

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 175

**MALADIE D'ALZHEIMER :
DIAGNOSTIC ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Aya SOBHI

Née le 15 Mai 1989 à Safi

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat
De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Alzheimer – Démence – Dégénérescence neurofibrillaire –
Plaques amyloïdes – Thérapeutique.

JURY

Pr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Pr. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Pr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Pr. A. LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES

Pr. M. MAAMMAR

Professeur de Médecine Interne et Gériatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِنَّمَا يَخْشَى اللَّهَ مِنْ عِبَادِهِ
الْعُلَمَاءُ إِنَّ اللَّهَ عَزِيزٌ غَفُورٌ

سورة فاطر آية 28

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
---------------	------------

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya

Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*

Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSghir Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLouFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOU Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI



Chef Suprême et Chef d'Etat-Major
Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A

*SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAYEL HASSAN*



Que Dieu le garde

A

*Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,
Que dieu le protège*



A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

*Monsieur le Général de Corps d'Armée
ARROUB BOUCHAIB*

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

A

Monsieur le Médecin Général de brigade

A.EL MOUDEN

Professeur de traumatologie.

Inspecteur du service de santé des forces armées royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

M. Abdelkarim MAHMOUDI

Professeur de d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hachemi L'Kassmi

Professeur en biologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A ma maman chérie Faouzia Jalal,

*Tu es la fleur de ma vie et l'être le plus précieux
de mon existence, ton amour inconditionnel, ta tendresse
et ton soutien ont fait de moi la femme que je suis aujourd'hui.*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer à sa juste valeur
la profondeur de l'amour et de l'affection que je te porte.*

*Tu as toujours cru en moi, soutenu, encouragée,
supporté mes caprices à cœur ouvert et m'a constamment boostée
dans mes moments de faiblesse ou de doute. Je savais en permanence
que je pouvais me retourner à toi à tout moment, et qu'à partir
de là, tous mes soucis allaient s'envoler comme par magie.*

*Tu fais ressortir le meilleur en moi, et pour cela
je ne saurais te remercier assez.*

*Tu es mon rayon de soleil, tu as comblé ma vie et, et je remercie
le bon Dieu de m'avoir bénie par la plus merveilleuse des mères.*

*Que dieu te garde épanouie et en bonne santé car tu es
le flambeau qui illumine mon existence, ma plus grande satisfaction
serait de te voir heureuse et fière de moi.*

*Je t'aime maman ... d'un amour infini,
qui dépasse toute une vie.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce
à toi je deviens aujourd'hui Docteur en médecine ...
et ce n'est que le début de l'aventure !*



A mon papa Mustapha Sobhi

*Aucune phrase, aucun mot, ne saurait exprimer
à sa juste valeur l'amour, le respect et l'affection que je te porte.*

*Tu as toujours été là pour moi, m'a toujours poussée, sans me
 Brusquer, à aller au-delà de mes limites. Grâce à toi, j'ai compris
 que rien n'est impossible pour un cœur vaillant et persévérant.*

De toi je tiens mon orgueil, mon ambition et ma compétitivité.

*Nos longues discussions depuis mon plus jeune âge et nos
 débats interminables, étaient et sont toujours pour moi une partie
 de plaisir, c'est sans doute ce qui a forgé ma personnalité
 et mon esprit critique.*

*Merci pour les valeurs nobles, la droiture,
 l'éducation et le soutien permanent que tu nous as inculqué.*

*Puisse Dieu le tout puissant
 te garder heureux et épanoui
 et te combler à travers moi, comme
 tu m'as constamment comblé.*

Papa ... je t'aime tellement...





À ma sœur adorée Yasmine Sobhi ,

*À ma beauté de petite soeurette d'amour ,
plus que ma sœur tu es mon amie ,
ma confidente et ma complice .*

*J'espère que tu sais que je t'aime par-dessus tout
et que je suis fière de toi ... Je l'ai toujours été ...*

*Ta sensibilité, ta tendresse et ton empathie n'ont pas d'égal. J'ai
conscience que je n'ai pas toujours été facile à vivre, merci de
m'avoir soutenue et encouragé de façon inconditionnelle.*

T'avoir comme sœur est une bénédiction.

