec une perte moyenne annuelle de 3 points par an un délai de diagnostic de deux à trois ans. Ce délai est comparable pour la Facing Dementia Survey, étude d'opinion réalisée dans six pays d'Europe, dans laquelle les familles interrogées en France ont évalué à 24 mois le délai moyen entre les premiers troubles observés chez le malade et le diagnostic (109). Cette durée se partage en deux parties : un an pour se décider à en parler au médecin généraliste, un an pour que le médecin généraliste décide d'aller plus loin dans les procédures diagnostiques.

La méconnaissance de la maladie est un phénomène si fréquent et si surprenant qu'il mérite d'être analysé.

Ce phénomène, aussi important, est propre à la maladie d'Alzheimer et n'existe pas avec une telle fréquence dans les pays développés pour d'autres affections chroniques fréquentes comme les cancers par exemple. Les causes du sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans la population sont multiples et intriquées.

II.4.2.4.2. Une sémiologie difficile, surtout au début des troubles

Il y a tout d'abord les causes liées aux symptômes de la maladie, notamment ceux survenant à son début. La principale difficulté est due à une confusion faite par les malades et les familles entre maladie d'Alzheimer débutante et manifestations du vieillissement cérébral normal. Le vieillissement cérébral « normal » est responsable d'un ralentissement du traitement de l'information par le cerveau qui se manifeste à des degrés divers par des difficultés d'attention, de mémoire de travail, de rapidité d'exécution des tâches, sans retentissement sur les activités quotidiennes du fait du caractère très lent, continu, permettant une adaptation progressive à ces modifications du fonctionnement du cerveau.

Une autre difficulté provient du fait que la maladie survient de façon prédominante chez des sujets âgés, ayant plusieurs maladies, avec souvent des troubles sensoriels (auditifs ou visuels) qui altèrent par eux-mêmes les performances cognitives (notamment l'attention et la mémoire par défaut d'enregistrement des informations) et compliquent donc l'interrogatoire et l'examen clinique des malades.

Dans le même ordre d'idées, le déclin des performances cognitives par rapport à un niveau antérieur est essentiel au diagnostic, mais cette notion est parfois prise à défaut, notamment, en cas de très bas niveau d'études des sujets concernés (les performances ont toujours été faibles, ou certaines fonctions comme la lecture ou le calcul n'ont jamais été acquises), ou pour d'autres raisons culturelles, professionnelles ou familiales. Les mêmes difficultés se rencontrent dans l'évaluation du retentissement du déclin cognitif sur la vie sociale, certains sujets n'ayant jamais accompli les activités de la vie quotidienne qui permettent de faire le diagnostic, comme la gestion du budget ou la conduite automobile.

Enfin le déni des troubles, c'est-à-dire le fait que le malade refuse de les reconnaître est très fréquent en début de maladie. La maladie d'Alzheimer a souvent, dans la population générale une image catastrophique de mort cérébrale lente et de dépendance qui conduit les sujets à développer des mécanismes de défense psychologiques dont le principal est le déni de la maladie et des troubles cognitifs.

Ce mécanisme n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer, mais il y est particulièrement fréquent. Le déni se rencontre non seulement chez les sujets eux-mêmes, mais aussi dans leur entourage proche, en raison de l'angoisse de la perte prochaine de la relation avec un être cher. Toutes ces raisons font que l'interrogatoire des sujets et des proches au sujet sont souvent peu fiables et que la séméiologie est difficile. Or, les deux points clés du diagnostic que sont la mise en évidence d'un déclin de la mémoire et des autres fonctions cognitives et le retentissement de déclin sur les activités de la vie quotidienne ne peuvent être obtenus que par un interrogatoire fiable.

Au total de multiples raisons expliquent le retard ou l'absence de diagnostic dans la maladie d'Alzheimer ou la démence. La principale explication est en fait une absence de définition commune claire. Tout le monde est d'accord avec la définition du cancer du poumon, de la tuberculose ou de l'infarctus du myocarde. Mais personne n'est d'accord avec le diagnostic de démence.

II.4.2.5. Diagnostic différentiel

Sur le plan pratique, le problème le plus fréquent posé, consiste à éliminer les étiologies, potentiellement curables, qui regroupent schématiquement deux types d'affections :

- Les affections cérébrales organiques (tumeurs, hématomes, abcès, hydrocéphalie...) qui donnent souvent des signes neurologiques focaux et sont reconnues au scanner qui constitue, ici, le meilleur examen de dépistage ;
- Les affections systémiques, métaboliques, infectieuses et apparentées, reconnues par une batterie d'examens biologiques simples.

En pratique de routine, les examens à recommander sont d'abord le scanner ou l'IRM afin d'éliminer une lésion expansive, en particulier frontale, donnant rarement des signes focaux, des lésions vasculaires, un hématome sousdural chronique, une hydrocéphalie. L'existence d'une leucoaraïose incite à rechercher des facteurs de risque vasculaires.

L'EEG, généralement anormal dans la MA sous forme d'un ralentissement diffus, peut, s'il est normal, contribuer au diagnostic de démence fronto-temporale ou maladie de Pick en cas de séméiologie corticale ou au diagnostic de dépression pseudo-déméntielle en cas de séméiologie sous-corticale.

Inversement, de grandes ondes lentes peuvent suggérer une encéphalopathie métabolique devant un syndrome confuso-déméntiel.

Plus rarement, des pointes pseudopériodiques orientent vers une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les examens biologiques sont réduits aux plus courants, complétés des sérologies de la syphilis et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Dans certaines unités spécialisées ou dans des cas particuliers, l'enquête d'imagerie ou de biologie sera plus approfondie, soit pour détecter en IRM des lésions vasculaires infraradiologiques, soit pour objectiver un hypométabolisme focal en cas d'imagerie normale, soit encore pour reconnaître une cause rare de démence (hypothyroïdie, carence en vitamine B12) parfois suspectée sur des antécédents ou des signes cliniques particuliers, des anomalies d'un premier bilan biologique.

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 (124).

Devant une plainte mnésique isolée de type MCI, il importe d'affirmer le défaut de consolidation et d'éliminer un trouble de l'encodage ou de la récupération qui pourrait refléter une dépression, des troubles attentionnels ou dysexécutifs observés dans les étiologies potentiellement curables (125)

Quant aux intoxications médicamenteuses iatrogènes, dont l'expression clinique est souvent aiguë ou subaiguë et plus confusionnelle que déméntielle, elles sont aisément curables par la seule suspension du traitement suspect.

Reste le diagnostic différentiel des démences dégénératives où dominent démences frontotemporales et démences à corps de Lewy diffus qui répondent aujourd'hui à des critères diagnostiques bien définis (126,127)

.

Il en est de même des démences souscorticales dont la fréquence n'est pas négligeable, qu'il s'agisse des démences vasculaires (122) ou d'autres affections (Huntington, Parkinson avec démence, dégénérescence corticobasale, démence alcoolique avec syndrome de Korsakoff. (128,129)

S'il existe des facteurs de risque vasculaires et/ou des lésions ischémiques radiologiques mais un contexte clinique évocateur de MA, on discutera le diagnostic de démence mixte auquel certains préfèrent le diagnostic de « MA avec lésions vasculaires »

II.5. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Il est habituel de voir le syndrome démentiel progresser régulièrement, les déficits cognitifs évoluer parallèlement aux troubles du comportement et à la perte d'autonomie ; ce qui se reflète dans les échelles globales d'autonomie.

Certains facteurs neuropsychologiques peuvent être prédictifs de dépendance comme la désorientation, les troubles visiospatiaux, le déficit de mémoire à court terme (130).

Dans les formes sévères de la démence, des outils d'évaluation adaptés peuvent, non seulement, contribuer au diagnostic mais surtout refléter les capacités fonctionnelles, évaluer les troubles psycho-comportementaux, identifier des comorbidités et contribuer au projet de soins (131).

Le pronostic est considéré comme plus péjoratif en cas de troubles moteurs, de signes extrapyramidaux, de manifestations psychotiques précoces . La durée de survie de la MA est inférieure à celle de la population générale de même âge, supérieure chez les femmes par rapport aux hommes dans l'étude de Rochester (134).

Les affections récurrentes restent les principales causes, non spécifiques, de décès (infections, traumatismes, complications de décubitus, etc...), alors que les pathologies associées sont relativement rares.

Chez les sujets âgés, le risque de démence doit être mis en balance avec le risque de décès qui est environ trois fois supérieur. La présence d'un déficit cognitif chez des sujets non déments est associée à un risque de démence majoré et à une survie plus courte (135).

II.5.1. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et, notamment, le stade léger de la maladie est souvent sous-diagnostiqué.

Les chiffres parlent d'eux-mêmes avec 400 000 cas rapportés de MA via les données d'ALD (CNAM, 2008) alors que les estimations tendent plutôt vers un chiffre dépassant les 800 000 patients voire 850 000 patients atteints de MA, témoignant ainsi d'une absence de diagnostic de la maladie chez environ 400 000 patients.

Quelles seraient les causes d'un retard du diagnostic et de la MA ? Confusion entre syndrome démentiel et vieillissement ? Absence d'informant fiable lors de la consultation ? Dénier des troubles de la part des patients et/ou de l'entourage ? Manque de temps et de formation des médecins ?

L'absence de diagnostic fait que ces patients ne bénéficient alors d'aucune prise en charge globale alors qu'il existe des traitements de la maladie.

De plus, la MA est souvent peu diagnostiquée en France, sinon avec retard :

- 24 mois en moyenne séparent les débuts des symptômes de la reconnaissance de la maladie (versus 10 mois en Allemagne et 20 mois en moyenne en Europe) (136)
- Le score MMSE moyen du diagnostic de MA en France en 2008 est de 19 (137).
- La MA est détectée chez seulement un tiers des patients présentant un stade léger de la maladie, signifiant que 70% des patients atteints de forme légère de MA ne sont pas diagnostiqués (138).

Pourtant le stade léger de la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui bien codifié, défini par un score MMSE supérieur à 20, un CDR (Clinical Dementia Rating Scale) à 1 et des niveaux de GDS (Global Deterioration Scale) à 3 ou 4.

Sur le plan clinique, ce stade est caractérisé par des oublis fréquents associés à une perte de mémoire des faits récents, une tendance à répéter les questions, une perte d'intérêt pour les loisirs, une altération des fonctions exécutives et/ou encore une aphasie nominale.

Il s'agit donc d'une phase déjà symptomatique d'une durée estimée en moyenne à 5 ans, dont les signes doivent orienter et inciter à la mise en route d'une démarche diagnostique.

Dans ce contexte, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations prônant l'intérêt d'un diagnostic précoce de cette maladie et d'une prise en charge adaptée.

La MA est une maladie sur laquelle il est, aujourd'hui, possible d'agir, avec l'existence de médicaments symptomatiques permettant d'inscrire le patient dans une filière de prise en charge et de mesures spécifiques pour améliorer la qualité de vie des patients au quotidien.

II.5.2. Traitement de la maladie d'Alzheimer

Des données physiopathologiques, il ressort trois approches thérapeutiques :

Les traitements substitutifs, en particulier, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour augmenter la concentration en acétylcholine, les médicaments agissant sur le système glutamatergique et les approches étiologiques et préventives.

- Les traitements substitutifs ;
- Les approches étiologiques et préventives ;
- Prise en charge des troubles psycho-comportementaux :

la première recommandation concernant le traitement des troubles psycho-comportementaux de la démence est de ne pas prescrire les neuroleptiques classiques car ils ont une action anticholinergique et accélèrent le déclin cognitif.

Tous les médicaments à action anticholinergique sont à éviter : Atarax, Parkinane ou Artane par exemple, dérivés tricycliques, anti-dépresseurs imipraminiques : ils entraînent un effondrement des performances cognitives.

II.5.2.1. Les traitements symptomatiques substitutifs

La dégénérescence progressive des neurones qui survient au cours de la maladie d'Alzheimer entraîne des anomalies des systèmes de neurotransmetteurs, véritables messagers chimiques qui permettent le fonctionnement cérébral.

Le déficit le plus important concerne le système cholinergique fortement impliqué dans les mécanismes de la mémoire ; d'où la mise au point de traitements cholinergiques qui visent à remplacer le neurotransmetteur le plus défaillant, l'acétyl-choline mais d'autres déficits sont observés au niveau des systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques, histaminergiques et neuropeptidiques. On sait donc, d'emblée, que le remplacement d'un seul neurotransmetteur ne suffira pas à combler tous les déficits.

II.5.2.1.1. Les traitements cholinergiques

Quatre médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de l'acetyl-cholinestérase ont été mis sur le marché dans l'indication du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère :

- la Tacrine-Cognex, le premier traitement commercialisé n'est plus prescrit en raison d'un risque d'hépatotoxicité. Il a été le précurseur et probablement le plus efficace ;
- le Donepezil-Aricept ;
- la Rivastigmine-Exelon ;
- la Galantamine-Rémínyl.

Ces médicaments substitutifs d'une sécrétion insuffisante par l'organisme sont symptomatiques ; ils agissent sur les symptômes mais non sur le mécanisme étiopathogénique de la maladie, qui évolue par lui-même. Les effets indésirables cholinergiques empêchent une montée plus importante de doses qui accroîtrait leur efficacité. Ces derniers sont le plus souvent gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, mais aussi crampes musculaires, bradycardie.

Les essais contrôlés ont démontré une amélioration modérée mais significative des fonctions cognitives, des activités de la vie quotidienne et du jugement global porté sur le patient par ses proches et le médecin. De nombreuses critiques ont mis en cause la pertinence clinique des échelles d'efficacité utilisées.

Mais la méta-analyse Cochrane, portant sur 13 essais randomisés en double aveugle contre placebo de durée de 6 à 12 mois a confirmé le bénéfice sur les fonctions cognitives, le comportement et les activités de la vie quotidienne

Une autre méta-analyse portant sur 16 essais contrôlés confirme de même l'effet sur les troubles neuropsychiatriques et fonctionnels, cause la plus fréquente de l'institutionnalisation (139,140), effet particulièrement important ; il a été démontré une réduction du temps d'aide et du fardeau de l'aidant (141).

L'efficacité se maintient durant la période de un à deux ans des essais contrôlés (142). Il faut, ensuite, utiliser les essais ouverts qui n'ont pas la même pertinence. Lopez a pu démontrer que l'effet des traitements pouvait persister jusqu'à cinq ans modifiant ainsi l'histoire naturelle de la maladie (143)

Les traitements sont indiqués dans les phases modérées à modérément sévères de la maladie mais aucune étude n'a pu démontrer leur efficacité dans une phase prodromale, « pré-déméntielle » ou dans le Mild Cognitive Impairment (MCI) probablement en raison de l'extrême hétérogénéité de cet ensemble d'entités (144).

II.5.2.1.2. Les antagonistes des NMDA récepteurs

La Mémantine, inhibiteur des récepteurs glutamatergiques est le premier médicament non cholinergique mis sur le marché. Le mécanisme d'action est probablement plurifactoriel.

II.5.2.1.3. Traitement médicamenteux des troubles du comportement

- antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine agissant sur la dépression et les troubles anxieux ainsi que sur l'instabilité psychomotrice (la sertraline).
- La Miansérine : est indiquée dans les troubles du sommeil, en alternative aux benzodizépines.
- Les thymorégulateurs (acide valproïque et carbamazépine) : sont des neuroleptiques dans les troubles du comportement.
- Les anxiolytiques : les benzodiazépines sont à utiliser le moins souvent possible car ils provoquent l'aggravation des troubles de la mémoire et il faut donc privilégier celles à ½ vie courte comme le méprobamate (Tableau IV).

II.5.2.1.4 La bithérapie

L'intérêt de classes thérapeutiques différentes est de pouvoir les associer pour tenter de potentialiser l'action de chacune d'entr'elles. Une étude en double aveugle a pu ainsi montrer un bénéfice lors de l'association de la Mémantine au Donépézil.

Une étude plus récente vient de démontrer à la fois le bénéfice de l'association et l'effet à long terme de ces médicaments. Dans la cohorte de 1 539 patients suivis en ouvert de 1983 à 2004, les auteurs ont isolé 943 patients suivis depuis au moins un an. La durée moyenne du suivi était d'environ cinq ans.

Comparés aux patients qui sont restés sans traitement durant toute leur évolution, les patients traités par les traitements cholinergiques ont bénéficié d'un allongement du délai de placement en institution de 43 %. Pour les patients soumis à une bithérapie, l'allongement a été de 71 %.

Cette étude démontre que l'effet est observé après plusieurs années de traitement. Les études versus placebo qui ne durent, pour des raisons éthiques évidentes, que six à douze mois ne peuvent pas mettre en évidence un tel bénéfice.

L'ensemble de ces résultats montre que l'abstention thérapeutique représente une véritable perte de chance pour ces patients même si l'effet de ces médicaments peut apparaître modeste.

La non-précocité du traitement est une autre perte de chance : les essais randomisés versus placebo ont montré que lorsque les patients sous placebo pendant six mois ou un an reçoivent le produit actif, ils ne rattrapent pas les performances des patients randomisés d'emblée au produit actif.

Toutes ces données permettront de préparer et d'attendre les traitements du futur qui agiront sur l'évolution des lésions. Ils seront probablement toujours indispensables car, ces derniers, n'agiront probablement pas sur les symptômes de la maladie.

II.5.2.2. Traitements à visée étiologique

Les travaux épidémiologiques observationnels ont démontré qu'un certain nombre de substances prises au long cours pour une pathologie déterminée entraînait une réduction d'incidence de la maladie d'Alzheimer. La plupart des hypothèses n'ont malheureusement pas été confirmées par des essais contrôlés.

II.5.2.2.1. Les anti-inflammatoires

Un certain nombre d'observations fait évoquer une hyperactivité immunitaire au cours de la maladie d'Alzheimer : réaction microgliale autour de la plaque sénile, prolifération astrocytaire, production de cytokines inflammatoires dont certaines (Interleukine-1 et interleukine-6) augmenteraient la synthèse du précurseur de la protéine amyloïde (145).

Plusieurs études ont montré une relation inverse entre la survenue de maladie d'Alzheimer ou la détérioration cognitive et la prise d'anti-inflammatoires (146). Les anti-inflammatoires agiraient, entre autres, par action directe sur la gamma sécrétase et réduiraient la production d'A-beta (145).

Les essais contrôlés menés avec des Cox inhibiteurs ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas apporté la preuve d'une activité de prévention ou de ralentissement de la maladie (147). D'autres essais sont en cours dans le domaine du Mild Cognitive Impairment (MCI).

II.5.2.2.2. Les produits agissant sur le cholestérol

Le cholestérol joue un rôle important dans le métabolisme de l'APP et possiblement dans la production de la protéine A-beta. L'expérimentation animale confirme que la baisse du cholestérol inhibe l'A-beta et gamma sécrétase de neurones en culture et réduit la pathologie liée à l'A-beta chez les souris transgéniques.

Enfin, les études épidémiologiques montrent une baisse très importante de l'incidence de la maladie d'Alzheimer chez les patients qui prennent des statines (148,149).

En revanche, trois essais randomisés n'ont pas confirmé l'action de protection des statines mais il faut souligner que dans aucun de ces essais, la cognition n'était un critère primaire (150,152). D'autres travaux sont nécessaires pour mieux préciser les rapports entre l'élévation de cholestérol, la présence de l'APOE4 qui est le plus puissant facteur de risque des Alzheimer sporadiques, l'incidence de la maladie et la protection possible par les statines (153).

II.5.2.2.3. Les œstrogènes

De nombreux travaux épidémiologiques ont montré une action bénéfique des œstrogènes et particulièrement du traitement hormonal substitutif sur la cognition ou l'incidence des démences (153,154). Là encore, les essais contrôlés n'ont pas confirmé un rôle protecteur tout en soulignant le risque de cancer et de complications cardiovasculaires lors d'une utilisation prolongée. D'autres essais seraient nécessaires, menés sur des femmes à risque cardiovasculaire moindre et avec les œstrogènes per-cutanés et les progestatifs naturels utilisés en Europe pour confirmer ou infirmer les données américaines (156,157).

II.5.2.2.4 Les anti-oxydants

Autre exemple de contradiction entre les études épidémiologiques observationnelles et les essais contrôlés qui éliminent les biais de sélection. Les études observationnelles ont montré un effet bénéfique d'une alimentation riche en antioxydants (158,159). Un essai mené avec la sélégiline et la vitamine E avait montré un ralentissement modeste de l'évolution de maladies d'Alzheimer modérément sévères (160) mais un essai contrôlé n'a pas montré d'effet sur la conversion de MCI en maladie d'Alzheimer (161).

II.5.2.2.5. Les anti-hypertenseurs

De très nombreux travaux épidémiologiques prospectifs ont démontré l'association entre le niveau de la pression artérielle et la survenue d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence vasculaire 15 à 20 ans plus tard (162,163).

Deux essais contrôlés ont démontré que le traitement anti-hypertenseur était capable de réduire significativement l'incidence des démences Alzheimer et vasculaires pour l'étude SYST-EUR (164,165) et des démences liées à une récurrence d'accident vasculaire cérébral (166).

II.5.2.3. Traitements non médicamenteux de la MA

Outre, les traitements médicamenteux, différentes approches de stimulation et de réhabilitation cognitives sont conseillées pour maintenir les fonctions neuropsychologiques fragilisées et développer des solutions de contournement des difficultés du quotidien.

L'émergence et la démocratisation des nouvelles technologies, permettent le développement de solutions alternatives de stimulation cognitive (notamment de type programme de stimulation en ligne) ou encore Serious games dont l'efficacité reste à confirmer. La pratique d'activité physique régulière est, également, fortement conseillée de même que la prise en charge des facteurs de risques vasculaires (167).

II.5.2.4 Traitements à visée curative de la MA

Théoriquement, les antagonistes des récepteurs glutamatergiques s'opposeraient à une excitotoxicité accrue neurotoxique. Il semble, en fait, qu'à cette action théorique s'ajoute une action purement symptomatique.

Les méta-analyses ont confirmé l'activité sur les fonctions cognitives et le déclin fonctionnel aux stades sévères de la maladie et plus récemment aux stades modérés.

II.5.2.4.1. Indications et efficacité des différents médicaments

L'efficacité de ces médicaments est modeste, certes mais réelle, authentifiée par les travaux et ressentie par les malades, les familles et les médecins expérimentés qui ont une longue habitude de suivi de ces patients.

Une étude britannique (AD 2000) avait jeté un doute sur l'efficacité médico-économique de ces classes de médicaments car elle n'avait pas démontré le retard à l'institutionnalisation, critère primaire de cette étude.

Cette étude était porteuse de biais méthodologiques considérables mais avait démontré, cependant, le même bénéfice sur les fonctions cognitives que les autres travaux.

Cette étude de méthodologie hautement discutable engagea le NICE (National Institute of Clinical Excellence) britannique à recommander l'abandon de ces médicaments chez les patients atteints.

Cet institut est heureusement revenu sur cette recommandation en 2006 devant les critiques du monde médical, universitaire et des familles de patients et a recommandé la prescription des traitements cholinergiques chez les patients à un stade modéré.

La survenue de ces médicaments a radicalement changé la prise en charge de ces patients. S'ils ne restaurent pas leur autonomie lorsque cette dernière est perdue, ils permettent, en plus de leur action symptomatique, à nombre de patients de garder une « surface sociale » qui les autorise à mener plus longtemps une vie quasi normale, aidés et entourés par leurs proches.

II.5.2.4.2. Les traitements basés sur le processus de la maladie

Les considérables progrès de la connaissance de la maladie permettent maintenant d'envisager des approches qui agiront sur la cascade des lésions cérébrales, permettront de retarder, voire d'enrayer le processus pathologique (168).

Ces nouvelles approches reposent sur des hypothèses dont aucune n'a, à ce jour, reçu confirmation définitive. La plus communément proposée reste l'hypothèse amyloïde.

II.5.2.4.3. L'hypothèse amyloïde

Des deux cibles possibles, la plaque amyloïde extracellulaire et la dégénérescence neurofibrillaire intra-neuronale, le choix s'est prioritairement porté sur la première : L'objectif est de tenter d'influencer la production, l'agrégation, le dépôt et/ou la clairance de la protéine amyloïde A-beta.

Selon cette hypothèse, l'élément initiateur de la cascade des lésions serait le déséquilibre entre la production de l'A-beta et sa clairance physiologique. Dans les maladies familiales, le déséquilibre serait dû, principalement, à la surproduction d'A-beta lié aux mutations des gènes de l'APP et des présénilines, tandis que les maladies sporadiques souffriraient surtout d'une réduction de la clairance de la protéine sous l'influence de facteurs de risque génétiques tels que l'APOE 4 et de facteurs d'environnement.

L'accumulation en quantité anormalement élevée d'A-beta 42 soluble ou insoluble entraînerait des anomalies synaptiques, la formation progressive des plaques, l'activation de la microglie et des astrocytes avec son cortège d'inflammation, des réactions oxydatives et des altérations ioniques intra-neuronales, des dysfonctionnements neuronaux avec déficit de neurotransmission.

Les altérations des systèmes de kinases et de phosphatases conduiraient à l'hyperphosphorylation des protéines Tau constitutives des microtubules et à la formation des dégénérescences neurofibrillaires faisant ainsi le pont entre les deux lésions et conduisant à la mort neuronale et aux déficits cognitifs.