Yasminou, je t'aime !





A mon frère Tariq Sobhi,

*Permetts moi de te dédier cet humble travail,
et par la même occasion t'exprimer ma gratitude
de t'avoir comme frère.*

*Tu es une source d'inspiration pour moi,
partager avec toi ne serait-ce qu'une courte conversation
est suffisant pour égayer mon humeur.*

*Ton esprit de curiosité, ton ambition, ta joie de vivre
et ton sens de l'aventure font de toi une personne d'exception.*

Je t'aime frero , et je suis fière d'être ta sœur !





A la mémoire de mon grand père Bouazza Sobhi

*Que ton âme repose en paix, sache qu'on t'aime
et qu'on t'aimera toujours, et qu'en ce jour
ta petite fille devient docteur en medecine.*

*Puisse dieu le tout puissant, t'avoir
en sa sainte miséricorde.*





*A mes grands parents Halima Jalal,
Ibrahim Jalal et Zahra Sobhi,*

*Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui
m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a
tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs. Il n'y a aucun mot
qui suffit pour vous dire merci, je vous aime énormément et je
suis vraiment très fière d'être votre petite fille... J'implore Dieu
pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de
profiter de votre présence à nos côtés.*





mes tantes et mes oncles

A mes cousins et cousines

A mon adorable petit cousin mohamed assaad

*Aux familles sobhi, jalal, tamer, moutassir, jeddioui, mhaidar,
zinoun, bahlaoui et tous les membres de ma grande famille.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.



A mes deux meilleures amies

Aicha Simour et Fadwa Sguit,



Je suis très reconnaissante pour les 8 années qu'on a passés ensemble, les longues discussions qui ne finissent pas, les moments de rire et de folie, la complicité, les voyages, les expériences qu'on passées ensemble, l'internat qu'on a réussi toutes les trois, les weekend de grasse matinée et les nuits à faire la garde, les soirées à discuter de rêves et projets et la satisfaction de voir petit à petit certains se réaliser ...

Grâce à vous deux, j'ai compris que l'amitié était un cadeau inestimable du divin et que c'est l'un des plus grands bonheurs de ce monde. J'ai conscience que les vrais amis ne se retrouvent pas à chaque coin de rue, que c'est une denrée rare de nos jours, et je remercie Dieu de m'avoir donnée deux des meilleurs.

J'espère que notre amitié ne sera que renforcée au fil des années, et qu'on commencera de nouveaux chapitres de nos vie plus soudées que jamais.

Je vous aime.





A mes amis et collègues,

*Soukaina aithmadouch, sarah aouam, lamyae sasbou,
aida saoud, asmae serhani, soumia faid, fatima salek, karima
larbi ouassou, saad benali, salaheddine rafalia, amine sehhar .*

A mes collègues et amis internes militaires,

*Omar jendouzi, habib bellamlih, sara et siham ahchouch,
soukaina zaimi, valery akindri, tibouda, tetou, elghoul, mrabti,
belghiti, abainou, boui, taoufik, benomar, machan, jbili ,toufga,
zoulati, ouharaKat, bouya, rahali, nassirou .*

A tous les internes de l'AMIR..

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite
dans votre vie familiale et professionnelle*

Que notre amitié demeure pour toujours.



Remerciements





*A notre Maître et Président de thèse
Monsieur Le Professeur
Mimoun ZOUHDI
Professeur de microbiologie*

*Nous sommes très honorés par votre présence
dans la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos
compétences professionnelles, vos qualités humaines
et votre disponibilité pour vos étudiants.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en
témoignage à notre grande estime et profonde gratitude*





*A notre Maitre et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur
Sakina EL HAMZAOU
Professeur de microbiologie*

*Je ne pourrais vous remercier assez pour votre bonté,
votre modestie et votre écoute, vos qualités humaines chère
professeur n'ont d'égal que vos compétences scientifiques.*

*Vous m'avez honorée en acceptant de diriger mon travail,
et j'étais d'autant plus comblée quand j'ai découvert
une nouvelle définition du travail avec vous, avec vous j'ai été
initiée à mon tout premier travail scientifique dans une ambiance
chaleureuse et détendue sans que cela ne retranche en rien
de la rigueur et de la pertinence du travail.*

*Par ailleurs, il m'est autant agréable que aisé de dire,
que durant cette collaboration j'ai vécu une expérience humaine
inédite qui ne pourra que m'éclairer aussi bien dans ma vie privée
que dans l'exercice de ma profession.*



*Professeur, vous encouragez vos étudiants
à briller et se démarquer du lot ...
et cela me comble de fierté de côtoyer
des personnalités de votre calibre.*



À notre Maître et juge de thèse,

Monsieur le Professeur

Yassine SAKHSSOUKH

Professeur de microbiologie

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.





*A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur Abdelkader LAATIRISS
Professeur de pharmacie Galénique*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez
de siéger parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence
professionnelle seront pour nous un exemple
dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail,
le témoignage de notre grand respect.*



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	6
ÉPIDEMIOLOGIE :	16
I.ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :	17
II. REPARTITION GEOGRAPHIQUE :	18
III. FACTEURS DE RISQUE :	20
PHYSIOPATHOLOGIE	23
DIAGNOSTIC POSITIF	32
LES ASPECTS CLINIQUES	33
I.MANIFESTATIONS COGNITIVES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER :	34
II. TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX :	47
III. TROUBLES NEUROLOGIQUES :	52
PARACLINIQUE	54
I. BIOLOGIE :	54
II. ANATOMOPATHOLOGIE.....	60
III. IMAGERIE CEREBRALE :	64
IV. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES	70
CRITERES DIAGNOSTIQUES	71

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	76
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	87
I .PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE :	88
II. PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE :	102
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :	113
ACTUALITES 2015 DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER :	118
CONCLUSION	139
RESUMES	141
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	145

Liste des ACRONYMES

AIREN : Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement

A β 42 : peptide Amyloïde- β sous une forme à 42 acides aminés

A β 40 : peptide Amyloïde- β sous une forme à 40 acides aminés

AchE : AcétylcholinEstérase

APP : Amyloid Protein Precursor

sAPP : partie soluble de l'APP

Apo ϵ 4 : l'Allèle ϵ 4 du gène de l'Apolipoprotéine E

EDPI : European Demantia Prevention Initiative

ChAT : Choline-AcétylTransférase

DFT : Démence Fronto Temporale

DNF : Dégénérescence NeuroFibrillaire

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV

DSC : Débit Sanguin Cérébral

EEG : ÉlectroEncéphaloGramme

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

Gène PS1 : *Gènes* des présénilines 1

Gène PS2 : *Gènes* des présénilines 2

HTA : *HyperTension Artérielle*

IRM : Imagerie Résonnance Magnétique

IRSS : Inhibiteur de la Recapture Sélectif de la Sérotonine

MA : Maladie d'Alzheimer

MAPT : Multidomain Alzheimer Preventive Trial

MCL : Maladie à Corps de Lewy

MMSE : Mini Mental State Examination

NINDS : National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NPI : Neuro Psychiatric Inventory

NLP : Neuroleptiques

SCPD : Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence

SNP : Symptômes Neuro Psychiatriques

TEMP : Tomographie d'Emission MonoPhotonique

TEP : Tomographie d'Emission de Positons

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Aloïs Alzheimer et sa patiente Auguste Deter

Figure 2 : Schéma simplifié du cortex préfrontal

Figure 3 : Coupe sagittale du cerveau mettant en évidence le système limbique

Figure 4 : Partie interne d'un hémisphère cérébral montrant les quatre structures du circuit de Papez et leurs interconnexions

Figure 5 : Carte géographique présentant la répartition de la Maladie d'Alzheimer dans le monde avec les prévisions d'inflation de la maladie en l'an 2050

Figure 6 : Protéine Tau et Tauopathie (Adapté de ADEAR: "Alzheimer's Disease Education and Referral Center, a service of the National Institute on Aging.")

Figure 7 : Circuit spatio-temporel des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

Figure 8 : Schéma représentatif du clivage de la protéine APP amyloid protein precursor par trois sécrétases : α , β , γ

Figure 9 : Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti-amyloïde β

Figure 10: Illustration de la cascade amyloïde

Figure 11 : Caractéristiques de l'aphasie, de l'agraphie et de l'apraxie constructive à trois stades évolutifs différents de la maladie d'Alzheimer [171].