Quelles sont les approches anti-amyloïdes ?

Trois types de traitement basés sur l'hypothèse amyloïde sont en développement :

- les modulateurs de secrétases,
- l'immunothérapie active (vaccin) ou passive,
- les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde.

a) Les modulateurs de secrétases

La protéine amyloïde de 40 à 42 acides aminés provient d'une double section d'une protéine normale de l'organisme, l'APP de 650 à 770 acides aminés. Le métabolisme de l'APP se fait sous l'action de trois secrétases, alpha, beta, et gamma secrétases selon deux voies.

:

- une voie physiologique, non amyloïdogène se fait sous l'action de l'alpha sécrétase qui coupe en deux la séquence de l'A-beta libérant un gros fragment de l'APP soluble puis sous celle de la gamma sécrétase qui clive le fragment C terminal ;
- une voie amyloïdogène se fait sous l'action de l'A-beta sécrétase qui clive l'APP au début de la séquence de l'A-beta puis sous celle de la gamma sécrétase qui libère le fragment libre qui constitue le peptide amyloïde A-beta 42 ou A-beta 40 ;

Pour inhiber la voie amyloïdogène, l'objectif serait soit de stimuler l'alpha sécrétase, soit d'inhiber les betas ou gamma sécrétases.

b) Les inhibiteurs des gamma sécrétases

Le développement de ces substances posait théoriquement plus de questions sur les effets secondaires possibles dans la mesure où le clivage de ce site risque d'altérer d'autres fonctions vitales telles que le Notch ce qui pourrait interdire un blocage à long terme (168).

L'objectif est de découvrir des produits sélectifs pour le clivage de l'APP et qui inhibent particulièrement la formation de l'A-beta 42. Certains produits ont été développés qui n'affectent pas le signal Notch 20 et semblent bien tolérés dans des études de phase 1.

c) Les activateurs de l'alpha sécrétase

Les stimulateurs de l'alpha secretase ont pour objectif d'orienter le métabolisme de l'APP vers la voie physiologique non amyloïdogène. Un activateur de la protéine kinase C, testé dans le cancer augmenterait significativement l'activité de l'alpha sécrétase et réduirait la concentration de l'A-beta 42 dans le cerveau de souris transgéniques Alzheimer. Dans la mesure où la bryostatine 1 est déjà largement testée dans le traitement du cancer, des essais pourraient être relativement et rapidement mis en place chez les patients Alzheimer.

d) Les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde

Prévenir la formation des agrégats oligomériques présumés toxiques de l'A-beta est une autre approche thérapeutique. On sait que les GAG (glycosaminoglycanes) se lient à l'A-beta et entraînent son agrégation. Le médicament candidat (Alzhemed) est un gaggmimétique destiné à interférer entre les glycosaminoglycanes et l'A beta. Deux expérimentations sont en cours aux USA et en Europe mais l'une d'entr'elles est déjà interrompue ; ce qui engendre un certain pessimisme sur l'efficacité de ce produit.

Les métaux tels que le zinc et le cuivre sont susceptibles d'accélérer l'agrégation de l'A-beta. Le chélateur Clioquinol (PBT-1) réduit les dépôts d'A-beta chez les souris transgéniques. L'essai de phase II a montré une amélioration cognitive marginale mais l'essai a été interrompu du fait d'une impureté iodée. D'autres essais avec une drogue qui ne contient pas d'iode sont en cours (PBT-2) (122).

e) L'immunothérapie

- L'immunothérapie active « vaccination »

L'hypothèse développée par Schenk (183) est que l'immunisation par la protéine amyloïde serait capable de stimuler le système immunitaire pour prévenir le dépôt de l'amyloïde, voire augmenter sa clairance.

Les résultats sont clairs : sur la souris immunisée avant la formation des lésions, on observe une prévention quasi complète de la formation de la plaque amyloïde, de la dystrophie neuritique et un blocage de la gliose. Les travaux qui suivirent montrèrent que l'immunisation A-beta réduisait non seulement les plaques mais aussi des troubles du comportement du modèle animal (184) ainsi que les pertes de mémoire (185).

L'intérêt de ces travaux a stimulé une expérimentation humaine très rapide. Après une étude de phase I. Elan & Wyeth entreprirent une étude de phase II durant laquelle 298 patients Alzheimer ont été vaccinés par le peptide A-beta tandis que 72 recevaient du placebo (169). L'essai fut interrompu brutalement lors de l'apparition de méningo-encéphalites. Au total, 18 patients furent atteints, soit 6% de la population soumise au traitement actif (170). Cet effet secondaire grave fut attribué à une réponse cellulaire T dirigée contre le fragment C terminal du peptide.

Les anticorps anti A-beta, attendus ont été développés par 20 % de répondeurs dans la population totale. La vaccination, dans cet essai, arrêté prématurément, n'a pas démontré un bénéfice significatif sur les critères cognitifs pré-établis ; mais une analyse post-hoc a mis en évidence un bénéfice significatif sur un critère composite. Le volume cérébral total a diminué, l'hypothèse étant une clearance de la charge cérébrale en peptide amyloïde (171).

Un cas autopsié a mis en évidence une disparition extensive des plaques amyloïdes dans de nombreuses aires du cortex, une persistance de paires de filaments en hélice dans les aires du néocortex dépourvues de plaques, des signes de méningo-encéphalite à T-lymphocytes, des infiltrats de macrophages dans la substance blanche et une persistance de l'angiopathie amyloïde (172). La disparition des plaques amyloïdes suggère que l'A-beta immunisation a pu conduire à une clearance de l'A-beta amyloïde. Un examen de cerveau d'un patient vacciné indemne de méningo-encéphalite confirme cette hypothèse (173).

Par ailleurs, un sous-échantillon de l'étude a montré que 19 patients qui ont développé les anticorps dirigés contre la plaque amyloïde ont montré sur une période de un an, un déclin cognitif et une détérioration des activités de la vie quotidienne inférieurs aux neuf patients qui ne développent pas d'anticorps. En dépit de la petite taille de l'échantillon, ces données suggèrent que les anticorps dirigés contre la plaque amyloïde sont susceptibles de ralentir le déclin cognitif lié à la maladie d'Alzheimer (174).

En dépit de l'effet secondaire grave, l'ensemble des données encourage clairement de poursuivre les travaux dans cette voie. L'objectif est de garder la production d'anticorps en évitant la réponse cellulaire T délétère. L'utilisation d'adjuvants différents et surtout de fragments d'A-beta qui n'induirait pas la réponse lymphocytaire T sont en cours d'expérimentation (175).

- **L'immunothérapie passive**

L'immunisation passive à l'aide d'anticorps anti-A-beta dans le but de traiter voire de prévenir la maladie est une autre approche prometteuse. Des anticorps monoclonaux humanisés sont des candidats potentiels.

Des molécules capables de « siphoner » l'amyloïde vers le sang à travers la barrière hémato-encéphalique pourraient constituer des anticorps « thérapeutiques » (176). L'injection d'immunoglobuline intraveineuse chez cinq patients a permis de diminuer le niveau d'A-beta total dans le liquide céphalorachidien, d'augmenter ce niveau de 23,3 % dans le sérum tandis que le test cognitif ADAScog s'améliorait de 3,7 points à six mois d'évolution (177).

II.5.2.4.4. Les thérapeutiques ciblant la protéine Tau

Les dégénéscences neurofibrillaires (DNF) correspondent à une agrégation intra-neuronale de protéines Tau anormalement phosphorylées. Elles représentent la deuxième lésion neuro-pathologique de la maladie d'Alzheimer et surviennent tôt dans le développement de la maladie (180). L'hyper-phosphorylation de Tau est observée dans de nombreuses maladies neuro-dégénératives et considérée secondaire à un déséquilibre entre l'activité des kinases et des phosphatases.

L'identification de mutations du gène de la Tau sur le chromosome 17 responsables de démences fronto-temporales montre que la dysrégulation de la Tau peut engendrer à elle seule des processus dégénératifs.

Au cours de la maladie d'Alzheimer la chronologie et les rapports entre plaque amyloïde et DNF sont encore incomplètement élucidés.

L'inhibition de la dégénérescence neurofibrillaire liée à l'hyper-phosphorylation de la protéine Tau est une approche hautement prometteuse.

Cela peut être réalisé par l'inhibition des Tau kinases, l'activation des phosphatases ou l'inhibition de l'agrégation de la Tau.

a) Les inhibiteurs des Tau kinases

Certains médicaments qui réduisent la phosphorylation de Tau en inhibant les Tau kinases tels que CDK5 ou GSK-3 sont en expérimentation mais le nombre important de kinases et de phosphatases impliquées dans le processus rend plus aléatoire l'action d'une seule kinase.

b) Les activateurs de phosphatases

Certains travaux ont suggéré que, ajoutée à l'inhibition des kinases, la restauration ou l'«up-régulation» des Tau phosphatases pouvait représenter une autre approche pour inhiber la phosphorylation anormale des protéines Tau. Il a été, en particulier, démontré que la phosphatase PP2A était impliquée dans la régulation de la phosphorylation de Tau in vivo.

Il est intéressant de constater que la memantine, antagoniste des NMDA récepteurs était capable d'inhiber l'hyper-phosphorylation et la neuro-dégénérescence de coupes de cerveaux de rat. Il a été suggéré que cet effet s'exerçait grâce à la restauration de l'activité de PP2A.

c) inhibition de l'agrégation de Tau

Selon certaines hypothèses, l'agrégation de la protéine Tau et la formation des PHF sont directement liées au processus de dégénérescence. Des molécules capables d'enrayer cette agrégation pourraient donc se révéler neuro-protectrices.

Certains produits candidats ont été identifiés (181). Cette approche nécessite, cependant, de valider l'hypothèse du rôle délétère de l'agrégation considérée par certains comme un mécanisme de protection (182).

III- MATERIEL ET METHODES

III.1 MATERIEL D'ETUDE

Notre travail a porté sur une étude cas-témoin, effectuée au sein du Service de Neurologie du C.H.U de Blida, durant la période de l'année 2010 à 2017. Nous avons sélectionné 610 patients dont 305 patients sont atteints de la Maladie d'Alzheimer et dont l'âge était supérieur ou égal à 65 ans.

III.1.1- Population d'étude

Notre étude a concerné une population traitée et suivie au niveau de la consultation mémoire spécialisée du Service de Neurologie du CHU de Blida créée en 2010.

III.1.1.1. - Définition du cas

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative qui se manifeste, au départ, par un déficit de la mémoire épisodique indiquant une atteinte des structures temporales internes (1). L'évolution de la maladie voit le processus neuro-dégénératif s'étendre à d'autres aires corticales entraînant, secondairement, une atteinte du langage et des fonctions instrumentales, des fonctions exécutives et des fonctions visuospatiales, allant jusqu'à la perte d'autonomie qui signe le stade de la démence (2).

La Maladie d'Alzheimer typique au stade de MCI ou de démence légère, modérée à sévère est caractérisée par :

- un syndrome amnésique temporel interne prédominant et d'installation progressive avec un score de rappel libre total au RL-RI16 <19 ou un rappel total < 40/48,
- Échelle clinical dementia rating (CDR) ≥ 0.5 et ≤ 2 ,
- Un début insidieux et une évolution progressive.
- Ils répondaient tous aux critères de diagnostic de DSM IV (Annexe II).

III.1.1.2. - Définition du témoin

Il s'agit de patients provenant de la même population, ayant le même âge, sélectionnés au sein de la même consultation, suivis pour d'autres affections neurologiques et ne présentant pas la MA.

III.1.2. - Les critères d'inclusion étaient :

- Tous les patients MA des deux sexes, répondant aux critères diagnostiques DSMIV, ayant un âge $\geq$ à 65 ans, suivis au sein de la consultation du Service de Neurologie du C.H.U. de Blida depuis Janvier 2010.
- Maladie d'Alzheimer typique au stade de MCI ou de démence légère, modérée à sévère.

III.1.3. - Les critères d'exclusion étaient :

Ont été exclus:

- Les patients d'âge inférieur à 65 ans.
- Les patients ayant une dépression ou un syndrome confusionnel.
- Patients présentant une pathologie psychiatrique évolutive et/ou mal contrôlée.
- Patients présentant une pathologie grave, sévère ou instable dont la nature peut interférer avec les variables d'évaluation.
- Lésions vasculaires visibles à l'IRM pouvant interférer avec les critères de diagnostic.
- Patients présentant un syndrome démentiel potentiellement curable, médicalement lié à une dysthyroïdie non corrigée, un déficit en vitamine B12 ou acide folique, une infection syphilitique ou HIV, une anémie, un trouble hydro-électrolytique.
- Les patients ayant une démence vasculaire (DV).
- Dégénérescence lobaire fronto-temporal (DLFT).
- Démence à corps de Lewy (DCL).
- Démence mixte (DM).
- Démence parkinsonienne (DP).
- Dégénérescence cortico-basale (DCB).
- Paralysie supra-nucléaire progressive (PSP).
- Démence secondaire.

III.1.4. - Taille de l'échantillon

La taille a été déterminée par le calculateur Open-epi, avec les paramètres suivants :

- $\alpha = 5\%$
- Niveau de confiance bilatéral 95.

- Puissance (%): 80 %.
- Rapport des témoins sur le cas 1.
- Proportion des témoins avec 5 %.
- Rapport de cotes minimum extrême à détecter 2,50.
- Taille de l'échantillon ainsi calculé : 301 pour les cas, 301 pour les témoins avec un total de 602 patients.

III.2. METHODES

III.2.1. Recueil des données

Nous avons établi un questionnaire individuel (annexe I) rempli à partir des dossiers médicaux des patients colligés dans cette étude. Notre questionnaire s'articule autour de 4 rubriques :

-la première rubrique englobe les données socio-démographiques de notre échantillon (l'âge, le sexe, l'origine géographique, le niveau socio-économique, le niveau d'instruction) ;

-la deuxième rubrique, celle-ci retrace l'histoire de la maladie, l'âge du début de la maladie, le mode d'installation de la maladie, les signes cliniques révélant la MA (troubles mnésiques, troubles du comportement, troubles du langage, troubles de l'humeur et/ou syndrome confusionnel ainsi que les paramètres évolutifs.

-La troisième rubrique permet d'identifier les différents facteurs de risque modifiables (l'HTA, le Diabète, la dyslipidémie, la dysthyroïdie) et les facteurs non modifiables (les facteurs génétiques et les antécédents familiaux de MA).

-La quatrième rubrique nous renseigne sur les facteurs de l'environnement et les habitudes de vie liés à la MA (la prise d'oestroprogestatif, la prise d'anti-oxydant, l'activité physique, la consommation d'alcool et de tabac).

III.2.2. Définition des variables

III.2.2.1. définition de la prévalence

La prévalence est définie par la proportion d'une population affectée par la maladie d'Alzheimer à une période donnée. Elle mesure le poids d'une maladie au sein d'une population.

III.2.2.2. définition de l'incidence

L'incidence est définie par le nombre de nouveaux cas d'une pathologie, observés pendant une période donnée au sein d'une population. L'incidence de la pathologie d'Alzheimer permet d'apprécier l'importance de la maladie d'Alzheimer par des études faites en population générale.

III.2.2.3. Les caractéristiques socio-démographiques et facteurs étiologiques

a) Données démographiques

- L'âge.
- Le sexe.
- L'origine géographique.
- Les habitudes de vie.
- Le niveau socio-économique.
- Le niveau d'instruction.

b) Les facteurs de risque

- L'HTA.
- Le Diabète.
- La Dyslipidémie.
- La Dysthyroïdie.
- Les antécédents familiaux de MA.

c) Les antécédents à l'admission

- La prise d'un traitement hormonal substitutif.
- La prise d'antioxydants.
- Les antécédents d'un syndrome anxio-dépressif.
- La prise d'alcool et de tabac.
- Les antécédents de traumatismes crâniens.

III.2.3. Déroulement de l'étude

Nous avons recruté le nombre de patients âgés de 65 ans et plus, ayant consulté la première fois au sein du Service de Neurologie du CHU Blida entre le 1^{er} janvier 2010 et Septembre 2017.

III.2.3.1. Données anamnestiques

Nous avons relevé:

- Les données socio-démographiques: (Âge, Sexe, Origine géographique, niveau socio-économique, niveau d'instruction, l'existence d'un antécédent familial de MA, les antécédents personnels, notamment les facteurs de risque vasculaire (HTA, Diabète, Dyslipidémie), les prises de médicaments, toxiques et d'alcool).

III.2.3.2. Données de l'examen neurologique

Nous avons relevé :

- l'examen neurologique était normal chez tous nos patients au stade de démence légère à modérée,
- Au stade de démence sévère : une atteinte extrapyramidale.

III.2.3.3 Données du bilan neuropsychologique

Nous avons relevé principalement, les résultats des tests neurocognitifs suivants :

- Le « Mini-Mental State Examination » de Folstein (MMSE) (33). Les scores seuil pour classer la sévérité du déclin cognitif étaient comme suit :
 - MMSE ≥ 20 correspondant à un stade léger ;
 - $10 \leq \text{MMSE} < 19$ correspondant au stade modéré ;
 - MMSE ≤ 9 correspondant au stade sévère.
- La batterie rapide d'efficiency frontale (BREF) (tableau IV) (34).
- L'empan de chiffre direct qui consiste à présenter des listes croissantes de chiffres que le sujet doit rappeler dans l'ordre. Ce test permet de mesurer la capacité de mémoire à court terme.
- L'empan de chiffre inverse qui consiste à présenter, oralement, au sujet des séries croissantes de chiffres qu'il doit répéter immédiatement dans l'ordre inverse. Ce test permet d'explorer la mémoire de travail.
- Le rappel libre/au rappel indicé des 16 items du test de Grober et Bushke évaluant la mémoire épisodique verbale en permettant de contrôler les conditions d'encodage et de récupération (Annexe IV).
- La fluence verbale.

- L'échelle gériatrique de dépression (GDS) ou l'inventaire de dépression de Beck(.
- L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) : échelle élaborée par (Cumming et al (1994) pour évaluer les troubles du comportement (38).

Nous avons adapté les tests neuropsychologiques en fonction du niveau intellectuel chez les analphabètes ; nous avons rencontré des difficultés à pratiquer les tests neuro psychologiques (Voir tableau IV).

Tableau VI: Détails de la batterie de tests neuropsychologiques conduite avec tous les sujets

Fonctions cognitives	Tests Neuropsychologiques
Efficience cognitive globale	MMSE
Mémoire épisodique verbale	Free and Cued Selective Reminding Test
Mémoire épisodique visuelle	Rey mémoire
Langage	Déno 100 + test d'appariement sémantique sur 12 image
Fonction visuospatiales	Copie de la figure de Rey
Praxie gestuelle	Echelle d'apraxie gestuelle Flexive, symbolique pantomime
Fonction exécutive	BREF Trail Making Test A et B Similitude de la Waiss III
Attention et mémoire de travail	Mémoire des chiffres de la MEM III endroit en envers Empan spatial immédiat et différé

III.2.3.4 - Etude des données para-cliniques

a) - Biologie

Nous avons recueilli les résultats du bilan biologique comprenant :

- Numération formule sanguine (NFS).
- Glycémie à jeun.
- Hémoglobine glyquée (HbA1c).
- Une évaluation de la fonction rénale (créatinine – urée sanguine).
- Un ionogramme sanguin.
- Un bilan phosphocalcique.
- Un bilan thyroïdien FT3 - FT4 – TSH.
- Sérologie syphilitique.
- Sérologie HIV.
- Dosage de la vitamine B12 – B9.
- Bilan lipidique.
- Ponction lombaire.

b) - Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale faisant partie du bilan d'exploration de base de la démence, nous avons recueilli les résultats de l'IRM cérébrale ou à défaut de la TDM cérébrale réalisée chez les patients.

c) - Electroencéphalogramme (EEG)

Nous avons recueilli les résultats de l'EEG : le rythme de fond, la présence d'un ralentissement focal ou d'anomalies paroxystiques.

III.2.3.5. – modalités de validation des diagnostics

Au terme des données cliniques et des résultats para-cliniques, nous avons validé le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères du « National Institut of Neurological and Communicative Disorders and Stroke » (NINCDS) et « de l'Alzheimer's disease and Related Disorders Association » (40) (Annexe VI)

- Pour les DFT, les critères rapportés par Neary et al (Annexe VII).
- Pour la DCL, les critères rapportés par McKeith et al (Annexe VIII).
- Pour la démence parkinsonienne, les critères de la « Movement Disorder Society » rapportés par Emre M et al.

Pour les démences vasculaires (DV), nous avons utilisé les critères de National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) et l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) (NINDS-AIREN)

III.2.3.6. - Définition des différents stades de démence

Nous avons déterminé le stade de la démence en fonction de la valeur du MiniMental State Examination (MMSE) (Annexe III).

Les scores seuils utilisés pour classer la sévérité du déclin cognitif étaient

- $MMSE \leq 28$ démence légère
- $MMSE \leq 19$ démence modérée
- $MMSE \leq 9$ démence sévère

III.3 - ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a consisté à estimer les effectifs et le pourcentage pour les variables qualitatives, les moyennes et les écarts-types, pour les variables quantitatives. Elle permet aussi d'estimer l'incidence annuelle et de déterminer la prévalence au niveau de la commune de Blida.

Le test de khi-deux (X^2) a été utilisé pour comparer deux pourcentages lorsque la variable est qualitative et, le test de Fisher, si les effectifs théoriques sont inférieurs à 5 ; le test (7) de student pour comparer deux moyennes lorsque la variable est quantitative.

Seules, les variables associées à la variable dépendante à un seuil inférieur à 20%, ont fait l'objet d'analyse multi-variée par régression logistique dichotomique qui a utilisé la procédure de pas à pas descendant. Le X^2 de Mantel-Haenszel a été utilisée comme test d'ajustement pour neutraliser l'effet d'une tierce variable dans l'étude de la relation entre deux variables.

Le test de l'indice de Breslow a été utilisé pour mettre en évidence une interaction introduite par une tierce variable dans l'étude de la relation entre deux variables.

Le test de Mann-Whitney (test de Kruskal-Wallis pour deux groupes) a été utilisé pour comparer deux moyennes lorsque la référence à la loi normale n'était pas possible et/ou lorsque le test de Bartlett montrait que les variances des deux groupes différaient significativement. L'erreur de risque α était fixée à 5%.

La saisie de données : le contrôle ainsi que leurs analyses a été réalisé par l'utilisation du logiciel SPSS dans sa 23^{ème} version.

Le Coefficient de corrélation de Pearson r a été utilisé pour mettre en évidence une liaison entre deux variables quantitatives et l'équation de la régression pour la tendance évolutive.

III.3.1. définition de la prévalence

La prévalence est définie par la proportion d'une population affectée par la maladie d'Alzheimer à une période donnée. Elle mesure le poids d'une maladie au sein d'une population.

III.3.2. – définition de l'incidence

L'incidence est définie par le nombre de nouveaux cas d'une pathologie, observés pendant une période donnée au sein d'une population. L'incidence de la pathologie d'Alzheimer permet d'apprécier l'importance de la maladie d'Alzheimer par des études faites en population générale.

$$\text{Taux d'incidence} = \frac{\text{Nbre de nouveaux cas de la maladie}}{\text{population à risque} \cdot \text{temps}} \text{ dans une période de}$$

Cette mesure donne une estimation directe de la probabilité ou du risque de la maladie. Elle est d'une importance fondamentale dans les études épidémiologiques.

III.3.3. Le taux d'Incidence brut moyenne annuelle (IBMA)

Le taux brut (B) pour 100 000 (tout âge) peut être aisément calculé en divisant le nombre total de cas (R) par le nombre total de personnes- années exposées (N) et en multipliant le résultat par 100 000.

$$\text{IBMA} = \frac{\text{Nb de cas incidents}}{\text{population moyenne} \times \text{Nb d'années d'exposition}} \times 100\,000$$

IV- RESULTATS

VI. 1. PRESENTATION DE LA POPULATION DE BLIDA

Notre étude a porté sur un effectif de 305 patients atteints de la maladie d'Alzheimer et qui avaient un âge supérieur ou égal à 65 ans et plus, répondant tous aux critères du DSM-IV (Annexe II). Nos résultats porteront essentiellement sur l'identification des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, sur les données générales de notre échantillon et les données de la prévalence dans la commune de Blida.

IV. 1.1. Epidémiologie descriptive

IV.1.1.1. Tendence évolutive de l'incidence durant la période d'étude

L'évolution annuelle des cas incidents au cours de la période d'étude allant de 2010 à 2017 a montré une tendance significativement à la hausse ($r = 0,9$, $P < 0,05$) d'une année à une autre, le nombre de cas incidents augmente de 17 nouveaux cas par an comme cela était attesté par l'équation de la droite de régression ($y = 17,06x - 38,643$) (Y : effectif, x : l'année) (figures 16 et 17).