A. Caractéristiques de l'aphasie et de l'agraphie.

B. Caractéristiques de l'apraxie constructive.

Figure 12 : Mini mental test : examination version greco

Figure 13 : Mini mental test : examination version arabe

Figure 13 bis : Mini mental test : examination version arabe (suite)

Figure 14 : Relation entre le métabolisme de la protéine APP(amyloid protein precursor) et le système cholinergique

Figure 15: Comparaison d'une coupe de cerveau dans un cas de démence de type Alzheimer par rapport à un sujet sain .

Figure 16 : Lésions histologiques de la maladie d'Alzheimer

Figure 17 : Image **Scannographique** cérébrale montrant l'atrophie cortico-sous corticale avec diminution importante du volume temporal et dilatation ventriculaire modérée

Figure 18 : Image d'IRM montrant une analyse axiale du volume hippocampique

Figure 18 bis : IRM cérébrale, séquence T1, coupe coronale

(Maladie d'Alzheimer avec atrophie corticale et atrophie hippocampique)

Figure 19 : Etude du métabolisme cérébral par tomographie d'émission monophonique à trois stades évolutifs différents de maladie d'Alzheimer

Figure 20 : Score de Hachinski pour le diagnostic des démences vasculaires

Figure 21 : Structures chimiques des trois principaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Figure 22 : Structures biochimiques de la Mémantine et l'Amantadine

Figure 23 : Algorithme de décision pour la prise en charge des troubles neuropsychiatriques dans la maladie d'Alzheimer.

Figure 24 : Facteurs de risque et Facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer selon l'âge où ils interviennent.

Figure 25 : Schéma simplifié qui explique la formation des plaques amyloïdes et le processus de désintégration des axones.

Figure 26 : Schéma simplifié qui explique l'optimisation de la réserve cérébrale par la stimulation cognitive.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Test des cinq mots utilisé pour apprécier le trouble de mémoire

Tableau II : Bilan minimum recommandé dans le cas d'une suspicion clinique de la Maladie d'Alzheimer

Tableau III: Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable d'après McKhann (2011)

Tableau IV: Critères diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après Dubois

Tableau V : Principaux diagnostics différentiels de la maladie d'Alzheimer et leurs signes caractéristiques

Tableau VI : Protéine incriminée en fonction des différentes démences dégénératives

Tableau VII : *Schéma posologique des traitements*

Tableau VIII : *Traitement pharmacologique des troubles psychologiques et du comportement de la Maladie d'Alzheimer, d'après F.Lebert. [108]*

Tableau IX : Recommandations pour la conduite du traitement pharmacologique

Tableau X : Principales directives aux aidants et soignants à domicile

Tableau XI : Etat d'avancement et mécanismes d'action de différentes molécules à l'essai comme thérapeutique de la maladie d'Alzheimer (d'après l'Observatoire nationale de la recherche sur la maladie d'Alzheimer)

GLOSSAIRE

- **Agnosie** : l'impossibilité de reconnaître des objets, alors que les fonctions sensorielles (vision, audition, toucher), sont normales.
- **Agraphie** : l'incapacité pour un patient, d'exprimer ses idées et ses sentiments en utilisant des mots écrits, ou des signes.
- **Anomie** : difficulté à nommer les objets présentés visuellement.
- **Anosognosie** : trouble neuropsychologique qui fait qu'un patient atteint d'une maladie ou d'un handicap ne semble pas avoir conscience de sa condition.
- **Apathie** : caractère d'une personne indifférente à l'émotion et aux désirs. Il s'agit d'une sorte d'indolence, d'inertie, due à un état physique ou psychologique provoqué par une pathologie.
- **Aphasie** : la perte partielle ou totale de la faculté de s'exprimer, et de comprendre le langage, qu'il soit parlé ou écrit, malgré l'intégrité anatomique et fonctionnelle des organes de la phonation.
- **Apraxie** : la difficulté à effectuer des gestes concrets (comme la manipulation d'objets), due à une lésion du système nerveux consécutive à une atteinte des lobes pariétaux.
- **Dysorthographe** : trouble de l'acquisition de l'orthographe.
- **Ergothérapie** : profession de santé évaluant et traitant les personnes afin de préserver et développer leur indépendance et leur autonomie dans leur environnement quotidien et social.
- **Hippocampe** : structure du cerveau des mammifères qui appartient au système limbique et joue un rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale. Chez l'homme et le primate, il se situe dans le lobe temporal médian, sous la surface du cortex.
- **Leucoaraïose** : raréfaction de la substance blanche