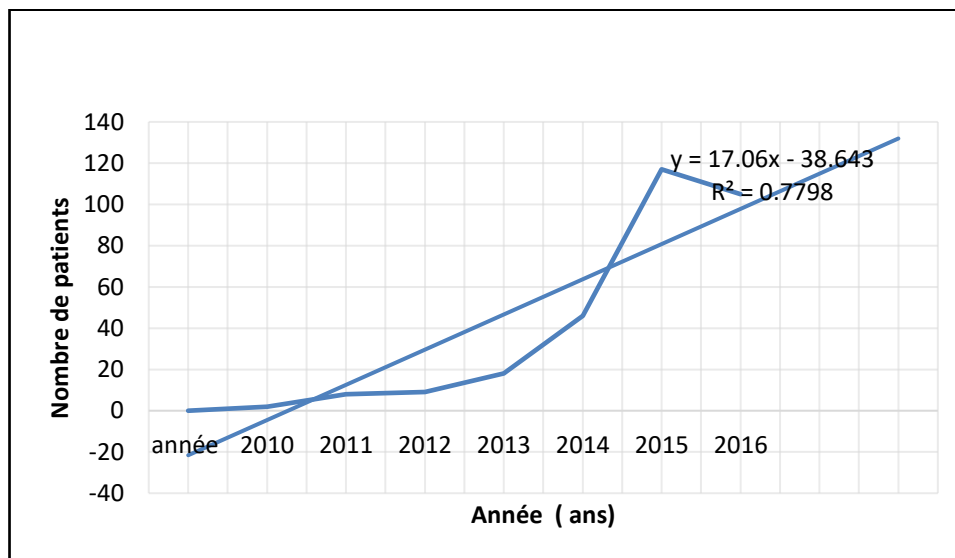


Figure 16 : Tendence évolutive en fonction des années

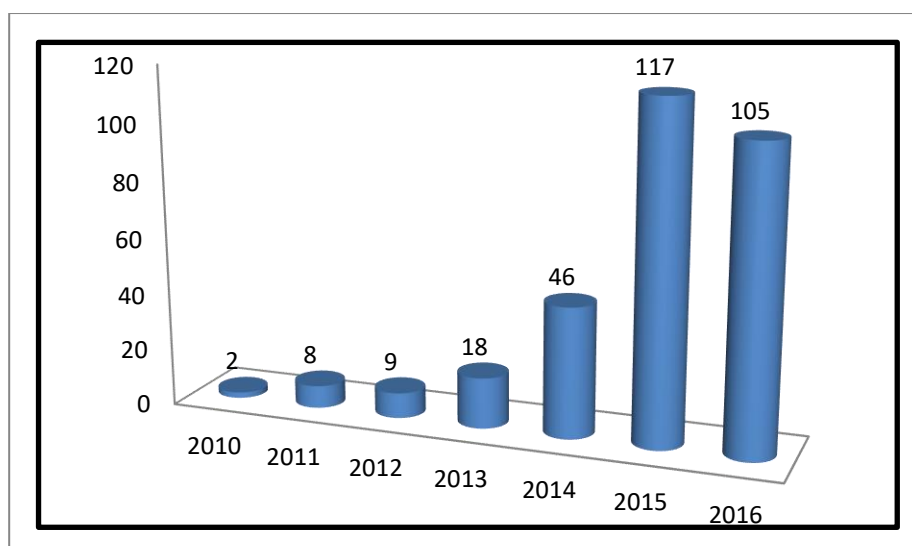


Figure 17 : Nombre de cas incidents par année

IV.1.1.2. Le taux d'Incidence brut moyenne annuelle (IBMA)

Dans notre étude, nous avons calculé le taux d'incidence brut sur une période d'exposition de 7 ans selon la formule suivante, et les résultats de l'IBMA étaient de 19,48 / 100.000 habitants. Cela signifie que, chaque personne habitant la commune de Blida a un risque de 20 pour 100 000 de développer la maladie soit : dans une population de 5000 habitants, le risque de développer la MA est de 1/5000 habitants.

IV.1.1.3. Prévalence de la MA dans la commune de Blida

La commune de Blida est située au centre de la wilaya de Blida ; la ville est située à 47 km au Sud-Ouest d'Alger, et à 26 km au nord Est de Médéa. Elle compte 181 393 habitants (figure 18) ; la population supérieure ou égale compte 7% de la population générale soit 3,45% pour les hommes et 3,73% pour les femmes ;

Sur les 305 patients MA, 68 sont issus de la commune de Blida.

La population dont l'âge est supérieur ou égal à 65 ans représente 12 463 habitants ;

La prévalence est définie par la proportion d'une population affectée par la maladie 'Alzheimer à une période donnée. Elle mesure le poids d'une maladie au sein d'une population.

L'estimation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer serait donc de 0,5 % correspondant à 50 cas de MA pour 10 000 habitants.

La population globale est de 40 millions d'habitants, la population au-delà de 65 ans représente 5,65% correspondant à 2 millions d'habitants.

Nos données ne sont pas extrapolables directement à la population générale, mais constituent les premières données de cohortes algériennes.

La prévalence globale serait estimée à 200 000 cas.

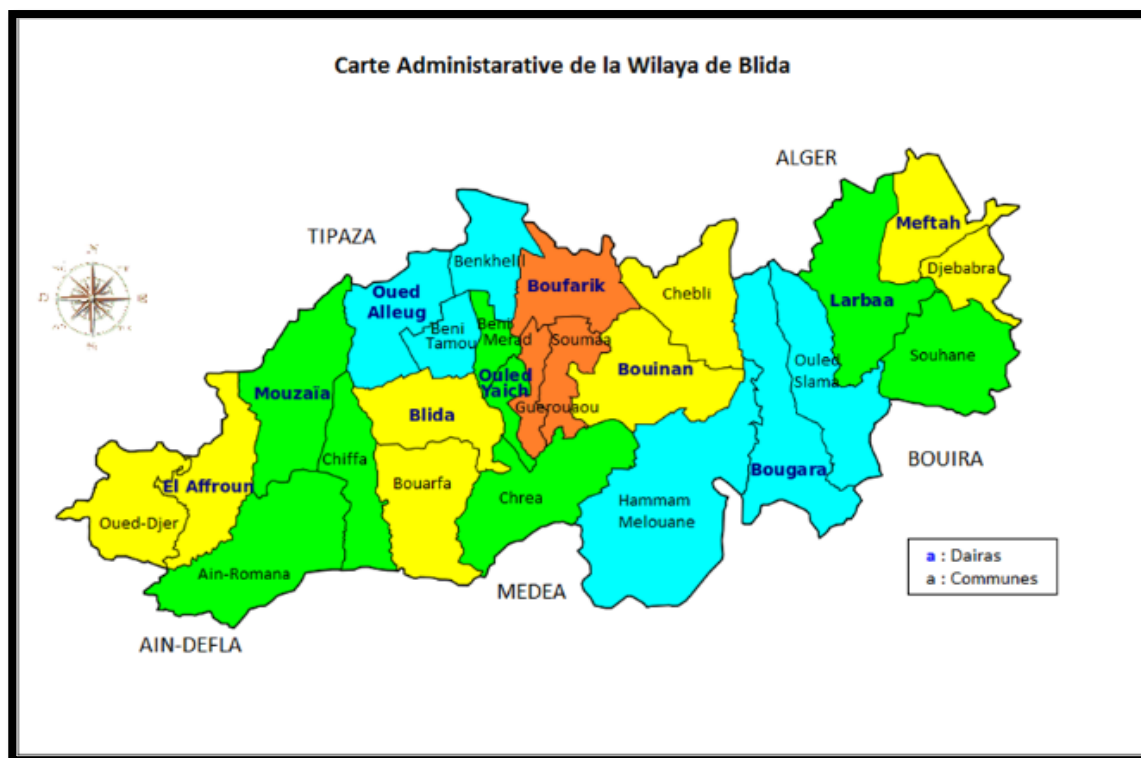


Figure 18 : Carte géographique de la wilaya de Blida

IV.1.1.4. Prévalence selon les classes d'âge

L'augmentation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans la commune de Blida était statistiquement significative par rapport à l'âge (tableau VII), Elle était de 0,08 % pour la tranche d'âge de 65-69 ans, 0,78 % pour la tranche d'âge de 70-79 ans et de 1,52% pour les patients âgés de 80 ans et plus (figure 19).

Tableau VII : Répartition des patients MA par âge en fonction du sexe

Classes d'âge	Cas N= 305	Patients Blida centre N= 68	Population générale	Prévalence (%)	Prévalence (%)	
					Femme	Homme
65 – 69	34	5	6003	0,08	0,05	0,03
70 – 79	74	38	4825	0,78	0,45	0,33
➤ 80	197	25	1635	1,52	0,91	0,61

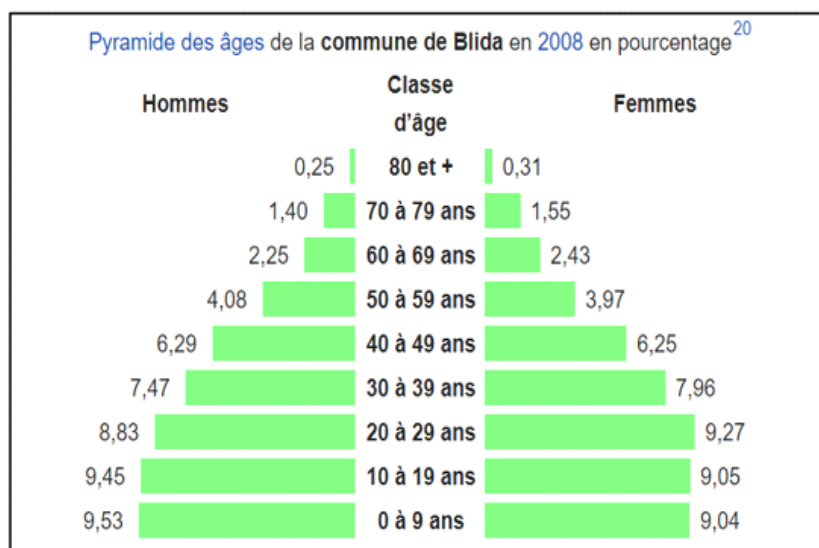


Figure 19 : Données démographiques selon le sexe et les tranches d'âge

IV.1.1.5. Analyse des données démographiques

IV.1.1.5.1. Répartition de la MA selon le sexe

Les 305 patients étaient répartis en 190 femmes (62,3%) 115 hommes (37,7%) avec un sexe ratio de 0,60. (Figure 20).

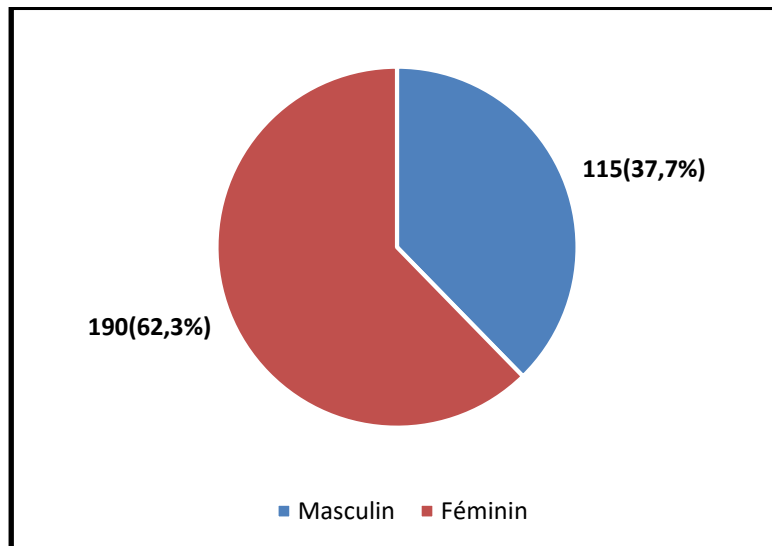


Figure 20 : Répartition de la MA selon le sexe N= 305

IV.1.1.5.2. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge des patients de la MA était de 76,23 ans avec des extrêmes d'âge allant de 65 à 96 ans. L'écart type était de 7,96 (figure 21)

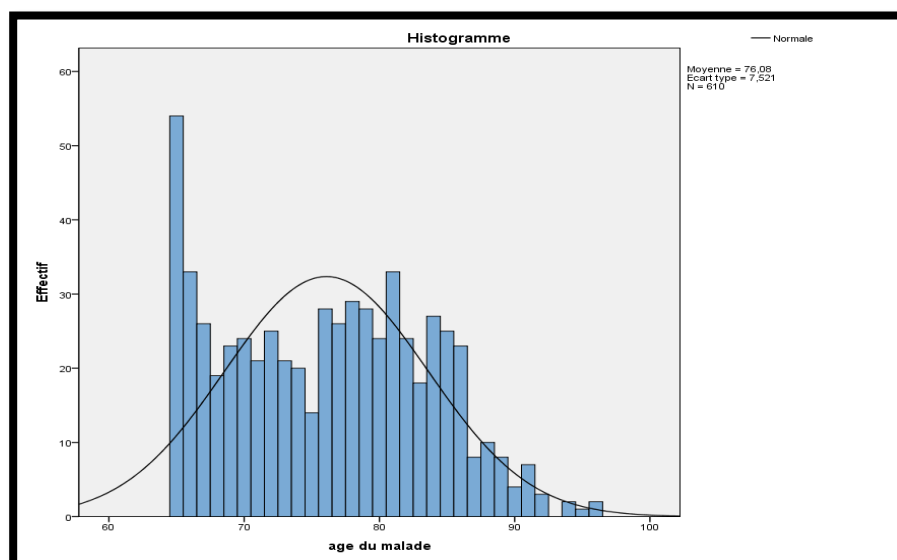


Figure 21: Répartition des patients MA en fonction de l'âge

IV.1.1.5.3. Répartition selon l'âge de la première consultation

L'âge moyen des patients MA à la première consultation était égal à 74 ans avec des extrêmes allant de 65 à 96 ans, L'écart type était de 11 ans. Nous avons observé un pic de fréquence entre 75 et 79 ans (Figure 22).

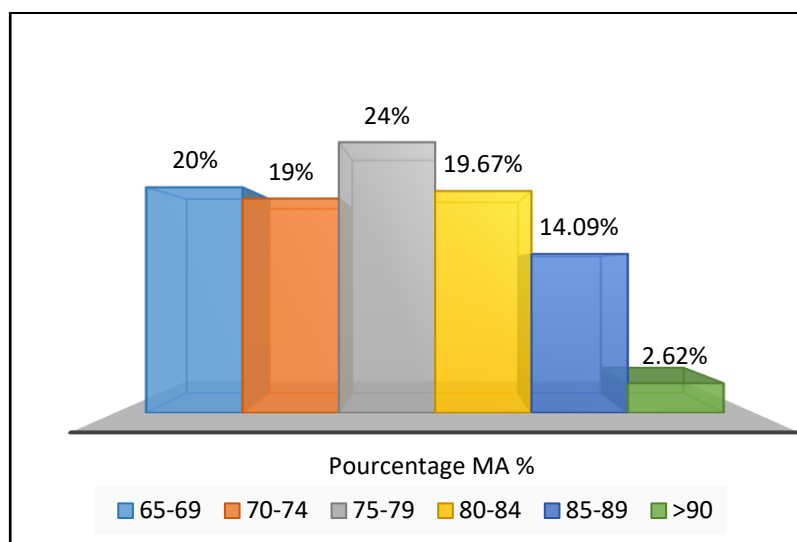


Figure 22 : Fréquence de la MA selon les classes d'âge des patients N= 305

IV.1.1.5.4. Le niveau d'instruction:

229(75,1%) patients MA étaient analphabètes ou de niveau primaire : 160 femmes versus 69 hommes.

La différence entre les 2 sexes était significative.

76(24,9 %) des patients étaient d'un niveau moyen ou universitaire.

IV.1.1.5.5. Le niveau socio-économique

Dans notre échantillon, 247 (81%) patients MA étaient d'un niveau socio-économique moyen.

Le niveau bas était observé chez 48 patients alors que seulement 10 patients étaient d'un niveau socio-économique élevé.

IV.1.1.5.6. L'origine géographique

Dans notre série 68 (22,3%) patients MA étaient originaires de Blida-centre et 113(37,04%) étaient issus de villes limitrophes de la commune de Blida ; Alors que 124 (40,7%) patients MA provenaient des différentes Wilaya du territoire national.

IV.1.1.6. Analyse des facteurs de risque et de l'état Clinique, Paraclinique et étiologique de la MA

A- Analyse des facteurs de risque

IV.1.1.6.1. L'Hypertension artérielle

L'HTA est le facteur de risque modifiable dans les deux sexes et à tout âge. Dans notre série 170 (55,7 %) des patients MA était hypertendus et 135 (44,3 %) ne l'étaient pas ; parmi les patients hypertendus, 67% avaient un traitement anti-hypertenseur et 33% ne prenaient aucun traitement (figure 23)

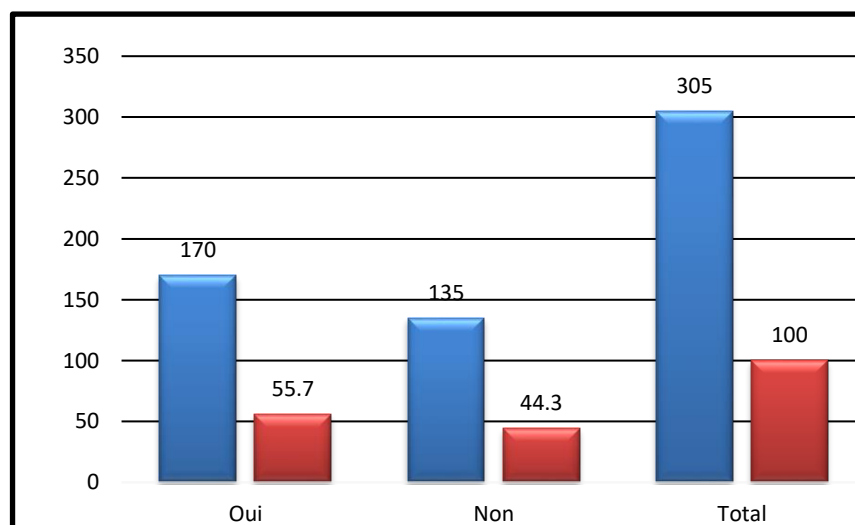


Figure 23 : Répartition des MA en fonction de l'HTA

IV.1.1.6.2. Le Diabète

86 (28,2%) des patients dans notre série étaient diabétiques et 219 (71,8%) patients n'étaient pas diabétiques ; 87,2% étaient traités et 12,8% étaient connus diabétiques mais ne recevaient aucun traitement (Figure 24).

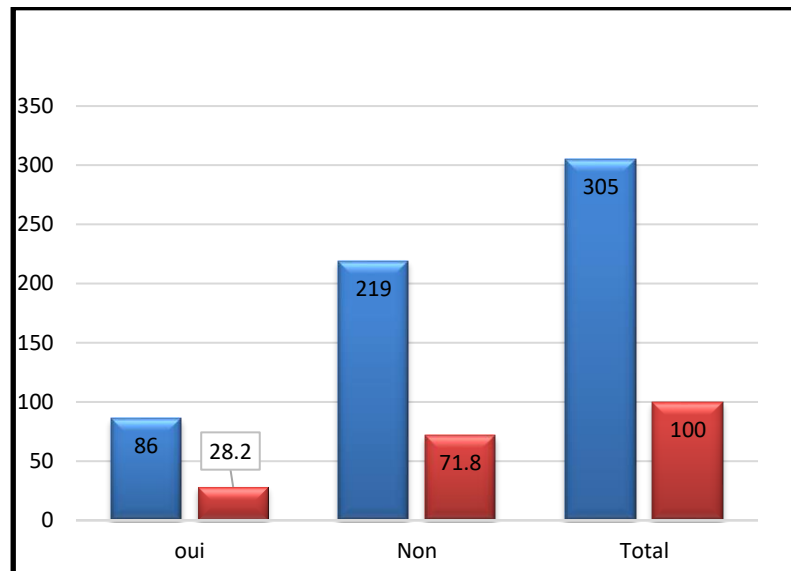


Figure 24 : Répartition des MA en fonction du diabète

IV.1.1.6.3- Le Cholestérol

Une hypercholestérolémie était retrouvée dans les antécédents des patients dont 264(86,6%) patients présentaient des chiffres élevés (niveau seuil de cholestérol :>2,30g/l). Alors que 41 patients (13,4%) n'avaient aucun antécédant de Dyslipidémie (figure 25) ; Mais un grand nombre de patients n'étaient pas traités seulement 23% des patients prenaient une statine régulièrement

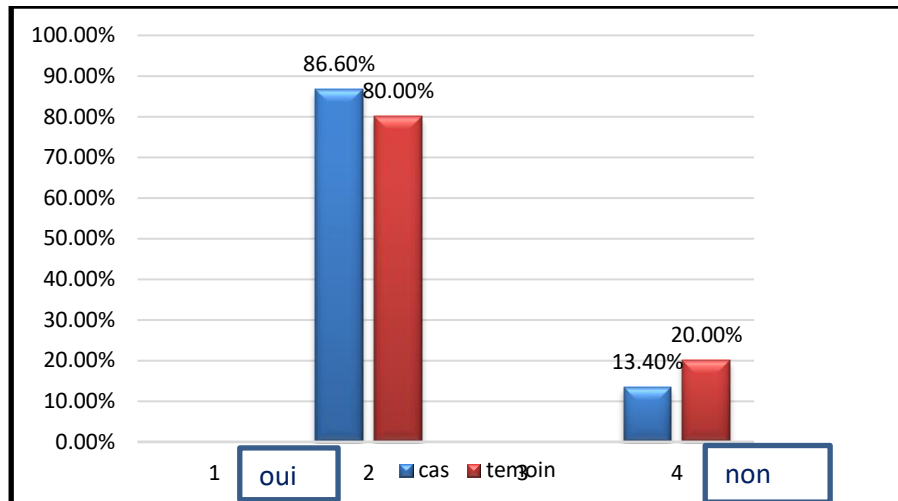


Figure 25 : Répartition de la MA en fonction du cholestérol

IV.1.1.6.4- Activité sportive

92 (30,2%) patients pratiquaient une activité sportive, alors que 213 (69,8%) ne pratiquaient aucune activité physique.

IV.1.1.6.5- Tabagisme

96 patients (31,47%) étaient tabagiques. Il s'agissait de 06 femmes et de 90 hommes, la différence était significative entre les deux sexes.

IV.1.1.6.6- Ethylisme

30 patients (9,83%) avaient des antécédents de consommation régulière d'alcool et tous étaient de sexe masculin.

IV.1.1.6.7- La prise d'œstrogènes

52 (17%) patientes étaient sous traitement hormonal substitutif ; Alors que 138 (72,63%) n'avaient reçues aucun traitement hormonal substitutif.

IV.1.1.6.8- Consommation d'antioxydants

La consommation d'antioxydants était retrouvée chez 37 (12,1%) patients MA alors que 134 (87,9%) patients MA ne consommaient aucun antioxydant.

IV.1.1.6.9- Antécédents de pathologies psychiatriques

17 cas (5,6%) avaient des antécédents de pathologie psychiatrique, il s'agissait de 11 hommes et 6 femmes alors que 288 (94,4%) n'étaient pas suivis pour affection psychiatrique. Tous ces patients avaient été traités par des psychotropes.

IV.1.1.6.10- Antécédents de dépression

Dans notre étude, 115 (37,7%) patients avaient des antécédents de dépression alors que 190 (62,3%) patients n'avaient pas d'antécédents.

IV.1.1.6.11- Antécédents de traumatismes crâniens

40 patients (13,1%) avaient été victimes d'un traumatisme crânien .IL s'agissait de 14 femmes et de 26 hommes, la différence était significative entre les deux sexes

IV.1.1.6.12- Antécédents familiaux de la MA

63 cas (20.7%) avaient des antécédents familiaux de démence type MA alors que 242 (79.3%) n'avaient aucune histoire familiale (figure 26)

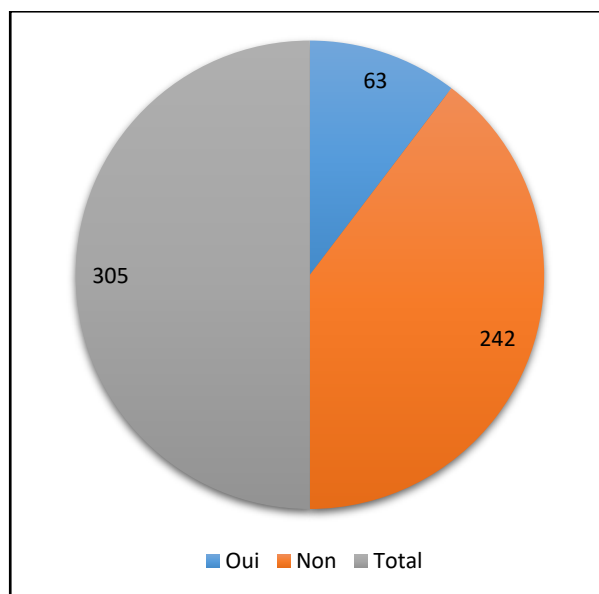


Figure 26: Répartition des MA en fonction des formes familiales

B- Analyse des données cliniques et paracliniques

IV.1.1.6.1. Motif de la consultation

a) - les signes inauguraux

- Le principal signe inaugural était les troubles de la mémoire présents chez 201 patients (65,9%),
- les troubles du comportement inauguraux présents chez 84 (27.5%) patients,
- les troubles du langage présents chez 20 (6,55%) patients.

b) - Les troubles psycho-comportementaux

- les signes les plus fréquents étaient l'irritabilité présente chez 48 patients (15,7%),
- et les troubles du sommeil présents chez 36 patients (11,7%).

IV.1.1.6.2- Score MMS initial

Tous les patients avaient, en majorité, consulté la première fois, à un stade modéré de la démence avec une valeur moyenne du score MMS initial à 13 (extrêmes entre 0- 30). (Figure 27)

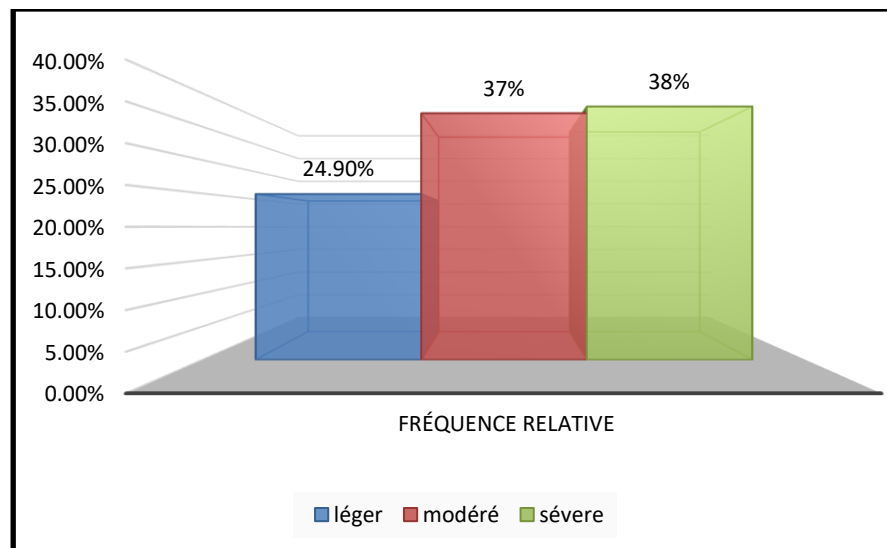


Figure 27: Répartition des patients en fonction du Score MMSE de la MA

IV.1.1.6.3. Autonomie du patient

L'autonomie était préservée chez 127 patients soit (41,6%) alors que 178 (58,4%) étaient dépendants d'une tierce personne (figure 28)

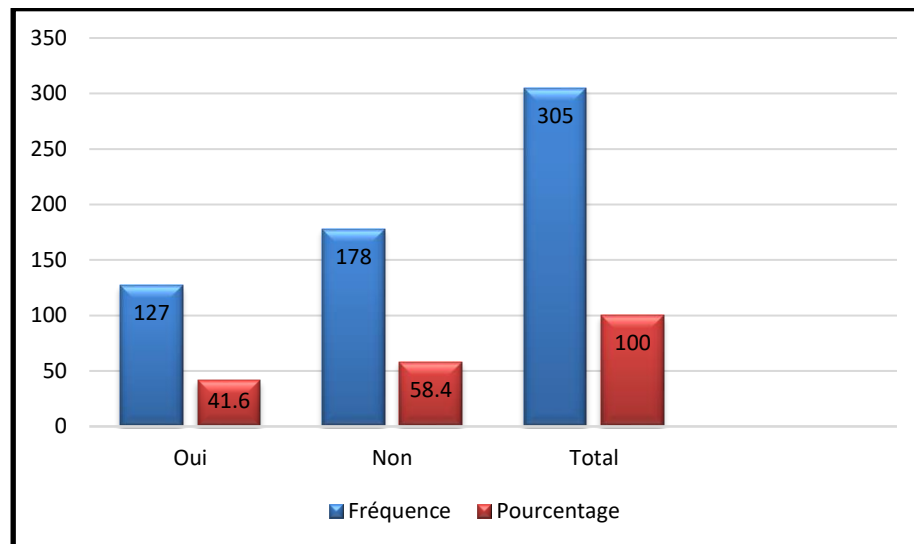


Figure 28 : Répartition des patients MA en fonction de l'autonomie

IV.1.1.6.4. Délai de diagnostic

Le délai diagnostique moyen chez les deux sexes était de $3,90 \pm 7,78$ mois. Chez les femmes, le délai moyen de diagnostic était de $92,96j \pm 211,7j$ et de $121,05j \pm 260,07j$ chez les hommes.

Il n'y avait pas de différence significative chez les deux sexes ($p=0,02$).

Le délai diagnostique moyen le plus long était observé chez les analphabètes (59,9 mois) ; la différence était significative, par rapport aux patients de niveau secondaire (31,7 mois).

IV.1.1.6.5. La durée d'évolution de la maladie à la première consultation

La durée moyenne d'évolution était de $31,56 \text{ mois} \pm 17,8$ et atteignant un maximum de 96 mois soit une durée moyenne d'évolution de 8 ans.

IV.1.1.6.6. Imagerie cérébrale

305 de nos patients ont eu au moins une imagerie cérébrale ; 97 (31,8%) ont eu une IRM cérébrale. 208 (68,2%) ont eu une TDM cérébrale. L'IRM cérébrale avait objectivé une atrophie hippocampique chez 62 patients (20,3%).

IV.1.1.6.7.Biologie

Le volume globulaire moyen (VGM) était normal chez 255 cas (83,60%) et diminué chez 50 cas (16,4%).

Le dosage de la vitamine B12 était normal chez 294 cas (96,4%) et diminué chez 11 cas (3,6%).

Le dosage de la vitamine B9 était normal chez 290 (95,1%), et diminué chez 15 patients (4,9%).

Le dosage de la TSHus était normal chez 299 soit (98,03%) et diminué chez 6 patients soit (1,97%)

Le dosage de la vitamine D a été pratiqué chez seulement 20 patients (6,55%).

C - Analyse des données étiologiques

Distribution des étiologies : les patients MA ont été comparés à l'état initial avec les témoins qui ont été répartis comme suit : 20% représentaient les démences vasculaires, 4% les démences mixtes, 1% les DFT et 25% concernaient les autres pathologies neurologiques sans démence (AVC hémorragiques, ischémiques, hémorragies méningées), (figure 29).

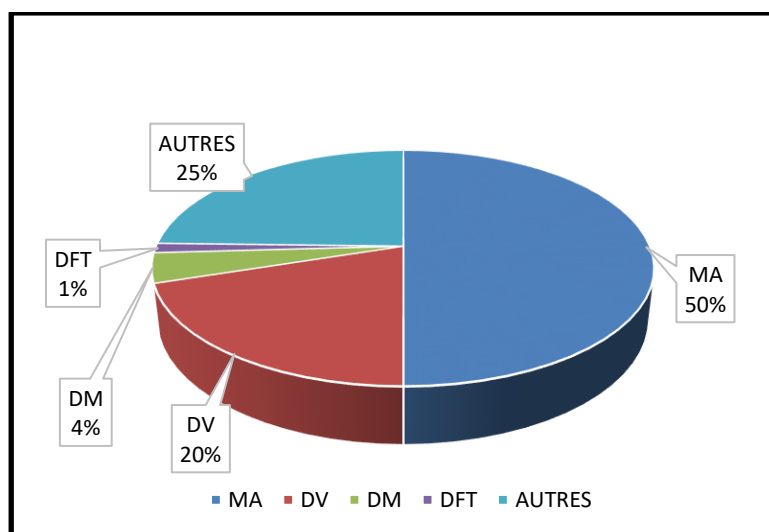


Figure 29 : Répartition des cas et des témoins

IV.1.2. – EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

A - Etude des facteurs de risque des cas et des témoins à l'analyse bivariée :

Au terme de l'analyse bi-variée, les cas et les témoins différaient par rapport à :

IV.1.2.1. L'âge

L'âge moyen était chez les patients MA de 76,23 ans avec un écart type de 7,96 et chez les témoins de 74,38 ans avec un écart type de 9,12 ans ; la différence était significative. $p < 0,08$.

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Age (ans)	76,23 ± 7,96		74 ,38±9,12	Test T de distribution normal		0,08

IV.1.2.2. Le sexe

Les femmes du groupe des patients MA représentaient 62,3% des patients alors que les femmes du groupe témoins représentaient 45,9%. La différence était statistiquement significative ($p < 0,00$; OR = 1,94 ; IC = 1 ,41 - 2,69).

Caractéristique	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Sexe	Féminin	190(62,3)	140(45,9)	1 ,94	1 ,41 - 2,69	0,00
	Masculin	115(37,7)	165(54,1)	1		

IV.1.2.3. L'Hypertension artérielle

Des antécédents d'HTA étaient retrouvés dans 55,7% chez les patients MA ; et dans 68,9% chez les témoins. La différence était significative ($p < 0,01$; OR = 1,75 ; IC 1,26 – 2,50).

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
HTA	Oui	170(55,7)	210(68,9)	1,75	1,26 - 2,5	0,00
	Non	135(44,3)	95(31,1)	1		

IV.1.2.4. Le Diabète

Le diabète était retrouvé dans 28,2% chez les patients MA et dans 36,4% chez les témoins. La différence était significative ($p < 0,03$; OR = 1.47 ; IC = 1.04-2.04).

Caractéristique	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Diabète	Oui	86(28,2)	111(36,4)	1,47	1,04 - 2,04	0,03
	Non	219(71,8)	194(63,9)	1		

IV.1.2.5. Le Cholestérol

Le taux de cholestérol était élevé dans 86,6% chez les patients MA et dans 80% chez les témoins ; La différence était significative ($p < 0,03$; OR = 1,61 ; IC = 1,04 – 2,48).

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Dyslipidémie	Oui	264(86,6)	244(80,0)	1,61	1,04 – 2,48	0,03
	Non	41(13,4)	61(20,0)	1		

IV.1.2.6. La consommation d'antioxydants

La consommation d'antioxydants était retrouvée dans 12,1% chez les patients MA et dans 43,9% chez les témoins. La différence était significative ($p < 0,00$; OR = 0,17 ; IC = 0,11 – 0,26).

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Consommation antioxydant	Oui	37(12,1)	134(43,9)	0,17	0,11 - 0,26	0,00
	Non	268(87,9)	171(56,1)	1		

IV.1.2.7. La prise d'œstrogènes

Le traitement hormonal substitutif était retrouvé chez 17,38% du groupe Alzheimer et chez 7,54% du groupe témoin. La différence était significative ($p < 0,00$; OR = 0,38, IC = 0,23 – 0,64).

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	P
Prise œstrogène	Oui	53(17,38)	23(7,54)	0,38	0,23-0,64	0,00
	Non	252(82,62)	282(92,46)	1		

IV.1.2.8. Le dosage de la vitamine B12

Dans notre échantillon, le dosage de la vitamine B12 était normal dans 96,4% chez les patients MA et dans 99,3% chez les témoins ; La différence était significative entre le groupe MA et le groupe témoin $P < 0,02$; OR = 0,17 ; IC = 0,04 - 0,8.

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Vit B12	Normal	294(96,4)	297(97,3)	0,17	0,04 – 0,8	0,02
	Pathologique	11(3,6)	08(2,66)	1		

IV.1.2.9. Le dosage de la Vitamine B9

Le dosage de la vitamine B9 était normal dans 95,1% chez les patients MA et dans 98,03% chez les témoins. La différence était significative entre le groupe MA et le groupe témoin avec un $P < 0,00$; OR = 0,06 ; IC = 0,01- 0,48.

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Vit B9	Normal	290(95,1)	299(98,03)	0.06	0.01- 0.48	0,00
	Pathologique	15(4,9)	6(2.0)	1		

IV.1.2.10. Le dosage de la TSHus

Le dosage de la TSHus était normal dans 98% chez les patients MA et dans 80,32% chez les témoins, la différence était significative entre les deux groupes avec un $P < 0,03$, OR = 0,49, IC = 0,46 - 0,54.

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
TSHus	Normal	299(98,03)	245(80,32)	0.49	0.46- 0.54	0,03
	Pathologique	06(1,97)	60(19,68)	1		

IV.1.2.11. Antécédents de dépression

Les antécédents de dépression étaient de 37,7% chez les patients MA et de 29,5% chez les témoins, la différence était significative $p < 0,04$; OR = 1,44 ; IC = 1,03 – 2,03.

Caractéristique	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	P
Syndrome dépressif	Oui	115(37,7)	90(29,5)	1,44	1,03 – 2,03	0,04
	Non	190(62,3)	215(70,5)	1		

IV.1.2.12. Antécédents de pathologies psychiatriques

Les antécédents psychiatriques étaient retrouvés dans 11,8% chez les MA et dans 5,57% chez les témoins. La différence était hautement significative $P < 0,09$; OR = 2,27 ; IC = 1,25- 4,10.

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Affections psychiatriques	Oui	36(11,8)	17(5,57)	2,27	1,25 - 4,10	0,09
	Non	269(88,2)	288(94,43)	1		

IV.1.2.13. Antécédents familiaux de la MA

Les antécédents familiaux de MA étaient retrouvés dans 20,7 % chez les patients MA et dans 11, 5% chez les témoins . La différence était hautement significative ($P < 0,03$; OR = 2,01 ; IC = 1,28 – 3,14).

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
ATCD familiaux de MA	Oui	63(20,7)	35(11,5)	2,01	1,28 – 3,14	0,00
	Non	242(79,3)	270(88,5)	1		

Au terme de l'analyse bi-variée, la variable qui ne différait pas des cas et des témoins était :

IV.1.2.14. Le niveau socio-économique:

Le haut niveau socio-économique était retrouvé dans 4,3% chez les MA et dans 2,6% chez les témoins. Le bas et moyen niveau socio-économiques étaient retrouvés dans 95,7% chez les patients MA et dans 97,4% chez les témoins. $P < 0,27$; OR = 0.62 ; IC = 0.25-1,5

Caractéristiques	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Niveau socio-économique	Haut	13(4,3)	08(2,6)	0,22	0,01 – 0,98	NS 0.27
	Bas-moyen	292(95,7)	297(97,4)	1		

Tableau VIII: Résultats des facteurs de risque de la MA a l'analyse bivariée p<0.2(20%)

Caractéristique	Catégories	Cas N= 305 n (%)	Témoins (N = 305) n (%)	OR	IC à 95%	p
Age (ans)	76,23 ± 7,96		74 ,38±9,12	Test T de distribution normal		0,08
Activité physique	Oui	92(30,2)	69 (22,6)	0,68	0 ,47 - 0 ,97	Oui
	Non	213(69,8)	236(74,4)	1	Non	
Sexe	Féminin	190(62,3)	140(45,9)	1 ,94	1 ,41 - 2,69	0.00
	Masculin	115(37,7)	165(54,1)	1		
HTA	Oui	170(55,7)	210(68,9)	1,75	1,26 - 2,5	0.00
	Non	135(44,3)	95(31,1)	1		
Diabète	Oui	86(28,2)	111(36,4)	1,47	1,04 - 2,04	0.00
	Non	219(71,8)	194(63,9)	1		
Consommation antioxydant	Oui	37(12,1)	134(43,9)	0,17	0,11 - 0,26	0.00
	Non	268(87,9)	171(56,1)	1		
Dyslipidémie	Oui	264(86,6)	244(80,0)	1.61	1.04 - 2.48	0.03
	Non	41(13,4)	61(20,0)	1		
Prise œstroprogst	Oui	53(17,38)	23(7,54)	0,38	0,23-0,64	0
	Non	252(82,62)	282(92,46)	1		
Niveau d'instruction	Analph-Prim	229(75,1)	205(67,2)	1.22	1,00 - 1,48	0.03
	Moy-univ	76(24,9)	100(32,8)	1		
TSH	Normal	299(98,03)	245(80,32)	0.49	0,46 - 0,54	0.03
	Pathologique	06(1,97)	60(19,68)	1		
Vit B12	Normal	294(96,4)	297(97,3)	0.17	0,04 - 0,8	0.02
	Pathologique	11(3,6)	08(2,66)	1		
Vit B9	Normal	290(95,1)	299(98,03)	0.06	0,01- 0,48	0.00
	Pathologique	15(4,9)	6(2,0)	1		
ATCDde depression	Oui	115(37,7)	90(29,5)	1.44	1,03 - 2,03	0.04
	Non	190(62,3)	215(70,5)	1		
Affections psychiatriques	Oui	36(11,8)	17(5,57)	2.27	1,25 – 4,10	0.09
	Non	269(88,2)	288(94,43)	1		
ATCD familiaux de MA	Oui	63(20,7)	35(11,5)	2.01	1,28- 3,14	0.00
	Non	242(79,3)	270(88,5)	1		
Niveau socio-économique	Haut	13(4,3)	08(2,6)	0.22	0,01 - 0,98	NS 0.27
	Bas-moyen	292(95,7)	297(97,4)	1		

B – Etude des facteurs de risque à l'analyse multi-variée

Au terme de l'analyse multi-variée et après ajustement de tous les facteurs de risque, les facteurs de risque retenus et indépendants les uns des autres étaient les suivants (tableau VIII).

Nous avons utilisé la méthode de pas à pas descendante (rapport de vraisemblance).

IV.1.2.1. L'âge

L'âge est l'un des rares facteurs de risque incontesté de la MA, le risque de développer la MA augmente avec L'âge ≥ 65 ans

IV.1.2.2. Le sexe

Le risque de développer la MA était multiplié par 1,52 chez les patients de sexe féminin $P < 0,03$ – ORa = 1,52 ; IC : 1,02- 2,28, cela signifie que le risque de développer la MA est augmenté de 52% chez la population de sexe féminin

IV.1.2.3. L'HTA

Dans notre échantillon, le risque de développer la MA était multiplié par 1,56. Autrement dit, le risque de développer une MA est augmenté de 56% chez les patients hypertendus. $P < 0,02$; IC = 1,05 – 2,38 ; ORa = 1,56.

IV.1.2.4. Le Cholestérol

Dans notre échantillon, les patients ayant des chiffres élevés de cholestérol avaient un risque multiplié par 1,88 de développer la MA, autrement dit, le risque de développer la MA est augmenté de 88% chez les patients ayant une dyslipidémie : $P < 0,02$; ORa = 1,88 ; IC = 1,10 – 3,20.

IV.1.2.5. Niveau d'instruction

Nous avons constaté, dans notre série, que les patients ayant un bas niveau d'instruction avaient un risque multiplié par 1,35 de développer une MA : $P < 0,00$; ORa = 1,35 ; IC = 1,16 – 1,58. Cela signifie que le risque de développer la MA, chez cette population, était augmenté de 35%.

IV.1.2.6. Consommation d'antioxydants

Dans notre population, Nous avons constaté que le risque était diminué de 78% chez les patients qui consommaient des antioxydants par rapport à ceux qui n'en consommaient pas ; $p < 0,00$; ORa = 0,22 ; IC = 0,14 – 0,35.

IV.1.2.7. Traitement hormonal substitutif

Dans notre échantillon, nous avons constaté que le risque était diminué de 62% chez les patientes ayant reçu un traitement hormonal substitutif par rapport à celles n'ayant jamais reçu de traitement hormonal substitutif ; $p < 0,04$; ORa = 0,38 ; IC = 0,19 – 0,74.

Tableau IX : Analyse multi-variée des caractéristiques socio-démographiques de la MA

Facteurs	OR a	IC 95%	$P < 0.05$
Sexe	1,52	(1,02 - 2,28)	0,037
HTA	1,56	(1,05 - 2,38)	0,027
Dyslipidémie	1,88	(1,10 – 3,20)	0,020
Consommation d'anti-oxydants	0,22	(0,14 – 0,35)	0,00
Traitement hormonal substitutif	0,38	(0,19 – 0,74)	0,04
Niveau d'instruction bas	1,35	(1,16 - 1,58)	0,00

V- DISCUSSION

Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et identifier les différents facteurs de risque d'une première cohorte algérienne de patients ayant une démence type MA dont l'âge était $\geq$ à 65 ans.

Dans cette étude cas-témoins, nous avons inclus 610 patients, recrutés sur une période de 7 ans au sein du service de Neurologie du CHU de Blida.

V.1. – DONNEES GENERALES

IV.1.1. – Incidence

L'évolution annuelle au cours de la période d'étude allant de 2010 à 2017 a montré une tendance significativement à la hausse $R = 0,9$ $p < 0,05$ d'une année à une autre. Le nombre de cas incidents augmente de 17 nouveaux cas par an.

L'incidence brute moyenne annuelle est de 19,48 pour 100.000 soit 0,02% ; elle représente une incidence moyenne dans la commune de Blida.

Nous avons constaté une augmentation de l'incidence annuelle qui double toutes les tranches de 5 ans d'âge.

Nos résultats ne corroborent pas avec les données de l'étude PAQUID qui est une étude de cohorte française, réalisée en population générale de 1988 à 1998 avec une recherche active de cas, a donné des chiffres d'incidence après 5 puis 10 ans de suivi.

En raison du vieillissement de la cohorte, cette incidence était passée de 15/ 1000 personnes par an à 22/1000 personnes par an (37)

L'incidence est de 0,24% par an pour la tranche de 65 à 69 ans et passe à 4,29% par an pour la tranche de 85 à 89 ans.

En effet, ceci pourrait être dû aux difficultés de recrutement, au nombre d'effectif réduit, aux habitudes socio-culturelles, et aux insuffisances d'outils diagnostiques. Ce type de biais de recrutement a été décrit dans la littérature sous le nom de Referral Filter Bias (186).

V.1.2. – Prévalence

La majorité des études de prévalence en population générale s'était, donc, limitée à l'étude des patients âgés de plus de 65 ans (187).

La prévalence hospitalière de la MA des patients âgés de 65 ans et plus, était de 0,5% dans notre série dans la commune de Blida qui compte 181 393 habitants dont 12 463 représentent la population d'un âge supérieur ou égal à 65 ans.

Les données de la prévalence ne sont pas extrapolables, directement à la population générale, mais nous pouvons avoir une estimation de la prévalence de la MA dans la population globale de manière un peu plus précise. La population globale est estimée à 40 millions d'habitants, et, donc la prévalence serait estimée à 200 000 cas en Algérie.

Ces résultats constituent les premières données de prévalence hospitalières algériennes ; de plus, elle ne reflète que le nombre de patients déments pris en charge dans notre consultation de Neurologie du CHU de Blida, en tenant compte des particularités de recrutement.

Toutefois, cette prévalence est suffisamment élevée dans la commune de Blida pour justifier la création de structures dédiées à la prise en charge de la MA et des démences apparentées dans notre pays.

D'autre part, nous avons noté une augmentation de la prévalence de la MA avec l'âge ; elle était de 0,05% entre 65 ans et 69 ans puis 0,1% pour les tranches d'âge de 70 à 79 ans et de 1,2% au-delà de 80 ans.

Nos résultats corroborent avec les données de la littérature (187). Dans l'étude PAQUID, une augmentation majeure de la prévalence de la MA avec l'âge a été rapportée : celle-ci doublait environ tous les 5 ans, passant de 4% après 65 ans à, probablement, 30% après 85 ans.

Dans notre série, 62.3% des patients étaient des femmes. Dans les séries hospitalières tunisiennes Smach et al ont rapporté une légère prédominance féminine (sexe ratio 0,93) dans une population hospitalière de 128 patients ayant une démence et, suivis au service de Neurologie de l'hôpital Sahloul à Sousse (132).

En France, 60% des patients avec démence étaient des femmes dans la série de Bruand et al (137). Une telle prédominance a déjà été notée dans l'étude PAQUID (72,4%) particulièrement dans les stades les plus avancés de la maladie (125).

A partir d'analyses de données européennes du groupe EURODEM, le taux de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimé à 6,4% (183).

La maladie d'Alzheimer représente 70% des démences prévalentes et les autres démences sont vasculaires (DV, 10%) et mixtes (20%). Dans l'étude PAQUID, la prévalence, en 1989, chez les sujets de plus de 75 ans était égale à 7,7% (184).

Les données de prévalence de la MA, en France, viennent d'être revues à la hausse à l'occasion de la visite à 10 ans de cette cohorte (185). Les données présentées portent sur 1461 sujets d'âge moyen 82,6 ans avec 63,2% de femmes et 9,7% de sujets vivants en institution.

A partir des 260 personnes démentes identifiées, on peut estimer la prévalence à 17,8% ; pour ces sujets de plus de 75 ans, 13,2 % pour les hommes et à 20,5 % pour les femmes. Cette prévalence augmente très nettement avec l'âge et est beaucoup plus marquée en institution où plus des 2/3 des sujets sont déments. Près de 80% des cas sont des MA, 10% sont des démences vasculaires.

On peut estimer, qu'actuellement plus de 850 000 personnes de plus de 65 ans sont atteintes de démence en France (rapport OPEPS), (Tableau X et XI) avec quasiment trois fois plus de femmes que d'hommes chez ces patients, les plus de 90 ans représentant 230 000 cas.