- **Mémoire de travail** : capacité de retenir des informations à court terme, quelques secondes ou quelques minutes, pour réaliser des opérations cognitives sur ces informations telles que signaler un numéro de téléphone et effectuer un calcul mental.
- **Mémoire à long terme** : ou grande mémoire, elle est constituée à la fois de faits anciens consolidés et de faits récents fragiles, dont le renforcement ne peut s'effectuer que par la répétition.
- **Microglie** : population de cellules du système immunitaire spécifiques au cerveau notamment chargée d'éliminer l'accumulation de la protéine bêta-amyloïde.
- **Modèles murins** : modèle d'expérimentation animale utilisant les rongeurs (rat ou cobaye)
- **Myoclonie** : contraction musculaire brutale et involontaire.
- **Proprioception** : désigne la perception, consciente ou non, des sensations issues du corps qui renseignent sur l'attitude, les mouvements et l'équilibre.
- **Pugilistique** : relatif à la boxe.
- **Psychose** : trouble mental caractérisé par la perte du contact avec la réalité, une désorganisation de la personnalité, et la transformation délirante du vécu.

Introduction



La démence est définie, en neurologie, comme une altération progressive et durable des capacités cognitives entraînant un retentissement socio-professionnel pour le patient avec une perte d'autonomie. Des critères diagnostiques internationaux ont été proposés et ont été réactualisés depuis plusieurs années. La dernière version a été publiée dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, dans sa 4ème version, le DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV) [1]

Comme pour toute définition, chaque terme est important et il convient de préciser quelques points :

- Les troubles observés doivent constituer une baisse par rapport à l'état antérieur du patient témoignant du caractère acquis de l'affection.
- La notion de caractère durable permet d'exclure de la définition les épisodes aigus, dénommés épisodes confusionnels. Il est généralement admis comme durable, la présence des symptômes sur une période de plus de 6 mois.
- L'ensemble des manifestations ne doit pas être expliqué exclusivement par un trouble psychiatrique même s'il peut être associé.
- Les capacités cognitives, dites fonctions supérieures, sont le reflet de l'intelligence.

L'atteinte de ces fonctions doit toucher la mémoire, et au moins une autre fonction parmi le langage, lesgnosies, les praxies, les fonctions exécutives.

- Enfin, le retentissement sur la vie du patient doit être significatif, responsable de la perte d'autonomie.
 - Entrent dans la définition des démences diverses pathologies, d'origines multiples : dégénérative, vasculaire, tumorale, toxique, infectieuse, métabolique. C'est pourquoi, on parle plus volontiers aujourd'hui des démences plutôt que de la démence et il n'est pas rare que différents processus soient associés chez un même patient.
- [2]

La maladie d'Alzheimer est le chef de file des démences neurodégénératives, elle est définie par l'association : d'un **syndrome démentiel**, soit une atteinte globale des fonctions cognitives présentes depuis plus de 6 mois, en l'absence de troubles de la vigilance associé à un retentissement significatif sur les activités sociales et professionnelles et de **lésions cérébrales spécifiques** : deux sont caractéristiques d'une maladie d'Alzheimer l'une intra neuronale, la «dégénérescence neurofibrillaire», et l'autre extraneuronale, la « plaque sénile ». [3-5]

La maladie d'Alzheimer constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa fréquence et des difficultés de sa prise en charge.

Il s'agit de la plus fréquente des démences chez les patients de plus de 65 ans (un peu plus de 50%).

On en dénombre 250 000 nouveaux cas chaque année.

L'incidence de la maladie d'Alzheimer devrait doubler d'ici 2020.