Les analyses faites à partir de huit études européennes, menées dans sept pays (Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Suède, Pays-Bas) permettent de donner des chiffres pour chaque tranche d'âge, avec un taux d'incidence moyen qui augmente fortement de 2/1 000 personnes/années (PA) entre 65 et 69 ans à 70/1 000 PA après 90 ans (186) (Tableau XII)

Tableau X : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du sexe Selon différentes études en population (à partir rapport OPEPS (186))

Etudes	EURODEM (5)	PAQUID (France) (4)	Faenza & Granarolo (Italie)(6)	CHS (USA)(7)
Hommes				
65-69	1,6	-	0,76	13,7
70-74	2,9	-	1,8	
75-79	5,6	7,7	5,6	15,4
80-84	11,0	12,5	15,0	33,3
>85	18,0	23,9	23,8	42,9
Femmes				
65-69	1,0	-	1,2	10,4
70-74	3,1	-	3,2	
75-79	6,0	5,7	6,0	20,6
80-84	12,6	16,6	13,1	32,6
>85	25,0	38,4	34,6	50,9

Tableau XI: Estimation du nombre de la population avec demence (203)

GBD	Population 60 Years of age (million 2010)	Crude estimated Prevalence (% , 2010)	Nb of people with dementia (Million)			Proportionate increase (%)	
			2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
Asia	406.6	3.9	15.9	33.0	60	107.0	282.0
Europe	160.2	6.2	10.0	14.0	18	40.0	87.0
The America	120.7	6.5	7.8	14.8	27	89.0	246.0
Africa	71.1	2.5	1.9	3.9	8	111.0	370.0
World	758.5	4.7	35.6	115.4	65	85.0	225.0

GBD: global burden of disease source: Word Alzheimer Report 2009

Tableau XII: Incidence de la maladie d'Alzheimer en Europe: données du groupe EURODEM

Maladies d'Alzheimer		
Age (ans)	Hommes	Femmes
65-69	0,6	0,7
70-74	1,5	2,3
75-79	1,8	4,33
80-84	6,3	8,4
85-89	8,8	14,2
90	17,6	23,6

Après analyse de la prévalence de la MA, selon le sexe et la tranche d'âge, nous avons noté une prépondérance féminine à partir de l'âge de 80 ans dans notre série. Ceci, corroborait avec les résultats des études EURODEM (128) PAQUID(125) où une prévalence plus importante a été constatée chez les femmes au-delà de 80 ans.

Nos patients consultaient, le plus fréquemment, à un stade modéré ; ceci concordait avec les résultats de l'étude PAQUID (125). Toutefois, les démences légères sont sous-représentées et sous-diagnostiquées dans notre travail. Au vu de ces résultats, nous avons émis deux hypothèses :

Une première explication pourrait être socio-culturelle et que les patients consulteraient tardivement. En effet, la majorité des patients âgés de 75 ans et plus et dont l'âge moyen à la première consultation était de 74 ans dans notre série.

Nos résultats concordaient avec ceux retrouvés en Tunisie et dans les pays arabes. Ainsi, les moyennes d'âge étaient respectivement de 70,5 ans et 74,6 ans dans les séries de Mhenni et al (131) et de Ogunniyi et al (127) ; alors que Bruand et al avaient rapporté un âge moyen de 68 ans (137). Ceci suggère que, d'une part, les populations les moins favorisées et les moins éduquées auraient un recours plus tardifs aux soins.

D'autre part, il existerait une méconnaissance des troubles démentiels débutants qui seraient difficilement distingués du vieillissement normal.

De plus, nous avons observé une corrélation négative entre l'âge à la première consultation et le MMSE initial : le déclin cognitif était ainsi d'autant plus important que les patients avaient consulté tard.

La deuxième hypothèse serait que les patients ne nous sont adressés que tardivement. Ce qui souligne une insuffisance dans le dépistage précoce. Ce dernier est rendu difficile par l'insuffisance d'outils diagnostiques adaptés à notre population.

Ainsi, malgré les avancées récentes dans la validation des tests neuropsychologiques au Maghreb, ces outils manquent de sensibilité au stade précoce.

En effet, les tests les plus utilisés comme le MMSE n'affirment pas la démence mais ne sont que des indicateurs du dysfonctionnement cognitif. Le MMSE peut être ainsi normal dans une forme très légère ou débutante de MA (138).

En outre, le déclin cognitif global et les troubles du comportement représentaient plus de la moitié des motifs de consultation dans notre série.

Dans la série de Chéour et al/ 90% des patients déments étaient adressés pour des troubles du comportement (130). Nos résultats sont en rapport avec la spécificité du recrutement au sein du CHU de Blida et à la proximité des services de psychiatrie.

Ces troubles du comportement sont présents quelque soit le diagnostic et le stade évolutif de la maladie démentielle (139). Ils sont plus fréquents au stade sévère.

Dans notre série, les patients MA avaient un délai de diagnostic prolongé de $3,90 \pm 7,78$ mois, cette particularité rend compte d'une tolérance plus prolongée de l'entourage envers le patient atteint de MA et pourrait être expliquée par le profil clinique de cette maladie caractérisée par les troubles mnésiques au premier plan.

La MA représente la première cause des démences dégénératives (70%). Nos résultats concordaient avec les données de la littérature.

En France, les données de l'étude PAQUID estimaient à 80%, la part de la MA parmi l'ensemble des démences (125).

Les études PAQUID et EURODEM ont, respectivement, donné des chiffres de 3,05% et de 4,4% (128,134), Kalaria et al ont rapporté une prévalence de la MA entre 3,3% et 5,2% dans les pays en voie de développement (133).

Parmi ces derniers, le seul pays arabe cité était l'Egypte où la prévalence de la MA était de 2,86% dans la région d'Assiut (140).

Cependant, elle était de 20,6% dans une communauté arabe à wadi Ara en Israël dans laquelle la prévalence globale de démence était particulièrement élevée (141).

De même, nous avons retrouvé une augmentation de la prévalence de la MA, elle a en effet, doublé après 65 ans pour atteindre son maximum au delà de 80 ans. Ceci concordait avec les données de la littérature.

En effet, dans l'étude EURODEM et PAQUID, la prévalence augmentait de façon exponentielle avec l'âge pour être maximale au delà de 85 ans (125,128).

L'âge est l'un des rares facteurs de risque incontesté de la MA.(125) . Une augmentation exponentielle de la prévalence et de l'incidence avec l'âge a été rapportée (142).

-Une première explication proviendrait du mécanisme physiopathologique de la MA. Celle-ci résulte d'une synergie entre deux processus dégénératifs indépendants ; A β et Tau.

La pathologie Tau, en particulier, est une pathologie dont le premier facteur de risque est l'âge. Elle est observée systématiquement chez les plus de 75 ans.

Nous avons retrouvé une fréquence plus élevée chez les femmes ; l'analyse simple des facteurs de risque a révélé un risque significativement plus élevé de MA chez les femmes dans notre série OR = 1,94 ; IC = 1,41 – 2,69.

Au terme de l'analyse multi-variée, nous avons retenu le sexe féminin comme facteur de risque indépendant des autres facteurs de risque ORa = 1,52 ; IC : 1,02 - 2,28.

Peu d'études ont rapporté une prévalence identique dans les deux sexes (143, 144). Cependant, la majorité des auteurs ont rapporté une fréquence plus élevée de MA chez les femmes quelque soit la population d'origine (148, 149). Cette différence, liée au sexe, pourrait varier selon l'âge des patients.

Les femmes ont un risque de MA accru par rapport aux hommes ; (37,38) particulièrement après l'âge de 80 ans (39)

Ainsi, selon les études PAQUID et EURODEM, l'incidence de la MA était plus élevée chez les hommes avant 80 ans et chez les femmes au delà de cet âge (157,159). Une espérance de vie plus élevée chez les femmes a été suggérée pour expliquer ce résultat.

En effet, il est à noter, que dans certains pays, comme les Etats-unis où l'écart dans l'espérance de vie est moindre, l'incidence de la MA ne variait pas selon le sexe (159).

-Une deuxième explication pourrait provenir d'une plus grande fréquence d'autres facteurs de risque potentiels de MA chez les femmes (comme les facteurs hormonaux, les facteurs génétiques ou socio-culturels)

Ainsi, dans notre travail, le bas niveau d'éducation des femmes aurait pu être un facteur confondant pour l'interprétation du rôle du sexe féminin dans la survenue de la MA.

Vu la forte proportion d'illétrés dans notre population, 75,1%. Dans la plupart des publications antérieures l'illétrisme était associé à une augmentation du risque de démence. Dans différentes populations occidentales et en chine (80) néanmoins cette donnée a été nuancée par la disparité des moyens d'évaluation utilisés.

En effet, les sujets de bas niveau d'étude avaient de moins bons résultats aux tests neuropsychologiques et étaient plus facilement diagnostiqués. Un haut niveau d'éducation correspondait également à une plus grande réserve cérébrale permettant aux patients d'utiliser plus de stratégies dans les fonctions de reconnaissance (81).

Cependant, une analyse des données longitudinales de la PAQUID, ayant pris en considération, de façon simultanée, le sexe et le niveau d'instruction, a retrouvé une incidence plus élevée de MA chez les femmes.

V.2. Les déterminants de la MA

V.2-1-Le niveau d'étude

Dans notre échantillon, nous avons retrouvé une corrélation entre le bas niveau d'étude et le risque de survenue d'une MA. Le OR = 1,22 ; IC = 1,00 – 1,48 à l'analyse bivariée

Au terme de l'analyse multi-variée, nous avons retenu le bas niveau d'éducation comme facteur de risque lié à la MA. ORa = 1,35 ; IC = 1,16- 1,58.

Nos données concordaient avec les données de la littérature. Parmi les études réalisées, à partir de données d'incidence, la plupart ont trouvé une association entre bas niveau d'éducation et risque accru de MA (20).

Même si certains auteurs n'ont pas retrouvé d'association (43) entre le risque de survenue de MA et le bas niveau d'éducation.

Dans PAQUID, nous avons montré que ce qui différenciait les sujets était le fait d'avoir obtenu ou non le certificat d'études primaires. Les sujets n'ayant pas atteints ce niveau, présentaient un risque accru de développer une démence RR = 1,83 et une MA RR = 1,81.

Il est intéressant de noter que cet effet du niveau d'études n'explique pas le risque accru de la MA chez les femmes âgées de plus de 80 ans, qui font partie d'une génération où le niveau d'études des femmes était beaucoup plus faible que celui des hommes. Les sujets ayant atteints le certificat d'études primaires, pourraient avoir une capacité de réserve cérébrale, leur permettant de mieux résister contre la maladie et de différer, ainsi, l'expression clinique du processus pathologique ; cette dernière pouvant ainsi être retardée de 4 à 5 ans.

On ne dispose pas encore d'analyses permettant de bien appréhender la place dans le vieillissement cérébral des inégalités sociales avec des marqueurs performants.

V.2.2. Niveau socio-économique

Dans notre population d'étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le bas niveau socio-économique et le risque de survenue d'une MA.

Nos résultats n'étaient pas corrélés aux données de la littérature des associations ont été mises en évidence entre risque de démence et/ou de la MA, statut matrimonial (15) et importance du réseau social (16). Les sujets célibataires ou vivants seuls ont un risque double de développer une MA comparés à ceux qui vivent en couple, et un faible réseau social accroît également le risque de MA de 60%. La stimulation cognitive, au sein d'un couple ou d'un réseau social plus développé, protègerait contre ou retarderait la phase clinique de la MA d'où l'importance du maintien d'une vie harmonieuse chez les sujets âgés.

V.2.3. La pratique d'activités

Telle que jardiner, bricoler ou tricoter était également associée à un risque moindre de démence et de MA, ces activités ayant en commun la nécessité de planifier les tâches pour y constituer un entraînement permettant au sujet de maintenir ses capacités et retardant ainsi l'apparition de la démence.

Dans notre cohorte et au terme de l'analyse multivariée ; l'activité physique n'était pas liée à la MA.

V.2.4. En matière de nutrition

La consommation d'antioxydants réduisait le risque de survenue de la MA : ORa = 0,22 ; IC = 0,14– 0,35. Nos données concordaient avec les données de la littérature.

Plusieurs études épidémiologiques de cohorte (PAQUID (145), EVA (146), Rotterdam Study (148), Chicago Health and Aging Study (68)) ont trouvé une relation entre anti-oxydants et moindre risque de démence ou de déclin cognitif avec quelques discordances.

Les résultats sont néanmoins en faveur d'un rôle potentiellement protecteur de la vitamine E plus que de la vitamine C, mais aussi des caroténoïdes et du sélénium.

Les études d'observation sur les suppléments en vitamines A, E ou C ou en oligo-éléments (Zinc, Sélénium) sont beaucoup plus contradictoires et comportent des biais importants d'indication et de sélection des populations.

Les résultats des essais randomisés chez le sujet âgé sain ou avec une MA ou un MCI ne sont pas encore suffisamment convaincants pour préconiser la prise d'antioxydants en prévention du vieillissement cérébral.

L'effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence est décrit chez des sujets âgés dans la Rotterdam Study (49, 55, 184), dans l'étude PAQUID (157) et dans l'étude CHAP (158, 159). Cet effet protecteur peut être expliqué par les apports en acides gras omega 3 du poisson, le taux de ces acides gras étant lui même associé à un déclin des fonctions cognitives (160).

L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif est complexe et il est très peu probable qu'un seul composé joue un rôle majeur. L'intérêt pour le régime méditerranéen vient de travaux convergents montrant une diminution du risque de maladies cardiovasculaires et de la mortalité avec une alimentation favorisant des apports élevés en légumes, fruits, céréales et graisses insaturées (huile d'olive), modérément élevés en poisson, des apports modérés en produits laitiers, faibles en viandes et volailles associée à une consommation modérée de vin.

Ainsi, une publication dans une population New-Yorkaise vient de montrer que chez des individus ayant un régime proche du régime méditerranéen, le risque de MA est significativement diminué (161). Cette observation est en accord avec une part des résultats obtenus pour les micro ou macro- nutriments et souligne la nécessité de considérer les interactions entre ces différents composés.

V.2.5. Vitamine B12, B9

Dans notre étude, le dosage de la vitamine B12 était normal chez 96,4% des patients MA et pathologique chez 3,6%.

De même que pour la vitamine B9, le dosage était normal chez 95.1% des patients MA et pathologique chez 4.9%.

Au terme de l'analyse multi-variée, nous n'avons pas retrouvés de corrélation entre la vit B12, B9 et le risque de survenue d'une MA

Des études épidémiologiques ont montré que les hauts niveaux d'homocystéine circulants sont associés à l'augmentation du risque de démences vasculaires et de type Alzheimer (150, 151). Une association positive a été montrée entre les folates plasmatiques, la vitamine B12 et les fonctions cognitives (152,153). Une amélioration des performances cognitives a également été observée après supplémentation de folates et de vitamines B12 (152). Toutefois, ce résultat n'est pas retrouvé systématiquement par toutes les études (154) et nous n'avons pas encore les résultats des études d'intervention qui sont en cours.

V.2.6. La prise d'oestrogènes, comme traitement substitutif

Dans notre série, réduisait le risque de développer la MA de 38% (ORa = 0,38, IC = 0,19-0,74), nos données étaient corrélées aux données de la littérature. Le traitement substitutif par oestrogénothérapie a été associé à un risque moindre de développer une MA par plusieurs auteurs (166, 96) ;

Cet effet protecteur des oestrogènes pourrait être expliqué par des effets à la fois neutrophique et neuroprotecteur ainsi que par une amélioration de la circulation cérébrale. Cependant, ces études étaient controversées.

V.2.7. Les antécédents d'alcoolisme et tabagisme

Avaient ce même profil de risque ; OR = 10,43 ; IC = 0,18 – 0,98 à l'analyse simple ; écartés à l'analyse multi-variée. Le sexe masculin serait le facteur confondant dans ce cas.

Dans l'étude PAQUID, une consommation modérée de vin diminuerait le risque de cas incidents de démence à 3 ans avec un RR de 0,28, pour une consommation de 2 à 4 verres/jour. Cette relation ne changerait pas après ajustement sur la catégorie socio-professionnelle, les performances cognitives initiales ou les activités sociales (162,163).

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre le tabac et la survenue d'une MA ; son rôle est controversé dans la littérature. Les premières études montraient que le tabac avait un effet protecteur sur la survenue d'une démence type MA (164). L'explication proposée était alors que la nicotine contenue dans le tabac compenserait le déficit cholinergique existant dans la MA en stimulant les récepteurs cholinergiques nicotiniques.

Ces résultats obtenus à partir d'études cas témoins avec de nombreux biais n'ont pas été confirmés par des études de cohortes prospectives en population. Bien au contraire, des résultats inverses ont été observés avec un effet néfaste de la consommation tabagique sur la survenue d'une MA. RR = 2,3 (165).

V.2.8. Antécédents de traumatismes crâniens

Dans notre échantillon, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les antécédents de traumatismes crâniens et le risque de survenue de la MA

Les antécédents de traumatisme crânien : l'association entre démence type MA est largement controversée. Si des études ont mis en évidence un risque augmenté de MA chez les sujets ayant des antécédents de traumatisme crânien, d'autres n'ont pas retrouvé cette association) (49).

En outre, certains auteurs ont mis en évidence une interaction avec le gène de l'Apolipoprotéine E ; l'effet du traumatisme crânien étant majoré chez les sujets porteurs de l'allèle e4 (48).

La plupart de ces études antérieures, sont des études transversales sur des cas prévalents de démence ; les résultats obtenus à partir des données d'incidence en population de EURODEM (158) et la Rotterdam Study n'ont retrouvé aucune association significative entre traumatisme crânien et risque de MA ni d'interactions entre traumatisme et Apolipoprotéine E

V.2.9. Les antécédents de syndromes anxio-dépressifs :

Dans notre population d'étude, les antécédents de dépression étaient considérés comme un facteur de risque de MA à l'analyse simple avec un OR = 1,44 ; IC = 1,03 – 2,03. À l'analyse multi-variée, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la dépression et la survenue d'une MA .ORa = 0,90.

Tony jorm (jorm 2000) vient de publier une remarquable revue de la littérature sur l'association dépression et démence MA. Les études sont controversées. Le risque relatif est de 1,16 à 3,5 pour les études cas témoin et de 1,08 à 3,20 pour les études de cohorte. L'auteur pose le problème de l'interprétation de cette association (188).

6 hypothèses sont envisageables :

1. - les traitements antidépresseurs sont des facteurs de risque de démence,
2. - la démence et la dépression ont des facteurs de risque communs,
3. la dépression est un syndrome prodromique de la démence,
4. la dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs de la démence,
5. la dépression abaisse le niveau de détection de la démence,
6. la dépression est un facteur causal de la démence ?

V.2.10. Les antécédents familiaux de démence type MA

Dans notre cohorte et à l'analyse bivariée, les antécédents familiaux de MA augmenteraient le risque de survenue d'une MA avec un OR = 2,0, IC= 1, 28- 3,14. Au terme de l'analyse multivariée ce facteur n'a pas été retenu comme facteur de risque lié à la MA avec ORa = 0,59.

Nos données n'étaient pas corrélées aux données de la littérature

Plusieurs études essentiellement transversales ont mis en évidence un risque accru de MA chez les sujets ayant un parent atteint de cette pathologie (167). Le risque relatif était estimé chez ces sujets entre 2 et 4 par rapport au sujet n'ayant pas d'antécédents familiaux de la MA.

Cependant, dans le cadre EURODEM, la réanalyse des données groupées de plusieurs grandes cohortes européennes prospectives en population n'a pas retrouvé d'association entre antécédents familiaux et risque de MA (38) Ce facteur de risque reste actuellement controversé dans les formes tardives

V.2.11. Les Antécédents de facteurs de risque vasculaires

- L' HTA

Les résultats que nous avons obtenus concernant la relation entre l'HTA et la MA étaient significatifs et concordaient avec les données de la littérature ; l'analyse bivariée a mis en évidence un OR = 1,75, IC = 1,26 – 2,5.

Dans notre population, le risque de développer la MA était augmenté de 56% chez les sujets hypertendus. ORa : 1.56 à l'analyse multivariée

En effet, l'étude ROTTERDAM a conclu à l'existence d'une corrélation significative entre les facteurs de risques vasculaires telle que l'HTA, et les lésions athéromateuses et la MA

Ces données ont servi de base aux multiples essais thérapeutiques des anti-hypertenseurs. Ainsi, l'étude Syst Eur 96 avait montré une diminution de l'incidence de démence chez les sujets âgés avec HTA systolique isolée (182).

Dans cet essai d'une durée de 2 ans, le groupe traité, recevait en première intention, un inhibiteur calcique (nitrendipine) remplacé par/ou associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (enalapril) et/ou un diurétique hydrochlorothiazide.

La réduction d'incidence de la démence, dans le groupe traité, a permis d'estimer que traiter 1000 sujets pendant 5 ans, permettait d'éviter la survenue de 20 cas de démence et de 15 cas de MA.

Toutefois, cet effet protecteur d'un anti-hypertenseur n'a pas été constaté dans l'essai Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) utilisant des diurétiques chlortalidone ou des bêta bloquants atenolol avec un suivi des patients pendant 5 ans.

Néanmoins, dans la littérature récente, l'HTA est considérée comme le facteur de risque vasculaire le plus souvent associé à la MA et dont le traitement efficace pourrait permettre de la prévenir (171).

- Le Diabète

Au terme de l'analyse multi-variée, nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre le diabète et la MA. ORa = 0,98. IC = 0,63 – 1,52. Les résultats de la littérature étaient discordants et ne permettaient pas de conclure à une association (171).

La revue des études épidémiologiques sur les altérations cognitives des patients diabétiques suggère l'existence d'une association entre diabète Type 2 et troubles cognitifs modérés. Une telle relation existe aussi entre diabète type 2, démence vasculaire et MA. Mais avec une forte influence d'autres facteurs comme l'HTA, la dyslipidémie, ou le polymorphisme de l'ApoE (172). Plusieurs études ont émis des hypothèses pour expliquer la relation directe entre MA et diabète.

D'une part, les produits de la glycation avancés accentueraient la neurotoxicité des dépôts amyloïdes dans les cerveaux de patients MA D'autre part, chez l'animal diabétique, il existe une baisse du transport cholinergique à travers la barrière hémato-encéphalique (174).

Dans un récent travail neuropathologique, publié en 2008, étude de 248 cerveaux de 124 diabétiques et 124 non-diabétiques, un effet protecteur de l'insulinothérapie a été suggéré par l'intermédiaire d'une diminution de la densité des plaques séniles (175).

- Le Cholestérol

Nous avons retrouvé une corrélation significative entre le cholestérol et la MA, OR = 1,61, IC = 1,04 – 2,48, ORa = 1,88, IC = 1,10 – 3,20. Dans notre étude le cholestérol était un facteur de risque de la MA et concordait avec les données de la littérature.

Le risque de développer la MA était augmenté de 88% chez les patients ayant une dyslipidémie.

Le cholestérol est un composant important du cerveau et de nombreux travaux soutiennent l'hypothèse d'un rôle important du cholestérol dans la formation des plaques amyloïdes (176).

Les études sur niveaux de cholestérol, déclin des fonctions cognitives et démences sont très contradictoires (177). De nombreux facteurs expliquent cette hétérogénéité: la période de dosage dans la vie, le nombre de dosages, la nutrition, les traitements et la susceptibilité génétique.

Comme pour l'HTA, ce serait plutôt les niveaux élevés de cholestérol en «midlife» qui seraient le plus associés à une augmentation du risque de MA. Les espoirs soulevés par les premiers résultats d'études cas-témoins montrant une diminution du risque de MA chez les sujets traités par statines n'ont pas été confirmés par les résultats de grandes études longitudinales (178,179). Les résultats de 3 études randomisées (180) se sont avérés négatifs.

VI- CONCLUSION

Nous avons mené une étude cas témoins au sein du Service de Neurologie du CHU de Blida et inclus 305 patients MA et 305 témoins dont l'âge était $\geq$ à 65 ans, durant la période de 2010 à 2017.

Nous avons estimé la prévalence d'une première cohorte Hospitalière algérienne et identifié les différents facteurs de risque.

La prévalence hospitalière de la MA des patients âgés de 65 ans et plus, était de 0,5% dans notre série dans la commune de Blida qui compte 181 393 habitants dont 12 463 représentent la population dont l'âge est $\geq$ à 65 ans.

Les données de la prévalence ne sont pas extrapolables, directement à la population générale, mais nous pouvons avoir une estimation de la prévalence de la MA dans la population globale de manière un peu plus précise. La population globale est estimée à 40 millions d'habitants, et, donc la prévalence serait estimée à 200 000 cas en Algérie.

Ces résultats constituent les premières données de prévalence hospitalières algériennes de la MA; de plus, elle ne reflète que le nombre de patients déments pris en charge dans notre consultation de Neurologie du CHU de Blida, en tenant compte des particularités de recrutement.

D'autre part, nous avons noté une augmentation de la prévalence de la MA avec l'âge ; elle était de 0,08% entre 65 ans et 69 ans puis 0,78% pour les tranches d'âge de 70 à 79 ans et de 1,52% au-delà de 80 ans avec une nette prédominance féminine

.

L'âge est l'un des rares facteurs de risque incontesté de la MA. (38, 39). Une augmentation exponentielle de la prévalence et de l'incidence avec l'âge a été rapportée (59).

En étudiant les facteurs de risque; la relation entre l'HTA et la MA était significative et concordait avec les données de la littérature

Au terme de l'analyse multi-variée, nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre le diabète et la MA. ORa = 0, 98. IC = 0, 63 – 1,52. Les résultats de la littérature étaient discordants et ne permettaient pas de conclure à une association (98).

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les antécédents familiaux et maladie d'Alzheimer

Notre travail, nous a permis d'analyser les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer au sein du service de Neurologie du CHU de Blida. De nombreux paramètres de sélection des patients pris en charge peuvent se produire entraînant ainsi des biais.

Toutefois, La prévalence de la MA est suffisamment élevée dans la commune de Blida pour justifier la création de structures dédiées à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées à l'échelle régionale puis nationale

D'autre part, l'étude des facteurs de risque nécessiterait des études observationnelles prospectives en population générale en vue d'une étude de prévention.

Une meilleure connaissance de ces facteurs permettra de planifier les actions visant à limiter le déclin cognitif et à retarder la perte d'autonomie.

VII – PROPOSITIONS ET RECOMMENDATIONS

Propositions pour améliorer la qualité de la prise en charge de la MA

Les thérapies non médicamenteuses et les activités quotidiennes variées constituent l'élément central du traitement de la maladie d'Alzheimer et des autres formes de démence, elles ont un effet favorable sur l'humeur et le comportement des personnes atteintes et aident à entretenir leurs facultés mentales. De plus, elles renforcent la capacité des proches soignants de résister à l'usure. d'où L'intérêt de créer des centres mémoires, avec unités d'hospitalisation de jour à l'échelle régionale et nationale

En 2010, une étude comparative internationale (191) a montré que les thérapies non médicamenteuses sont plus efficaces encore lorsqu'elles sont combinées entr'elles et lorsque les proches soignants bénéficient, parallèlement, d'offres de soutien et de formation. Cette approche, parfois complétée par un traitement médicamenteux, permet d'atténuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie.

Souvent, ces thérapies sont issues d'approches apparentées et peuvent se combiner de multiples façons (par exemple, la parole et le mouvement).

En complément des traitements médicamenteux, différentes approches sont utilisées dans la prise en charge de patients atteints de démence (tableau XIII).

Plusieurs objectifs sont recherchés:

- Améliorer les fonctions cognitives, l'humeur, les troubles du comportement;
- Réduire le stress lié à la maladie et les causes de stress;
- Préserver le plus longtemps possible l'autonomie fonctionnelle (se nourrir, s'habiller, se laver, aller aux toilettes, se déplacer) ;
- Préserver le plus longtemps possible les liens et échanges sociaux ;
- Maintenir et améliorer la qualité de vie ;
- Retarder le passage en institution;
- Aider, soulager et préserver la santé mentale et physique des aidants

TableauXIII. Les différentes approches utilisées dans le traitement de la démence suivant le type de stimulus employé. (189)

Type de stimulus	Approches
Stimulation cognitive, psychocognitive	- Rééducation de la mémoire - Rééducation du langage, de la communication (orthophonie) - Rééducation des compétences fonctionnelles (ergothérapie)
- Approches psychosociales (<i>validation therapy, reminiscence therapy, reality orientation therapy</i>) psychothérapie, psychanalyse	-Relaxation (musique, massage, environnement)
Activités occupationnelles et récréatives (conversation, lecture, dessin, animal domestique, jeux, ateliers...) Stimulation du comportement	-Application de principes généraux et adoption de règles de vie pratique - Approche comportementale
Stimulation sensorielle	Sons (musique, chant), couleurs, lumière arômes, massages
Stimulation de l'activité motrice	Danse, promenade, mouvements, gymnastique, kinésithérapie
Aménagement des lieux de vie	Architecture, aménagement intérieur
Surveillance médicale	- Prévention et traitement des comorbidités associées - Rééducation des déficits, handicaps (audition, vision) Soins dentaires

Les thérapies suivantes aident les personnes atteintes d'Alzheimer à rester intégrées dans la vie quotidienne et à structurer leurs journées par des activités ciblées malgré certains déficits au niveau de la perception, de l'orientation et de la communication.

1) - L'orientation à la réalité:

Implique, entre autres, la mise en place de repères pour la personne étiquettes aux portes et armoires, horloges et calendriers bien lisibles, etc. « Adaptation du logement ».

2) - L'ergothérapie:

S'adapte elle aussi aux besoins et capacités spécifiques de la personne pour maintenir ou améliorer ses compétences dans les actes de la vie quotidienne. Les ergothérapeutes peuvent aussi donner des conseils à domicile, par exemple en vue d'adapter le logement, le but étant de faciliter soins et accompagnement tout en permettant à la personne atteinte d'Alzheimer de rester aussi active que possible.

3) - L'entraînement de la mémoire:

Pratiqué en groupe, il est surtout recommandé au début de la maladie. Il aide à stimuler les facultés existantes et à les maintenir plus longtemps. En outre, la dynamique du groupe renforce le sentiment d'appartenance et l'estime de soi. Mais, pour que cette thérapie atteigne le but visé, il est important d'adapter très finement les exercices aux compétences de chacun afin d'éviter tout sentiment d'échec.

4) - Préserver les capacités et évoquer des souvenirs :

Diverses thérapies axées sur le jeu, le vécu de la personne et les émotions aident à préserver la mémoire et les compétences, notamment dans la vie quotidienne.

5) - Le travail biographique :

Utilise le vécu de la personne à des fins thérapeutiques, tandis que la **thérapie par reminiscence** vise à stimuler la mémoire à long terme au moyen de photos et d'objets, mais aussi de chansons, de musiques, ou encore de mets familiers. Ces reminiscences renforcent l'évocation de souvenirs positifs et favorisent la joie de vivre. En outre, les souvenirs qui sont souvent évoqués subsistent plus longtemps.

6) - Les activités d'animation:

stimulent les capacités et les aptitudes des personnes atteintes de démence, ce qui a également pour effet d'améliorer leur bien-être. Les moyens employés sont nombreux : textes, musiques, chants, jeux, activités créatives ou manuelles, cuisine, tâches ménagères, jardinage...

7) - les jeux:

Les proches et d'autres personnes peuvent également stimuler la personne à travers les jeux. Selon Kitwood, le jeu permet à la personne d'exprimer sa spontanéité et sa personnalité. Les jeux qui s'y prêtent le mieux sont les jeux de société, les cartes, les puzzles, les dominos, les jeux d'échecs, etc.

8) - Les animaux:

Notamment domestiques, peuvent, eux aussi, jouer un rôle thérapeutique. Ils éveillent souvenirs et sentiments et se laissent peut-être toucher ou caresser. Ils ne posent ni exigences ni questions, ce qui est apprécié par des malades qui parlent et qui réfléchissent avec difficultés. Les animaux sont aussi d'agréables compagnons de promenade. De nombreux Centres spécialisés reconnaissent aujourd'hui leur valeur thérapeutique.

9) - Des travaux de la vie courante, comme la cuisine, la pâtisserie, **le bricolage** et le jardinage procurent des expériences positives aux malades comme aux soignants. **L'hortithérapie** (thérapie par le jardinage) prévoit, par ailleurs, des adaptations pratiques afin que le contact avec la terre et les plantes reste possible malgré l'âge ou l'handicap.

10) - **La logopédie** propose des traitements notamment pour améliorer les capacités de communication en cas d'aphasie (perte de la parole). Un logopédiste peut aussi intervenir en cas de problèmes de déglutition.

11) - **L'activité physique** renforce le corps et l'esprit, c'est bien connu. Les personnes qui aiment la promenade, la randonnée, la danse, la gymnastique, le vélo ou la natation, etc. devraient continuer à pratiquer ces sports aussi longtemps que possible.

Diverses techniques de massage et de relaxation peuvent augmenter le bien-être et la qualité de vie des personnes atteintes de démence, à condition bien sûr que ces méthodes soient adaptées à leurs besoins et qu'elles y soient réceptives.

12)- la stimulation multisensorielle , une méthode qui crée bien-être et détente en stimulant divers sens avec des odeurs, de la lumière, de la musique, etc.

- **L'aromathérapie**, une thérapie complémentaire qui a recours à des huiles essentielles adaptées à la personne et aux problèmes spécifiques (ex. troubles du sommeil, douleurs)
- **La chromothérapie** et la **luminothérapie**. Pour obtenir l'effet thérapeutique voulu, des lampes spéciales projettent une lumière à la couleur spécifique ou d'une intensité donnée. Ces méthodes peuvent aider en cas de troubles du sommeil (inversion du rythme jour-nuit) et de dépression saisonnière. Certains Centres spécialisés ont un éclairage réglable dans des pièces communes pour compenser le manque de lumière en hiver et pour améliorer le bien-être général.

Pour les personnes qui ne parlent presque plus et qui sont peu-être alitées, il existe diverses thérapies globales, notamment :

- **La stimulation basale**, une forme de communication par l'intermédiaire d'expériences sensorielles. Avec des moyens simples, les soignants entrent en contact avec la personne à travers ses sens (toucher, goût, odorat, ouïe, vue).

13)-L'art-thérapie et la musicothérapie

L'expression artistique a un effet apaisant et renforce l'estime de soi. Même au stade avancé de la maladie, elle permet de vivre des expériences étonnantes.

La musicothérapie:(écouter,chanter,danser,etc.) permet d'améliorer sensiblement l'expression orale en cas de problèmes de langage. La musique a, en outre, un effet calmant et aide à évacuer le stress.

RECOMMENDATIONS

MODALITÉS DE TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DES TROUBLES APPARENTÉS

I. STIMULATION COGNITIVE , PSYCHOCOGNITIVE

I.1. Rééducation des fonctions cognitives

Elles consistent au réapprentissage des connaissances spécifiques comme:

- La rééducation de la mémoire, du langage, de la voix, de la communication verbale. Les techniques de réapprentissage sont celles de l'orthophonie. Elles ont fait l'objet d'une précédente évaluation par l'ANAES (dossier de nomenclature, juin 2001, données non publiées) ;
- La rééducation des gestes vise à maintenir l'autonomie fonctionnelle et la communication non verbale. Les techniques de réapprentissage sont celles de l'ergothérapie ;
- La rééducation de l'orientation (*Reality Orientation Therapy*) , peut être classée parmi les techniques de stimulation cognitive (189).

Par ailleurs, les recherches des dernières années ont montré :

- Qu'il existait une importante hétérogénéité des déficits cognitifs manifestés par ces patients ;
- Que certains aspects du fonctionnement cognitif des patients Alzheimer pouvaient être sélectivement affectés par la maladie alors que d'autres étaient épargnés?
- Qu'il existait aussi des facteurs optimisant la performance cognitive.

L'approche cognitive de la maladie d'Alzheimer à la phase précoce de la maladie prend aujourd'hui en compte cette hétérogénéité, met en évidence les aptitudes préservées et tente d'analyser les facteurs sous-jacents aux troubles observés.

La prise en charge des troubles mnésiques s'articule donc autour de la recherche et de l'utilisation des facteurs optimisant la performance, de la sollicitation des fonctions cognitives préservées ainsi que de l'aménagement de l'environnement du patient au moyen d'aides externes (tableaux de communication, calendrier, étiquettes...) et de l'utilisation de supports physiques (carnets de mémoire).

L'utilisation de ces outils doit être adaptée au patient et nécessite une phase d'apprentissage spécifique. La collaboration de l'aidant et sa formation sont des éléments essentiels à cette démarche.

I.2. Psychothérapies cognitives, approches psychosociales

Étant donné la complexité et la spécificité du travail avec les personnes démentes, les psychothérapies n'empruntent pas la voie traditionnelle de l'approche d'assistance, d'explication et/ou de la thérapie comportementale et cognitive. La thérapie qui favorise la compréhension, par exemple, n'est pas souvent utilisée parce que les personnes démentes ont des problèmes de mémoire, de conscience, de verbalisation et de réflexion. Elle peut aussi faire ressurgir des souvenirs négatifs et rendre la personne dépressive ou même agressive. Chez les personnes démentes, les séances sont plus courtes, plus fréquentes (5 à 20 minutes quotidiennement pour les séances individuelles, une heure, au moins une fois par semaine pour les séances en groupe).

Différents moyens sont employés pour pallier le déficit de mémoire (communication non verbale, rappel des séances précédentes, enregistrements). Les changements de thérapeutes ne sont pas recommandés..

La psychothérapie cognitive fait référence à des interventions basées sur une approche orientée sur la communication pour améliorer le fonctionnement cognitif. Les trois principales thérapies sont la rééducation de l'orientation (*Reality Orientation Therapy*), la thérapie par empathie (*Validation Therapy*), et l'évocation du passé (*Reminiscence Therapy*).

La relation entre les diverses formes thérapeutiques, qui se chevauchent, est complexe et celles-ci ne sont pas mises en œuvre dans leur forme pure. La méthodologie de recherche n'est pas encore suffisamment élaborée .

Ces thérapies sont pratiquées de manière individuelle ou en groupe. Le groupe offre un environnement plus stimulant pour les personnes démentes et permet une meilleure progression au niveau de la sociabilité et de la capacité à communiquer. La personne démente peut y développer une identité sociale.(190).

I.3. Rééducation de l'orientation (*Reality Orientation Therapy*)

Cette approche a été initiée en 1958 aux États-Unis. Deux composantes lui sont généralement associées :

- Un processus de base informel continu dans lequel les membres de l'équipe fournissent des informations immédiates sur le moment, le lieu, les personnes, les événements, aux patients et répondent à toutes leurs questions, à l'occasion de toute interaction. Ils structurent l'environnement à l'aide d'indications pour aider la personne à se réorienter ;

- Des sessions intensives de rééducation, organisées quotidiennement pendant une demi-heure à une heure auxquelles participent des groupes de trois à six personnes.

Cette thérapie nécessite de la part de l'équipe un état d'esprit positif et une attitude respectueuse vis-à-vis de la personne démente. La rééducation a également une base commune avec les autres approches psychosociales telles que la thérapie par empathie (*Validation Therapy*) ou l'évocation du passé (*Reminiscence Therapy*) , qui lui sont souvent associées. Elle manque de fondements théoriques (191).

Le concept d'apprentissage verbal par la mécanique de répétition a fait l'objet de vives critiques. Les personnes plus âgées souffrant d'un déficit cognitif sont supposées mieux réagir à une approche systématique multimodale avec du matériel non verbal. La technique a d'ailleurs évolué et ne fait plus uniquement intervenir la seule orientation verbale (elle introduit par exemple l'utilisation de repères visuels, d'aides- mémoire, de sons). Le bénéfice observé pourrait être en partie expliqué de manière indirecte par le renforcement de la communication, des contacts sociaux et de l'attention sur le comportement.

I.4. Thérapie par empathie (*Validation Therapy*)

Cette thérapie a été mise au point aux États-Unis à partir de 1963. Elle a été fondée sur l'effort de compréhension des manifestations du malade et le principe de communication par la reconnaissance et le soutien de leurs sentiments, quelle qu'en soit la réalité. De nombreuses personnes démentes parlent de leurs parents comme s'ils étaient encore en vie, par exemple.

Il faut considérer cela comme l'expression d'un besoin et pas seulement comme un symptôme pathologique : ces personnes éprouvent un grand besoin de protection dans un environnement de plus en plus confus et complexe, un besoin qu'elles cherchent à combler en évoquant leurs parents. La technique de base consiste à reconnaître les émotions que la personne essaie de faire passer et à les entériner, verbalement et non verbalement. Cette technique peut être appliquée individuellement et/ou en groupe.

Les techniques spécifiques comprennent de nombreux aspects de communication non verbale surtout à un stade avancé de la maladie (toucher, contact visuel...). Elles utilisent aussi la musique, les rituels et les jeux (192).

I.5. Évocation du passé (*Reminiscence Therapy*)

Deux techniques sont pratiquées (193,194)

- L'évocation du passé, des souvenirs a été introduite depuis 1961, avec pour principal objectif d'améliorer la communication et la socialisation des patients et de leur procurer du plaisir. Elle peut s'effectuer individuellement ou en groupe, de manière structurée ou associative, spontanément ou sur recommandation, en utilisant des supports (photographies, objets, enregistrements, musique, généalogie...). Cette forme de réminiscence convient parfaitement aux personnes atteintes de démence. Cette technique est appliquée de manière assez variable et souffre de l'absence de recommandations spécifiques.

- L'examen rétrospectif de la vie (*life review*), correspond à une approche psychanalytique, moins adaptée aux personnes atteintes de démence. La psychothérapie des patients déments est fondée sur la certitude que ces patients conservent une vie psychique, même dans la désorganisation de l'appareil psychique et la régression de la pensée. Cette thérapie est une tentative pour comprendre et gérer activement les souvenirs angoissants. Elle doit être encadrée par des thérapeutes formés et supervisés et ne peut être mise en œuvre qu'avec l'autorisation de la personne concernée et dans un but précis .

II. STIMULATION DU COMPORTEMENT

II.1. Principes généraux de conduite à tenir devant des troubles du comportement

Face à des troubles du comportement, il faut impérativement rechercher une cause médicale, un changement de l'environnement social ou professionnel du patient. L'évaluation médicale s'intéresse à l'existence de facteurs de risque des troubles du comportement.

Ces facteurs peuvent être médicamenteux, métaboliques, infectieux, liés à un déficit sensoriel, une incontinence, une rétention urinaire ou des douleurs (comme par exemple des douleurs abdominales dues à un fécalome

II.2. Technique spécifique de modification du comportement par renforcement

Quand une personne démente est capable d'apprendre, l'approche thérapeutique comportementale peut faciliter ce processus en offrant les conditions environnementales nécessaires pour qu'un comportement nouvellement appris ou un comportement existant puissent être maintenus (195).

Pour encourager le changement, le principe de base est d'utiliser des récompenses pour les comportements souhaités et une absence de récompense pour les comportements non souhaités. Cette approche est souvent rejetée

II.3. Autres techniques

Les approches psychosociales , de même que l'ensemble des techniques décrites ; (stimulations sensorielles, stimulation de l'activité motrice, programmes d'activités) sont reconnus pour améliorer les troubles du comportement.

La simulation de la présence d'un proche (*Simulated Presence Therapy*) est une technique souvent employée aux États-Unis. Elle consiste à utiliser des enregistrements sonores préparés à l'avance comme des conversations téléphoniques rappelant des événements familiers. Elle a pour objectif principal de réduire les problèmes d'agressivité, d'agitation,

La relaxation (par massage, stimulations sensorielles), réduit le stress et améliore les troubles du comportement.

L'adoption de règles de vie pratique pour l'habillage, la toilette, l'alimentation, la lutte contre l'incontinence urinaire permettent de prévenir les troubles du comportement fréquemment observés au cours de ces activités. La pratique d'activités régulières (activités, repas, exposition à la lumière et à la chaleur à heures fixes) a une action favorable sur les troubles du sommeil et la déambulation (196).

III. AMÉNAGEMENT DES LIEUX DE VIE

L'aménagement de l'espace, l'architecture des lieux de vie ont un impact direct sur certains troubles du comportement. En particulier, les problèmes de déambulation, d'errance peuvent être limités par la modification des portes, leur signallement (repères de couleurs), l'utilisation au sol de bandes sonores et la fermeture automatique des portes. L'attention portée à la décoration, aux couleurs, au bruit, à l'augmentation des contrastes apparaît également importante. L'aménagement et la signalisation des sanitaires (toilettes, salles de bains) sont essentiels. L'ensemble des mesures sont décrites comme ayant un impact sur l'agressivité, les fugues, l'agitation (197).

Les modifications à apporter tiennent compte du stade d'évolution de la maladie, du type de déficit aussi bien que des troubles du comportement observés.

Par exemple, la signalisation des toilettes par des repères visuels est au début suffisante alors que pour des stades avancés, une réduction des problèmes d'incontinence est constatée lorsque les toilettes restent visibles (suppression des portes).

IV. STIMULATION SENSORIELLE

Les personnes âgées démentes peuvent connaître une réduction des stimuli sensoriels pour diverses raisons. Tout d'abord, leur acuité sensorielle peut être atteinte. Ensuite, elles vivent souvent dans un environnement monotone sans stimulation sensorielle. Le patient peut aussi vivre en retrait et rejeter les stimulations en réaction à des situations qui lui sont désagréables (exemple la radio ou la télévision constamment allumées, sessions de groupe bruyantes ou personnel agressif). Le manque de stimulation provoque souvent une aggravation de la confusion, de l'errance nocturne.

Toutes sortes de stimulations sensorielles sont utilisées, les objectifs recherchés sont principalement la réduction du stress, de l'anxiété des patients, la réduction des troubles du comportement, l'amélioration du confort et de la qualité de vie des patients. IL s'agit de la musique, de l'utilisation des couleurs (pour la décoration, la détente, comme repère et aide-mémoire), d'arômes et de massages.(197)

V. STIMULATION DE L'ACTIVITÉ MOTRICE

La plupart des programmes comportent une certaine forme d'activité motrice, bien qu'on observe une certaine réticence à impliquer les personnes âgées, plus faibles. Ces programmes semblent induire une certaine amélioration cognitive, mais il est difficile d'établir un lien direct entre ces progrès et le composant moteur de ces programmes.

Il a été démontré que l'inactivité affaiblit la personne. On sait également que l'activité physique structurée (comme le fait de bouger en musique, de lancer une balle, de faire des exercices d'étirement) peut induire des changements physiques chez les personnes âgées en général, et pourrait améliorer les fonctions cognitives des personnes démentes. Les exercices physiques doivent être pratiqués pendant la journée ou en début de soirée pour améliorer la qualité du repos nocturne. plus tard dans la soirée, les activités doivent être plus tranquilles, pour préparer le patient au sommeil. La pratique de promenades a pour objectif de maintenir et d'améliorer l'autonomie des patients et a aussi un impact sur les interactions sociales. L'apprentissage des compétences motrices générales et leur maintien restent possibles chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, permettant la rééducation par l'ergothérapie. Les personnes atteintes de démence ont le potentiel de réapprendre des compétences de base quotidiennes (comme s'habiller et se déshabiller), mais uniquement par un exercice constant (donc uniquement par les répétitions d'un seul et même modèle de mouvement et non par des variations de ce modèle) (198).

VI. SUIVI MÉDICAL

Le suivi initial, puis continu et régulier, médical et paramédical, est indispensable à la prise en charge des patients souffrant de démence. L'évaluation médicale est nécessaire devant la survenue de troubles du comportement (cf. III.1).

En dehors de ce contexte la surveillance comporte (198) la prévention, le diagnostic et la prise en charge des comorbidités associées dont l'évolution peut être responsable de l'aggravation de certains troubles (déclin cognitif accéléré, troubles du comportement, troubles psychologiques). Une attention particulière doit être portée à la surveillance de l'état nutritionnel, dentaire, cutané et des muqueuses de la bouche, ainsi qu'aux handicaps (visuels, auditifs) fréquemment rencontrés compte tenu de l'âge de ces patients.

VII . Prise en charge des aidants

C'est un élément essentiel de la prise en charge de la maladie, systématiquement abordé dans les recommandations et faisant l'objet d'une littérature abondante. La prise en charge comporte plusieurs aspects :

- Le soutien psychologique (centres d'accueil, central d'appel, groupe de paroles, soutien individuel) ;
- Le répit (accueil de jour, accueil de nuit, hébergement temporaire) ;
- La prévention, la prise en charge, le suivi des problèmes médicaux (la morbidité observée chez les aidants étant plus élevée que celle observée chez des individus du même âge non aidants) ;
- L'aide aux aidants pour la prise en charge du patient (soins infirmiers, aides sociales, aides familiales, bénévoles) ;
- L'aide financière (prestations spécifiques) ;
- La formation (gestion du stress, communication) et l'information (évolution de la maladie, conseils techniques).

RECOMMANDATIONS ET CONSENSUS D'EXPERTS

I. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES STRATÉGIES DE TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Les recommandations existantes ont un contenu général et reposent essentiellement sur des avis d'experts. Sur les 14 recommandations retrouvées, seules quatre d'entre-elles comportent une graduation.

Les recommandations relatives à la prise en charge non médicamenteuse sont très peu développées pour les raisons mentionnées précédemment (absence de données fiables démontrant l'efficacité de ces traitements). La différenciation de la prise en charge suivant le stade d'évolution de la maladie n'est pas étudiée.

Les conclusions des principaux travaux sont résumées ci-dessous :

- *Convergences d'un groupe pluridisciplinaire d'experts français sur les modalités du diagnostic et des thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel.* Pour les troubles cognitifs : « Différentes techniques de stimulation cognitive, individuelles ou de groupes, sont utilisées. En l'absence de validation de ces techniques, aucune d'entre elles ne peut être actuellement recommandée. pour le traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence . L'amélioration modeste observée, ne persistant pas après arrêt du traitement, ne justifie pas de recommander de manière systématique une des stratégies de traitements non médicamenteux actuellement utilisées. Les approches psychosociales pourraient avoir des effets néfastes sur l'humeur en induisant des frustrations ou des dépressions. Elles doivent être utilisées avec discernement.

- *Consensus de l'American Association for Geriatric Psychiatry, de l'Alzheimer association et de l'American Geriatrics Society .* Les stratégies de traitements non médicamenteux des troubles cognitifs sont les psychothérapies cognitives de type rééducation de l'orientation et les techniques de rééducation de la mémoire. Ces approches apportent un bénéfice transitoire mais peuvent aussi induire des phénomènes de frustration et de dépression chez les patients et chez les aidants. Pour certains experts le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable.

- [Recommandations du sous-groupe](#) définissant les référentiels de qualité de prise en charge [de l'American Academy of Neurology](#) (197).

Trois niveaux de

recommandations sont définis : «standard » (niveau le plus élevé, reposant sur des essais randomisés), « guideline » (niveau intermédiaire, reposant sur des études d'observations), «practice option » (niveau faible, sans démonstration). Les approches psychosociales peuvent avoir un impact positif sur les troubles du comportement tels que l'agitation, l'agressivité («practice option »).

Il est difficile de se prononcer sur l'efficacité propre aux programmes de stimulation sensorielle, qui peuvent être utiles pour réduire certains troubles du comportement (« practice option »). Le maintien de l'autonomie fonctionnelle est possible par l'adoption de règles strictes en particulier pour les problèmes d'incontinence (« standard »)et l'aménagement de l'environnement (« guideline »). Le soutien psychologique et la formation des aidants sont recommandés (« guideline »).

- [Consensus de l'International Psychogeriatric Association](#) (IPA) (197) sur les symptômes psychologiques et comportementaux dans les démences. Un module est consacré à la prise en charge non médicamenteuse. Ce type d'approche est surtout utile dans le cas de dépression, d'apathie, de déambulation, d'agitation ou de questionnement répétitif. Des principes généraux de prise en charge sont définis (de même que des règles de vie et des conseils pour l'aménagement de l'espace.

Le suivi médical, visant à éliminer et à traiter les problèmes médicaux pouvant être responsables de troubles, est indispensable. L'adhésion des aidants et le respect des personnes sont essentiels. Les programmes d'activités, la luminothérapie réduisent l'agitation et l'anxiété des patients. L'efficacité la mieux établie est celle de la musicothérapie et de la rééducation de l'orientation. Les autres approches psychosociales peuvent améliorer la qualité de vie des patients (la psychothérapie individuelle étant plutôt indiquée au stade précoce).

- [Conférence Canadienne de consensus sur la démence](#) (199). Trois lignes sont réservées à la prise en charge non médicamenteuse des troubles du comportement,mentionnant le recours possible, en première intention de traitement, aux stimulations sensorielles (musique, luminothérapie), aux activités occupationelles, aux animaux domestiques.

- Recommandations nationales sur la prise en charge des troubles du comportement et des troubles psychologiques de la démence du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (190). Les données de la littérature sont considérées comme insuffisantes (qualitativement et quantitativement) pour conclure. Les approches comme la thérapie par empathie, la rééducation de l'orientation, l'évocation du passé, les stimulations sensorielles, les approches comportementales, l'adaptation de l'environnement peuvent être utilisées suivant les cas, mais ne sont pas recommandées de manière systématique (avis d'expert).

-Recommandations pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer par un groupe de travail californien (199). L'exercice physique, les activités récréatives et l'adoption de règles simples pour prévenir les troubles du comportement et réduire les troubles de l'humeur sont mentionnés.

-Recommandations pour la prise en charge de la démence du *Health Council of the Netherlands* (HCN) (200). Les recherches concernant les approches psychosociales et l'ensemble des techniques utilisées dans la prise en charge de personnes souffrant de démence sont trop insuffisantes et les méthodes employées de qualité trop médiocre pour permettre de conclure et d'établir des recommandations. IL est nécessaire de développer la recherche dans ce domaine.

-Recommandations de Nouvelle-Zélande (199). Dans certains cas l'intérêt d'une psychothérapie, d'une rééducation par un orthophoniste ou un kinésithérapeute peut être envisagé. Pour les troubles du comportement des règles simples de comportement à adopter et de conduite à tenir doivent être respectées. Les activités récréatives (musique, jeux de poupées, balnéothérapie) et les thérapies (thérapie par empathie, rééducation de l'orientation, évocation du passé) sont recommandées sans justification particulière.

II. CONCLUSION

L'ensemble des recommandations existantes souligne le caractère multidisciplinaire de la prise en charge de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou souffrant de démence, qui comporte l'instauration d'un suivi médical régulier, l'adoption de règles de vie, l'aménagement de l'espace, l'occupation des patients, le maintien de l'activité physique . Le médecin joue un rôle central dans la définition, le suivi, la coordination et la planification du programme de prise en charge. La formation et le soutien des aidants

VII- REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Hodges, J. R. (2006).** Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129(11), 2811-2822
- 2- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E(2011).** Alzheimer's disease. *Lancet* 377: 1019–1031.
- 3- Halpert, B. P. (1983).** "Development of the term "senility" as a medical diagnosis." *Minn Med* **66**(7): 421-424.
- 4- Blocq, P. and G. Marinesco (1892).** "Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle." *Sem Méd* 12: 445–496
- 5- Amaducci, L. A., W. A. Rocca and B. S. Schoenberg (1986).** "Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: how history can clarify nosology." *Neurology* **36**(11): 1497-1499.
- 6- Möller HJ, Graeber MB (1998).** The case described by Alois Alzheimer in 1911 *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 248: 111-122.
- 7- Goedert, M. (2009).** Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*, 132(4), 1102-1111.
- 8- Tomlinson, B. E., G. Blessed and M. Roth (1970).** "Observations on the brains of demented old people." *J Neurol Sci* **11**(3): 205-242.
- 9-Terry, R. D. and R. Katzman (1983).** "Senile dementia of the Alzheimer type." *Ann Neurol* **14**(5): 497-506.
- 10- Duyckaerts, C., M. Bennefib, Y. Grignon, T. Uchihara, Y. He, F. Piette and J. J. Hauw (1997).** "Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status." *Neurobiology of Aging* **18**(3): 267-273.
- 11- Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., & Bonuccelli, U (2011).** Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences*, 32(2), 275-279.
- 12- Graeber MB, Mehraein P (1999).** Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 249: S10-13W
- 13- Opie J, Rosewarne R, O'Connor DW.(1999)** The efficacy of psychosocial approaches to behaviour disorders in dementia: a systematic literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(6):789-99.

14- Derouesné, C., 2008. La maladie d'Alzheimer : regards sur le présent à la lumière du passé. Une approche historique. Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement,6 (2),115–128.

15- Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson

W, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, et al.(2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 8: 1–13

16- Mandelkow, E. M., & Mandelkow, E. (2012). Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(7), a006247.

17-Duyckaerts C, Delatour B, Potier M-C (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 118: 5–36.

18-Kuhn P-H, Wang H, Dislich B, Colombo A, Zeitschel U, Ellwart JW, Kremmer E, Rossner S, Lichtenthaler SF. (2010). ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive α -secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. *The EMBO Journal* 29: 3020–3032.

19- Lai A, Sisodia SS, Trowbridge IS. (1995). Characterization of sorting signals in the beta-amyloid precursor protein cytoplasmic domain. *Journal of Biological Chemistry* 270: 3565–3573.

20- Perry VH, Holmes C. (2014). Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 10: 217–224

21/79- Braak, H. and K. Del Tredici (2011). "The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty." *Acta Neuropathol* **121**(2): 171-181.

22- Barger SW, Harmon AD. (1997). Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E. *Nature* 388: 878–881.

23- Henriksen, K., O'Bryant, S. E., Hampel, H., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Jeromin, A.&Weiner, M. W. (2014). The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 115-131.

24 Sudduth TL, Schmitt FA, Nelson PT, Wilcock DM. (2013). Neuroinflammatory phenotype in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 34: 1051–1059

- 25- Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, Goate A, Rossor M, Roques P, Hardy J. (1991).** Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 353: 844–846.
- 26- Goate A. Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A. Irving N, James L. (1991).** Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349:704-706.
- 27-Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, et al., (1995).** Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375: 754–760.
- 28- Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KA, Weber JL, Bird TD, Schellenberg GD. (1995).** A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 269: 970–973.
- 29- Tian Y, Bassit B, Chau D, Li Y-M. (2010).** An APP inhibitory domain containing the Flemish mutation residue modulates γ -secretase activity for A β production. *Nat Struct Mol Biol* 17: 151–158.
- 30-Kim J, Basak JM, Holtzman DM. 2009.** The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron* 63: 287–303.
- 31- Stefan Jevtica, Ameet S. Sengarb, Michael W. Salterb,c, JoAnne McLaurin (2017)** The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment *Ageing Research Reviews* 40 (2017) 84–94
- 32- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al.** Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (suppl 5) : S4-9.
- 33- American Psychiatric Association.** Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. DSM-III-R. Paris : Masson, 1989.
- 34- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34 : 939-44.
- 35- Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. (2000)** Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*; 54 (suppl 5) : S10-5.

36- Launer L.J., Andersen K., Dewey M., Letenneur L., Ott A., Amaducci L.A., Brayne C., Copeland Jrm., Dartigues J.F., Al E. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 52: 78-84.

37- Letenneur J, L., Gilleron V., Commenges D., Helmer C., Orgogozo J.M., Dartigues F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 177-183.

38- Edland S.D., Rocca W., Petersen R.C., Cha R.H., Kokmen E. (2000). The incidence of Alzheimer's disease does not vary by gender in Rochester, MN. *Neurobiol Aging* 21: S203.

39- Farrer L.A., Cupples L.A., Haines J.L., Hyman B., Kukull W.A., Mayeux R., Myers R.H., Pericakvance M.A., Risch N., Van Duijn C.M. (1997). Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer Disease. Meta analysis consortium. *JAMA* 278: 1349-1358.

40- Breitner J. (1996). Inflammatory processes and anti inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a current appraisal. *Neurobiol Aging* 5: 789-794.

41- Cobb J.L., Wolf P.A., Au R., White R., D'agostino R.B. (1995). The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 45(9): 45-57

42- Harris, E. K. (1974). Effects of intra-and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clinical Chemistry*, 20(12); 1535-1542.

43- Schofield P., Logroscino G., Andrews H., Albert S., Stern Y. (1997). An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 49: 30-37.

44- Mortel K.F., Meyer J.S., Herod B., Thornby J. (1995). Education And occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia* 6: 55-62.

45- Fabrigoule C., Letenneur L., Dartigues J.F., Zarrouk M., Commenges D., Barberger-Gateau P. (1995). Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 43: 485-490.

46- Helmer C, Andrieu S, Pérès K, Orgogozo JM, Vellas B, Dartigues JF. Predictive value of 6-month decline in ADAS-cog for survival without severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 168-174.

- 47- Mayeux R., Ottman R., Tang M., Al E. (1993).** Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. *Ann Neurol* 33: 494-501.
- 48- Li G., Shen Y., Li Y., Chen C., Zhau Y., Silverman J. (1992).** A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 42: 1481-1488.
- 49- Mehta K., Ott A., Kalmijn S., Slioter A., Van Duijn C., Hofman A., Breteler M. (1999).** Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 53(9): 1959-1962.
- 50- Orgogozo J.M., Gilman S., Dartigues J.F. et al.** Subacute meningo encephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization, *Neurology* 2003; 61: 46–54.
- 51- Martyn C., Barker D., Osmond, C., Al E. (1989).** Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1: 59-62.
- 52- Mclachlan D., Bergeron C., Smith J., Al E. (1996).** Risk for neuro-pathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminium in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 46: 401-
- 53- Rondeau V., Commenges D., Jacqmin-Gadda H., Dartigues J. (2000).** Relation between aluminium concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study (in press). *Am J Epidemiol* 152.
- 54- Kawas, Resnik S, Morrison A, Brookmeyer R., Corrada M, Zonderman A, Bacal, C., Lingele D.D., Mettere E (1997) :** a prospective study of oestrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : the Baltimore longitudinal study of aging *Neurology* 48(6) :1517-1521.
- 55- Ott A., Slioter A.J.C., Hofman A., Van Harskamp F., Witteman J.C.M., Van Broeckhoven C., Vanduijn C.M. (1998).** Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam study. *Lancet* 351: 1840-1843.
- 56- Lee H.G., Perry G., Moreira P. et al. (2005b);** Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med* 2005b; 11: 164-9.
- 57- Merchant C., Tang M., Albert S., Manly J., Stern Y., Mayeux R. (1999).** The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 52(7): 1408-1412.

- 58- Bonarek M., Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V., Ron A., Dubroca B., Dartigues J. (2000).** Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia : across-sectional analysis from the Paquidstudy. *Neuro epidemiology* 19: 141-148.
- 59- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, et al., (2011).** The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7: 263–269.
- 60- Price, J. L., McKeel Jr, D. W., Buckles, V. D., Roe, C. M., Xiong, C., Grundman, M., ... & Morris, J.C. (2009).** Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of aging*, 30(7), 1026-1036.
- 61- Albert MS, DeRosier ST, Dickson D, Dubois B (2011) :** The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association Work Groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.
- 62-Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. (2009).** Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature* 461: 916–922.
- 63 Braak H, et Braak E. (1991). Neuropathologic staging of Alzheimer related changes.** *Acta Neuropatho* ; 82(4) : 239-59.
- 64- Warren, J.D., Fletcher, P.D. & Golden, H.L.,(2012).** The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(8), pp.451–464
- 65- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. (2007).** Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 130: 2636–264
- 66- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW.** Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* (2011); 10: 785-796.
- 67- Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B.** Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):e1-26.
- 68- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State.** A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12:189-198.

- 69- Kalafat L, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. (2003)**Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State" version Greco. *Rev Neuropsychol*;13:209-36
- 70- Juva K, Sulkava R, Erkinjutti K, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R.** Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995; 7:17-24.
- 71-Mattis S.** Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellack L, Karusu TB eds. *Geriatric Psychiatry: a Handbook for Psychiatrist and Primary Care Physicians* New York: Grune & Stratton, 1976:77-121.
- 72- Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, Marra C, Carbonin P(1995).** Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 17: 580-589.
- 73- Pillon B, Dubois B, Agid Y (1996).** Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology*; 46: 329-333.
- 74- Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al (1999).** Screening for dementia with the Memory impairment Screen. *Neurology*; 52: 31-238.
- 75- Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B (2002).** "Les 5 mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Presse Médicale*; 31:1696-1699.
- 76- Cardebat D., Doyon B., Puel M., Goulet P., & Joannette Y(1990).** Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de la production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, 90 :207-217.
- 77- Finkel S, Burns A (2000).** Introduction. In: Ames D, O'Brien J (eds.). *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Clinical and Research Update.* *International Psychogeriatrics*; 12: Suppl 13:9-12
- 78- Robert PH, Medecin I, Vincent S, Staccini P, Cattelin F, Goni S (1998).** L'inventaire Neuropsychiatrique : validation de la version française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez le sujet dement. *L'Année Gériatrique*; 5:63-87. (1998)
- 79- Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. (1997).** The Alzheimer 's disease Cooperative Study. An Inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer`s disease. *Alzheimer`s Disease and Associated Disorders*; 11(Suppl.2):S33-S39.

80- ANAES. Recommandations pratiques pour le diagnostic de Maladie d'Alzheimer. ANAES 2000.

81- Folstein s JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA(1994), Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*; 44:2308-2314.

82- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Tettamanti M, Lucca U (2005). Homocysteine and B vitamins in mild cognitive impairment and dementia. *Clin Chem Lab Med*;43(10):1096-100.

83 Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J (2005), . Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med*; 118(2):161-7.

84- Stott DJ, MacIntosh G, Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Langhorne P, et al (2005). Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr*;82(6):1320-6.

85 Critères diagnostiques de démence d'après le DSM-IV. Association-DSM IV (1996). Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris. Masson, 1056-

86 -Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232(4758), 1612-1619.

87 Van der Linden M, Juillerat AC(2003) Prise en charge des déficits cognitifs chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol (Paris)* 154, Suppl 2-5135-43.

88-Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B,uel M, Volteau M, Touchon J, et al.,(2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology* 69: 1859–1867.

89-Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., De Souza, L.C.,& Dubois, B. (2010). The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 285-294.

90- Schacter, D. L. and E. Tulving (1994). Memory systems. Cambridge.

91- Laisney, M., B. Giffard, S. Belliard, V. de la Sayette, B. Desgranges and F. Eustache (2011). "When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia." *Cortex* 47(1): 35-46.

- 92-Tulving, E. (1987).** "Multiple memory systems and consciousness." *Hum Neurobiol* **6**(2): 67-80.
- 93- Tulving, E. and H. J. Markowitsch (1998).** "Episodic and declarative memory: role of the hippocampus." *Hippocampus* **8**(3): 198-204.
- 94- Varma, A. R., J. S. Snowden, J. J. Lloyd, P. R. Talbot, D. M. Mann and D. Neary (1999).** "Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **66**(2): 184-188.
- 95- Epelbaum, S., S. Benisty, S. Reyes, M. O'Sullivan, E. Jouvent, M. During, D. Herve, C. Opher, K. Hernandez, A. Kurtz, A. Viswanathan, M. G. Bousser, M. Dichgans and H. Chabriat (2011).** "Verbal memory impairment in subcortical ischemic vascular disease: a descriptive analysis in CADASIL." *Neurobiol Aging* **32**(12): 2172-2182.
- 96- Didic, M., E. J. Barbeau, O. Felician, E. Tramon, E. Guedj, M. Poncet and M. Ceccaldi (2011).** "Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease?" *J Alzheimers Dis* **27**(1): 11-22.
- 97- Birrer, R. B. and S. P. Vemuri (2004).** "Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge." *Am Fam Physician* **69**(10): 2375-2382.
- 98- Bronnick, K., G. Alves, D. Aarsland, O. B. Tysnes and J. P. Larsen (2011).** "Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited." *Neuropsychology* **25**(1): 114-124.
- 99- Wagner, M., S. Wolf, F. M. Reischies, M. Daerr, S. Wolfsgruber, F. Jessen, J. Popp, W. Maier, M. Hull, L. Frolich, H. Hampel, R. Perneczky, O. Peters, H. Jahn, C. Luckhaus, H. J. Gertz, J. Schroder, J. Pantel, P. Lewczuk, J. Kornhuber and J. Wiltfang (2012).** "Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease." *Neurology* **78**(6): 379-386.
- 100- Jack, C. R., Jr., M. S. Albert, D. S. Knopman, G. M. McKhann, R. A. Sperling, M. C. Carrillo, B. Thies and C. H. Phelps (2011).** "Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement* **7**(3): 257-262.
- 101- Visser, P. J., S. Vos, I. van Rossum and P. Scheltens (2012).** "Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement* **8**(6): 560-563.
- 102- Koedam, E. L., M. Lehmann, W. M. van der Flier, P. Scheltens, Y. A. Pijnenburg, N. Fox, F. Barkhof and M. P. Wattjes (2011).** "Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale." *Eur Radiol* **21**(12): 2618-2625.

- 103- Gsell W, De Sadeleer C, Marchalant Y, MacKenzie ET, Schumann P, Dauphin F. (2000).** The use of cerebral blood flow as an index of neuronal activity in functional neuroimaging: experimental and pathophysiological considerations. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 20: 215–224
- 104- Habert M-O, Horn J-F, Sarazin M, Lotterie J-A, Puel M, Onen F, Zanca M, Portet F, Touchon J, Verny M, et al.,(2011).** Brain perfusion SPECT with an automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer's disease among patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 32: 15–23.
- 105- Chételat G, Desgranges B, Landeau B, Mézenge F, Poline JB, la Sayette de V, Viader F, Eustache F, Baron J-C. (2008).** Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* 131: 60–71.
- 106- Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V et al. (2004)** MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* December 28; 63(12):2332-40.
- 107- Klunk, W. E., H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergstrom, I. Savitcheva, G. F. Huang, S. Estrada, B. Ausen, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis and B. Langstrom (2004).** "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B." *Annals of Neurology* 55(3): 306-319.
- 108- Clark, C. M., J. A. Schneider, B. J. Bedell, T. G. Beach, W. B. Bilker, M. A. Mintun, M. J. Pontecorvo, F. Hefti, A. P. Carpenter, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, H. F. Kung, R. E. Coleman, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, E. P. Reiman, S. P. Zehntner, D. M. Skovronsky and A. A. S. Group (2011).** "Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology." *JAMA* 305(3): 275-283.
- 109- Joshi, A. D., M. J. Pontecorvo, C. M. Clark, A. P. Carpenter, D. L. Jennings, C. H. Sadowsky, L. P. Adler, K. D. Kovnat, J. P. Seibyl, A. Arora, K. Saha, J. D. Burns, M. J. Lowrey, M. A. Mintun, D. M. Skovronsky and F. S. I. Florbetapir (2012).** "Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with alzheimer's disease and cognitively normal subjects." *J Nucl Med* 53(3): 378-384.
- 110- Rowe, C. C., S. Pejoska, R. S. Mulligan, G. Jones, J. G. Chan, S. Svensson, Z. Cselenyi, C. L. Masters and V. L. Villemagne (2013).** "Head-to-head comparison of 11C-PiB and 18FAZD4694 (NAV4694) for beta-amyloid imaging in aging and dementia." *J Nucl Med* 54(6): 880-886.
- 111- Blennow K, Zetterberg H, et al.,(2014).** Lysosomal network proteins as potential novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 16: 150–160
- 112- Buée L, Bussière T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. (2000.)** Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders11These authors contributed equally to this work. *Brain Research Reviews* 33: 95–130.

- 113- Stomrud E, Hansson O, Zetterberg H, Blennow K, Minthon L, Londos E. (2010).** Correlation of Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarkers With Cognitive Decline in Healthy Older Adults. *Arch Neurol* 67: 217–223.
- 114- Wildsmith, K. R., Schauer, S. P., Smith, A. M., Arnott, D., Zhu, Y., Haznedar, J., & Honigberg, L. A. (2014).** Identification of longitudinally dynamic biomarkers in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid by targeted proteomics. *Molecular Neurodegeneration*, 9(1), 22.
- 115- Hampel, H., Lista, S., Teipel, S. J., Garaci, F., Nistico, R., Blennow, K., Dubois, B. (2014).** Perspective on future role of biological markers in clinical therapy trials of Alzheimer's disease: A long-range point of view beyond 2020. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 426-449.
- 116- Jack, C. R., Jr. and D. M. Holtzman (2013).** "Biomarker modeling of Alzheimer's disease." *Neuron* 80(6): 1347-1358.
- 117- Snyder HM, Carrillo MC, Grodstein F, Henriksen K, Jeromin A, Lovestone S, Mielke MM, O'Bryant S, Sarasa M, Sjögren M, et al., 2014.** Developing novel blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 10: 109–114.
- 118- Winkel, P., Statland, B. E., & Bokelund, H. (1974).** Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents: 5. Short-term day-to-day and with in-hour variation of serum constituents in healthy subjects. *Clinical chemistry*, 20(12), 1520-1527.
- 119- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. (2007).** Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 130: 2636–264
- 120-Gatz M, Reynolds CA, Fratighoni L., Dohansson B. Mortimor JA, Berg S, Frisk A, Pederssen NL (2006) :** Role of gene an environments for explaining Alzheimer's diseases ; *Arch. Gen Psychiatry* 63 : 168 – 174.
- 121- Prince, M., Bryce, R. & Ferri, C.P., 2011.** The benefits of early diagnosis and intervention Alzheimer's Disease International, edision:1-72.
- 122- Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM (1995).** Cognitive impairment in the non-demented elderly: Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol*; 52:612-9.(1995)
- 123- Flicker et coll. (1991)** Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 1991, 41:1006-1009.
- 124- Dubois B, Albert ML (2004).** Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004 April; 3(4):246-8.
- 125- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Folstein s J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P(2007) .** Research

criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* Aug;6(8):667-9.

126- Grober E, Buschke H.(2006). Genuine memory deficit in dementia. *Developmental Neuropsychology* 2006; 3:13-36

127- Buschke H, Sliwinski MJ, Kuslansky G, Lipton RB.(1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* April; 48(4):989-97

128- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG(1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*; 44:867-72.

129- Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der LM, Pillon B, Michon A et al (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* January; 13(1):38-46.

130- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C (2002). Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol*; 1:13-21.

131- Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu R, Hasboun D, Bardinet E, Baillet S, Kinkingnehun S, Lemieux L, Dubois B, Garnero L(2014). Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation *5(46)*457-459

132- Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL (2002), Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr*; 14:59-72.

133- Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hanninen T et al (1998). MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* January; 19:23-31.

134- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C (2002). Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol*; 1:13-21.

135 Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer LJ, Jolles J et al(1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* June; 246:477-85.

- 136- Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J (2002).** Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 72:491-7.
- 137- Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P (2004).** Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* July 13; 63(1):94-100.
- 138- Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T et al (1997).** Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* May; 48:1297-304.
- 139- Birks J (2006,).** Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1. Art. n° CCCC005593.
- 140- Trinh N.H, Hoblyn J., Mohanty S. & Yaffe K (2003).** Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 289:210-216.
- 141- Lingler J.H., Martire L.M. & Schultz R (2005).** Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*, 53:983-990.
- 142- Bullock R., Touchon J. Bergman H. et al (2005).** Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin.* 21: 1317-27.
- 143- Lopez O.L., Becker J.T., Winieswski S. et al.(2002)** Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 72: 310-4.
- 144- Dubois B. & Albert M.L (1999)** Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet* 42 :45-85
- 145- McGeer E.B. & McGeer P.L (2003).** Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 27: 741-9
- 146- Szekely C.A., Thorne J.E. & Zandi P.P.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 159-69.
- 147- Aisen P.S., Schafer K.A. & Grundman M. et al (2003).** Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*; 289: 2819-26.

- 148- Jick H., Zornberg G.L., Jick S.S., Seshadri S., Drachman D.A(2000).** Statins and the risk of dementia. *Lancet*; 356: 1627-31.
- 149- Wolozin B (2004),** Cholesterol and the biology of Alzheimer's disease. *Neuron*; 41:7-10.
- 150- Sheperd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. (2000).** Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*; 360:1623-30.
- 151- Heart Protection Study Collaborative Group (2002)** MRC/BHF. Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* ; 360:7-22.
- 152- Li G., Higdon R., Kukull W.A. et al (2004).** Statin therapy and risk of dementia in the elderly:a community-based prospective cohort study. *Neurology* a; 63:1624-8.
- 153- Wolozin B., Manger J., Bryant R., Cordy J., Green R.C., McKee A (2006).** Re-assessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. *Acta neurol Scand Suppl*; 185:63-70.
- 154- LeBlanc E.S., Janowsky J., Chan B.K., Nelson H.D (2001).** Hormone Replacement therapy and cognition. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 285:1489-99.
- 155- Hogervorst E., Yaffe K., Richards M., Huppert F.** Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane database Syst Rev* 2002; 3: CD003799.
- 156- Mulnard R.A., Cotman C.W., Kuller I. et al (2000).** Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimerdisease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA*; 283:1007-15.
- 157- Shumaker S.A., Legault C., Kuller L. et al (2004).** Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenepausal women: Women Health Initiative Memory Study. *JAMA*; 291:2947-58.
- 158- Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. et al (2004).** Dietary intake of antioxydants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*; 287: 3223-29.
- 159- Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. et al.(2002)** Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzhiemer disease in a biracial community study. *JAMA*; 287: 3230-37.

- 160- Sano M., Ernesto C., Thomas R.G. et al. (1997)** A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as a treatment for Alzheimer's disease. *N Eng J Med*; 336: 1216-22.
- 161- Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. et al (2005).** Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Eng J Med* 352: 2379-88.
- 162- Hanon O., Seux M.L., Lenoir H., Rigaud A.S. & Forette F(2003).** Hypertension and dementia.*Curr Cardiol Rep.*, 6:435-40. Review.
- 163- Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al (1996).**15-year longitudinal study of blood pressure and dementia.*Lancet.*; 347: 1141-5.
- 164- Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al(1998).** Prevention of dementia in randomised double-blind placebocontrolled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*; 352: 1347-1351.
- 165- Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al (2002).** The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Systeur) study. *Arch Int Med*; 162:2046-52.
- 166- Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al.** Progress Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease.*Arch Intern Med.* 2003; 163:1069-75. no128
- 167- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al (2002).** Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *Jama* ; 287 (24):3230-3237.
- 168- Proulx G, Fontanier D, Clément JP, Lafont V,Robert P. (2001)** Traitements non pharmacologiques des troubles cognitifs et comportementaux chez le sujet âgé. *Encyclop Méd Chir* 2001;37 -540-C-45.
- 169- Gilman S., Koller M. & Black R.S (2005).** Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64: 1553-62.
- 170- Orgogozo J.M., Gilman S., Dartigues J.F. et al (2003).** Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization, *Neurology*; 61: 46–54.

- 171- Fos N.C., Black R.S., Gilman S. et al (2005).** Effects of beta immunization (AN 1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology*; 64:1563
- 172- Nicoll J.A., Wilkinson D., Holmes C., Markham H. & Weller C.O.** Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003;9: 448-52.
- 173- Masliah E., Hansen L., Adam A. et al.** Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:129-31.
- 174- Hock C., Konietzko U., & Streffer J.R (2003).** Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neron*; 38:547-54.
- 175- Agadjanyan M.G., Ghochikian A., Petrushina I. et al.** Prototype Alzheimer's disease vaccine using the immunodominant B cell epitope from beta amyloid and promiscuous T cell epitope pan HLA DR-binding peptide. *J Immunol* 2005; 174: 1580-6.
- 176- Fillit H (2004).** Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*; 3: 704.
- 177- Dodel R.C., Du Y., Depboylu C. et al (2004).** Intravenous immunoglobulin containing antibodies against beta amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75: 1472-14.
- 178- Van Horssen J., Wesseling P., Van den Heuvel L.P. & al.** Heparan sulphate proteoglycans in Alzheimer's disease and amyloid-related disorders, *Lancet Neurol* 2003; 2: pp. 482–92.
- 179 Ritchie C.W, Bush A., Mackinnon A. et al.** Metalprotein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial, *Arch Neurol* 2003; 60: 1685–1691.
- 180- Buée L. & Delacourte A.** Tauopathie et maladie d'Alzheimer, un processus dégénératif à part entière. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006; 4 :1-12.
- 181- Pickhardt M., Gazova Z., von Bergen M. et al.** Anthraquinones inhibit tau aggregation and dissolve Alzheimer's paired helical filaments in vitro and in cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 3628-35.
- 182- Lee H.G., Perry G., Moreira P. et al.** Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med* 2005b; 11: 164-9.
- 183- Schenk D., Barbour R., Dunn W. et al.,** Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse, *Nature* 1999; 400:173–177.

- 184- Janus C., Pearsin J., McLaurin J. et al.** A peptide immunisation reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408:979-82.
- 185- Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E. et al.** A peptide vaccination prevents memory loss in an animal model
- 186- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al.** 2003 Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama*;289(20):2651-2662.
- 187 Ramaroson H., Helmer C., Barberger-gateau P., Letenneur L. & DartigueS J.F.(2003).** Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)* ; 159: 405-411.
- 188- Tony Jorm AF. 2000.** Is depression a risk factor for demencia or cognitive decline: a review. *Gerontology*; 46: 219-27.
- 189- American Psychiatric Association(1997)** Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. Arlington (VA): APA; 1997
- 190- Fontaine F, Gilbert B, Morasse K.** The role of caregivers in assessment and intervention. In: Mulligan RC, van der Linden M, Juillerat A-C, ed. *The clinical management of early Alzheimer's disease. A handbook.* Mahwah (NJ): Erlbaum; 2003.
- 191- Finnema E, Dröes RM, Ribbe M, Van Tilburg W (2000).** The effects of emotion-oriented approaches in the care for persons suffering from dementia: a review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*; 15(2):141-61.
- 192- Gagnon DL (1996).** A review of reality orientation (RO), validation therapy (VT), and reminiscence therapy (RT) with Alzheimer's client. *Physical Occup Ther Geriatr* ; 14(2):61 -77.
- 193- Jones GM (1997)** A review of Feil's validation method for communicating with and caring for dementia sufferers. *Curr Opin Psychiatry*;10:326 -32.
- 194- Spector A, Orrell M, Davies S, Woods RT.** Reminiscence therapy for dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4.* Oxford: Update Software; 2002.

195- International Psychogeriatric Association. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BDSP). Module 5: Non-pharmacological management 2002. <<http://www.ipa-online.org/ipaonlinev3/ipaprograms/bpsdrev>

[/toc.asp](#)> [consulté le 14-3-2003].

196- Day K, Carreon D, Stump C. The therapeutic design of environments for people with dementia: a review of the empirical research. *The Gerontologist* 2000;40(4):397-416.

197- Teresi JA, Holmes D, Ory MG. The therapeutic design of environments for people with dementia: further reflections and recent findings from the National Institute on Aging Collaborative Studies of Dementia special care units. *The Gerontologist* 2000;40(4):417-21.

198- Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders (consensus statement). *JAMA* 1997;278(10):1363-71.

199- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L et al. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report. *Neurology* 2001;56:1154-66.

200- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, Cohen C, Feightner JW, Feldman H et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can J Neurol Sci* 2001;28 Suppl1:S3-16.

201. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Interventions in the management of behavioural and psychological aspects of dementia. Edinburgh: SIGN; 1998.

202- Fondation Médéric Alzheimer. Les aidants familiaux et professionnels: du constat à l'action. Paris: Serdi Édition - Fondation Médéric Alzheimer; 2001.

203-Sosa-Ordiz A L, Acosta-Cartio I, and Prince M J (2012) Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease *Archive of Medical Research* 43: 600-608

ANNEXES

ANNEXE I

FICHE D'ETUDE

- N° Dossier :
- N° Tél. :
- Nom :
- Prénom :
- Statut : ☐ (1 : Cas ; 2 : témoin).
- Âge : ☐ Date De Naissance :
- Sexe : ☐ (1 : F ; 2 : M).
- Adresse : ☐ (1 : Blida ; 2 : autres).
- Niveau d'instruction : ☐ (1 : Primaire ; 2 : Moyen ; 3 : universitaire).
- Niveau de vie socio-économique (niveau de vie) : ☐ (1 : Haut ; 2 : Moyen ; 3 : Bas).
- Degré de la maladie : ☐ (1 : Léger ; 2 : Modéré ; 3 : sévère).
- Autonomie : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Age de debut de la maladie : ☐
- Origine de la maladie : ☐ (1 : Sporadique ; 2 : Hériditaire).
- Affection neurologique : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Affection psychiatrique : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Comorbidité : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Syndrome anxieux – dépressif : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Iatrogènes : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Habitudes de vie : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Alcool
- tabac
- **Facteurs de risques modifiables :**
- H.T.A : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Diabète : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Dyslipidémie : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Prise de Progestérone : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).

- **Facteurs de risques non modifiables :**

- Antécédents familiaux : *Maladie d'Alzheimer* : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non ; 3 : Autres).

- **Facteurs protecteurs :**

- Activités physiques : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).
- Consommation des antioxydants : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).

- **Motif de consultation :**

- troubles de la mémoire
- Troubles des des fonctions supérieurs
- Troubles du comportement
- Troubles de l'humeur

- **Examens neurologiques :**

- **Examens neuropsychologiques :**

- MMSE :.....
- GDS :.....
- Test de l'horloge :.....
- La fluence verbale :.....
- La BREF :.....
- L'IADL :.....
- Hachinski :.....

- **Examens demandés :**

- ✓ TDM Cérébrale: ☐ (1 : Autres ; 2 : atrophie Hippocampique.)
- ✓ IRM Cérébrale: ☐
- ✓ Bilan Biologique : ☐ (1 : Vit B12 ; 2 : Vit B9 ; 3 : TSH ; 4 : Lipidique.)
- ✓ Dosage de la vitamine D : ☐ (1 : Oui ; 2 : Non).

- **CAT :**

- ✓ Hospitalisé ☐
- ✓ Réadressé ☐
- ✓ Traitement médical ☐

ANNEXE II

Critères diagnostiques du syndrome démentiel selon le DSM IV

(American Psychiatric Association 1994)

A- Développement d'un déficit cognitif multiple comprenant à la fois :

1. – un déficit mnésique (difficulté à enregistrer les informations nouvelles ou à restituer les informations précédemment acquises) ;
2. – La détérioration d'une des fonctions suivantes : langage (aphasie), habiletés motrices (apraxie) et perception (agnosie), fonctionnement exécutif (planification, organisation, réalisation de séquences, abstraction).

B- Les déficits cognitifs dans les critères A1 et A2 entraînent un déficit significatif dans le fonctionnement professionnel ou social représentant un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

c- Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement lors d'un état confusionnel.

D- Les perturbations ne sont pas expliquées par un autre trouble mental tel qu'un épisode dépressif majeur ou une schizophrénie.

La présence de ces quatre critères est nécessaire pour pouvoir porter le diagnostic de démence.

ANNEXE III

MMSE dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

(Folstein et col, 1975), d'après (Kalafat M et col, 2003)

Orientation

Je vais pour poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1.En quelle année sommes-nous ?

2.En quelle saison ?

3.En quel mois ?

4.Quel jour du mois ?

5.Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6.Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? (si l'examen est réalisé au cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve).

7.Dans quelle ville se trouve-t-il ?

8.Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?

9.Dans quelle région est situé ce département ?

10.A quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire trois mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11.Cigare

12.Fleur

13.Porte

Répétez ces trois mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ? 14. 93 - 15. 86 - 16. 79 17. 72 - 18. 65. Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. **Le score correspondant au nombre de lettre dans la bonne position. (ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global).**

Rappel

Pouvez- vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ? 19. Cigare – 20. Fleur - Porte.

Langage

22 . Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?

23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « Pas de mais, de si, ni de et »

25. Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : Prenez cette feuille de papier avec la main droite

26. Pliez la en deux

27. Et jetez la par terre

28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « Fermez les yeux » et dire au sujet : Faites ce qui est écrit

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : « Voulez-vous recopier ce dessin ?

- Compter 1 point pour chaque bonne réponse. SCORE GLOBAL /30.

ANNEXE IV

Fiche de l'épreuve du rappel indicé

[illegible]

ANNEXE V

Critères de démence vasculaire, NINDS-AIREN

(Roman et col 1993)

Ces critères associent la démence avec la définition suivante, une maladie cérébro-vasculaire et une relation entre les deux, établie soit par la survenue de la démence dans les 3 mois qui suivent l'accident vasculaire cérébral, soit par une évolution fluctuante, en marche d'escalier.

Les critères suivants permettent de diagnostiquer une démence vasculaire :

- **Probable :**

1/ Démence : - déclin cognitif par rapport au niveau antérieur – déclin mnésique et d'au moins 2 autres domaines cognitifs – interférant avec les activités de la vie quotidienne

2/ Maladie cérébro-vasculaire : - présence de signes focaux à l'examen neurologique – preuve TDM ou IRM de lésion vasculaire cérébrale

3/ Relation entre les 2 affections ci-dessus, d'après : - début de la démence dans les 3 mois après un AVC – détérioration brusque des fonctions cognitives ou aggravation fluctuante ou par à coups des déficits cognitifs

4/ Critères en faveur du diagnostic (facultatifs) : - troubles de la marche, précoces – antécédents d'instabilité, de chutes spontanées – troubles du contrôle mictionnel – paralysie pseudo-bulbaire, incontinence émotionnelle – modification de la personnalité et de l'humeur

- **Possible :** Mêmes que probable, sauf :

1/ Absence de preuve TDM ou IRM de lésion vasculaire cérébrale

2/ Ou absence de relation temporelle claire entre démence et AVC

3/ Ou début insidieux à évolution variable (plateau, amélioration)

- **Certaine :** Mêmes que probable, plus :

1/ Signes histo-pathologiques de maladie cérébro-vasculaire

2/ Absence de dégénérescence neuro fribillaire et de plaques séniles

3/ Absence d'autres affections cliniques ou neuro pathologiques pouvant être la cause de démence

4/ Signes rendant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

-début brutal

-déficit neurologique focal tel que : hémiparésie, hypoesthénie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce – crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de la maladie

5/ 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

6/ Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont : - les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable : - et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

ANNEXE VII

Critères diagnostiques des DLFT

(Neary et col 1998), d'après (Robert e col 1999)

A – DEMENCE FRONTO-TEMPORALE

CRITERES DIAGNOSTIQUES CLINIQUES

I.- CRITERES DIAGNOSTIQUES PRINCIPAUX

- Début insidieux et évolution progressive.
- Déclin dans les conduites sociales et interpersonnelles.
- Trouble de l'autorégulation et du contrôle dans les conduites personnelles.
- Emoussement émotionnel.
- Perte des capacités d'introspection (perte de conscience des symptômes mentaux)

II. – CRITERES DIAGNOSTIQUES COMPLEMENTAIRES

Troubles du comportement

- Déclin de l'hygiène corporelle et de la tenue vestimentaire
- Rigidité mentale et difficultés à s'adapter
- Distractibilité et manque de ténacité
- Hyperoralité, changement des habitudes alimentaires
- Persévérations et stéréotypies comportementales
- Comportement d'utilisation

Discours et langage

- Altération de l'expression orale : aspontanéité, réduction du discours, logorrhée
- Discours stéréotypé
- Echolalie
- Persévérations
- Mutisme

Symptômes physiques

- Réflexes archaïques
- Négligence du contrôle des sphincters
- Akinésie, rigidité, tremblements
- Pression artérielle basse et labile

Examens complémentaires

- Neuropsychologie : altération significative des « tests frontaux » en l'absence d'une amnésie sévère, d'un aphasie ou de troubles perceptifs et spatiaux.
- EEG : normal, malgré des signes cliniques évidents de démence. Imagerie cérébrale (structurale ou fonctionnelle) : anomalies prédominant dans les régions antérieures frontales et/ou temporales.

B – APHASIE NON FLUENTE PROGRESSIVE

CRITERES DIAGNOSTIQUES CLINIQUES

I.- CRITERES DIAGNOSTIQUES PRINCIPAUX

- Début insidieux et évolution progressive
- Discourt spontané non fluent avec au moins l'une des caractéristiques suivantes :
Agrammatisme, paraphasie phonémiques, anomie.

II.- CRITERES DIAGNOSTIQUES COMPLEMENTAIRES

Discours et langage

- Bégaiement ou apraxie bucco-faciale
- Répétition altérée
- Alexie, agraphie
- Précocement : préservation du sens des mots
- Tardivement : mutisme

Comportement

- Précocement : préservation des habitudes sociales
- Tardivement : changements comportementaux similaires à ceux de la démence fronto-temporale.

Symptômes physiques

- Tardivement : atteinte des réflexes archaïques controlatéraux, akinésie, rigidité, tremblements.

Examens complémentaires

- Neuropsychologie : aphasie non fluente en l'absence d'amnésie sévère ou de désordres perceptifs et spatiaux.
- EEG : normal ou ralentissement asymétrique mineur, imagerie cérébrale (structurale et/ou fonctionnelle) : anomalies asymétriques prédominant sur l'hémisphère dominant (habituellement gauche).

C – DEMENCE SEMANTIQUE (APHASIE SEMANTIQUE + AGNOSIE ASSOCIATIVE)

CRITERES DIAGNOSTIQUES CLINIQUES

I.- CRITERES DIAGNOSTIQUES PRINCIPAUX

-Début insidieux et évolution progressive

-Troubles du langage caractérisés par : - un discours spontané fluent mais peu informatif - trouble sémantique se manifestant par une altération de l'évocation et de la compréhension des mots – paraphasies sémantiques. Et/ou des troubles de la perception caractérisés par : . prosopagnosie (altération de l'identification des visages familiers) – et/ou agnosie associative (altération de l'identification de la fonction des objets)

-Préservation des capacités perceptives d'appariement et de reproduction de dessins

-Préservation de la répétition de mots isolés

Préservation de la lecture à haute voix et de l'écriture sous dictée de mots réguliers.

II. – CRITERES COMPLEMENTAIRES

Discours et langage

-Logorrhée

-Usage idiosyncratique des mots

-Absence de paraphasies phonémiques

-Dyslexie/dysorthographe de surface

-Préservation des capacités de calcul

Comportement

-Perte des capacités d'empathie et de sympathie dans la relation avec les autres

-Limitation des intérêts

-Avarice

Symptômes physiques

- Réflexes archaïques absents ou présents tardivement
- Akinésie, rigidité, tremblements

Examens complémentaires

- Neuropsychologie : - atteinte sémantique profonde qui se manifeste par l'impossibilité de compréhension et d'évocation de mots et/ou de l'identification d'objets et de visages connus.
- Phonologie et syntaxe préservées, traitement de l'information perceptive correct, habilités
- EEG : normal
- Imagerie cérébrale (structurale et/ou fonctionnelle) : anomalies prédominant au niveau du lobe temporal antérieur (symétrique ou asymétrique)

D – CRITERES COMMUNS AUX TROIS SYNDROMES CLINIQUES DE DEGENERESCENCE LOBAIRE FRONTO-TEMPORALE

I – CRITERES COMPLEMENTAIRES

- Début avant 65 ans
- Présence d'un même trouble chez les parents du premier degré
- Paralysie bulbaire, faiblesse musculaire, fasciculation (association à une maladie des neurones moteurs présente dans une minorité de cas)

II – CRITERES DIAGNOSTIQUES D'EXCLUSION

a)- Antécédents et clinique

- Début brutal avec AVC
- Existence d'une relation entre le début du trouble et un traumatisme crânien
- Amnésie sévère précoce

- Désorientation spatiale précoce
- Logoclonie, discours festinant (festination du discours, accélération) avec la perte du cours de la pensée
- Myoclonus
- Atteinte cortico-spatiale
- Ataxie cérébelleuse
- Choréo-athétose

b)- Examens complémentaires

- Imagerie cérébrale : prédominance d'anomalies (structurales ou fonctionnelles) à localisations postérieures ou centrales. Lésions multifocales au scanner et à la RMN.
- Examens biologiques : présence d'un trouble métabolique ou inflammatoire comme la sclérose en plaques, la syphilis, le sida et l'herpès encéphalique ;

III – CRITERES DIAGNOSTIQUES RELATIFS D'EXCLUSION

- ATCD atypiques d'alcoolisme chronique
- Hypertension
- ATCD de maladie vasculaire (ex : angine de poitrine)

ANNEXE VIII

Les critères révisés pour le diagnostic clinique de la DCL

McKeith et col 2005)

1. - Manifestation centrale (essentielle pour le diagnostic d'une probable ou possible DCL)

- Déclin cognitif progressif dont la sévérité entraîne un retentissement sur l'autonomie et les relations sociales ou professionnelles.
- Une altération mnésique, au premier plan ou persistante, n'est pas nécessairement présente pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution.
- Des déficits observés aux tests d'attention et des fonctions exécutives et l'atteinte des capacités visuo-spatiales peuvent être au premier plan .

2.- Signes cardinaux (deux signes sont suffisants pour le diagnostic de la DCL probable, un pour une DCL possible)

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées l'attention et de la vigilance.
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites.
- Caractéristiques motrices spontanées d'un syndrome parkinsonien.

3.- Manifestation évoquant une DCL (la présence d'au moins une de ces manifestations en plus d'au moins un signe cardinal est suffisant pour le diagnostic de DCL probable, et en l'absence de signe cardinal pour le diagnostic de DCL possible)

- Troubles du sommeil paradoxal (qui peuvent précéder la démence de plusieurs années
- Hypersensibilité aux neuroleptiques
- Anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le striatum en tomographie d'émission monophotonique ou du MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine) en scintigraphie myocardique.

4.- Symptômes en faveur d'une DCL (souvent présents mais manquant de spécificité)

- Chutes répétées et syncopes
- Pertes de connaissance brèves et inexpliquées
- Dysautonomie sévère pouvant survenir tôt dans la maladie telle qu'une hypotension orthostatique, une incontinence urinaire, etc.....
- Hallucinations autre que visuelles
- Idées délirantes systématisées
- Dépression
- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanner.
- Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale.
- Ondes lentes sur l'EEG avec activités pointue transitoire dans les régions temporales.

5. – Le diagnosctic de DCL est moins probable en présence :

- D'une maladie cérébro-vasculaire se manifestant par des signes neurologiques focaux ou sur l'imagerie cérébrale.
- D'une affection physique ou de toute autre affection cérébrale suffisante pour expliquer en partie ou en totalité le tableau clinique.

ESTIMATION DE LA POPULATION DE LA WILAYA DE BLIDA DE 2 009 A 2 016

Tx d'accrassament 2,7

Résumé

I-Introduction

Les démences neuro-dégénératives et en particulier la maladie d'Alzheimer, affecte un nombre de plus en plus important de personnes dans le monde. Elle représente donc un problème majeur de santé publique.

L'amélioration du diagnostic des démences dégénératives représente un enjeu pour les années à venir. Une détection active et précoce favorise l'inscription du patient dans une filière de prise en charge, permettant un traitement précoce et l'anticipation des complications qui viennent émailler l'évolution de la maladie.

Notre pays, considéré comme étant un pays jeune, voit son espérance de vie passer de 50 ans au lendemain de l'indépendance à 72 ans aujourd'hui. Deux millions de personnes sont âgées de plus de 65 ans, elles représentent 5,65% de la population générale.

Le vieillissement de la population, dans le monde, a pour effet d'augmenter de façon importante la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Elle touche, aujourd'hui, 850 000 français avec, chaque année, 165 000 nouveaux cas et une prévision de 1,2 million de personnes en 2020.

II-objectifs

L'objectif de notre étude était :

- 1) De réaliser une enquête épidémiologique de la MA chez les sujets âgés de 65 ans et plus dans la commune de Blida, permettant ainsi, une approche plus précise de la prévalence de la maladie d'Alzheimer
- 2) D'étudier tous les facteurs de risque connus et de déterminer d'autres facteurs méconnus dans la maladie d'Alzheimer

III-Matériel et méthodes

Notre travail a porté sur une étude cas-témoin, effectuée au sein du Service de Neurologie du C.H.U de Blida, durant la période de l'année 2010 à 2017. Nous avons sélectionné 610 patients dont 305 patients sont atteints de la Maladie d'Alzheimer et dont l'âge était $\geq$ à 65 ans.

IV-Résultats

La prévalence hospitalière de la MA des patients âgés de 65 ans et plus, était de 0,5% dans notre série dans la commune de Blida qui compte 181 393 habitants dont 12 463 représentent la population d'un âge supérieur ou égal à 65 ans.

Les données de la prévalence ne sont pas extrapolables, directement à la population générale, mais nous pouvons avoir une estimation de la prévalence de la MA dans la population globale de manière un peu plus précise.

La population globale est estimée à 40 millions d'habitants, et, donc la prévalence serait estimée à 200 000 cas en Algérie

L'âge moyen des patients MA à la première consultation était égal à 74 ans avec des extrêmes allant de 65 à 96 ans , L'écart type était de 11 ans .

Nous avons observé un pic de fréquence entre 75 et 79 ans avec une nette prédominance féminine.

L'âge, le sexe, l'HTA , le cholestérol et le niveau bas d'instruction étaient liés à la MA Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les antécédents familiaux et maladie d'Alzheimer

V-Conclusion

Notre travail, nous a permis d'analyser les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer au sein du service de Neurologie du CHU de Blida . De nombreux paramètres de sélection des patients pris en charge peuvent se produire entraînant ainsi des biais.

Toutefois, La prévalence de la MA est suffisamment élevée dans la commune de Blida pour justifier la création de structures dédiées à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées à l'échelle régionale puis nationale

D'autre part, l'étude des facteurs de risque nécessiterait des études observationnelles prospectives en population générale en vue d'une étude de prévention.

Une meilleure connaissance de ces facteurs permettra de planifier les actions visant à limiter le déclin cognitif et à retarder la perte d'autonomie.