- L'espérance de vie après le début de la maladie varie entre 5 et 8 ans.
- [6-8]
- Par ailleurs cette maladie présente essentiellement un **double problème** :
- **un problème social** avec la perte d'autonomie responsable d'une incapacité à

vivre seul aboutissant à une institutionnalisation, à court, moyen ou long terme avec le déracinement que cela entraîne, difficile à vivre pour le patient et son entourage et le coût que cela représente pour la société.

- **un problème médical** : les thérapeutiques médicamenteuses ne permettant que d'atténuer la rapidité d'évolution de la maladie de façon discrète. [9]

Le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer est anatomo-pathologique, cependant celui ci n'étant accessible qu'après la mort du patient, le diagnostic sera donc probabiliste ; il est essentiellement basé sur la clinique mais est réconforté par les données de la biologie et celles de l'imagerie fonctionnelle .

Même si aucun traitement ne peut à l'heure actuelle guérir et stopper le développement des lésions cérébrales, certains médicaments peuvent néanmoins ralentir son évolution et améliorer la qualité de vie des malades, s'ajoutent à eux des thérapeutiques non médicamenteuses ayant montré leurs preuves (orthophonie, ergothérapie, kinésithérapie ...) [10,11]

Malgré les grands progrès thérapeutiques et cliniques qu'elle a connue au cours de ces dernières décennies, avec l'apparition de médicaments dont l'efficacité est établie, bien que limitée, ainsi que des tests plus performants et une meilleure connaissance des facteurs en cause, cette démence représente toujours une énigme qui motive des groupes de chercheurs et praticiens du monde entier à dévoiler ses secrets et trouver le bon remède.

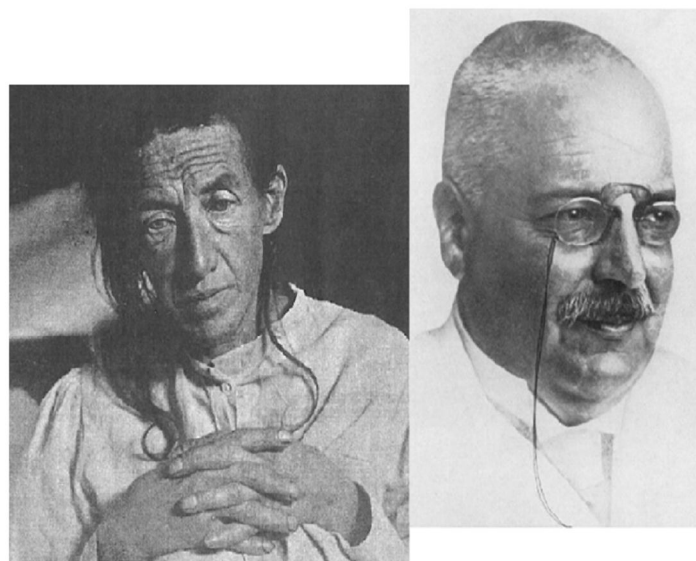
Les objectifs de notre travail s'articulent autour de :

- Mettre en évidence les différents éléments cliniques et paracliniques nécessaires au diagnostic positif de la maladie.
- Déterminer les modalités thérapeutiques existantes et celles en cours d'essai.
- Promouvoir une prévention avant-coureur de la maladie.

Historique [12]



En 1907, la maladie éponyme a été identifiée par le psychiatre et neuropathologiste allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915). Il étudia le cas d'Auguste Deter, une patiente de 51 ans admise à l'Hôpital de Frankfort pour cause de démence. Elle présentait des troubles de la mémoire, un mutisme, une désorientation et des hallucinations. Après la mort de sa patiente, Alzheimer pratiqua l'autopsie de son cerveau et décrivit les deux lésions neuropathologiques principales de la maladie: les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Il conclut à une "maladie particulière du cortex cérébral".



Augusta D.

Aloïs ALZHEIMER

Figure 1 : Aloïs Alzheimer et sa patiente Auguste Deter [12]

En 1910, le nom de « maladie d'Alzheimer » fut donné à cette pathologie. Il est à noter que d'autres scientifiques ont participé à cette découverte : le psychiatre et neuropathologiste tchèque **Oskar Fischer** (1876-1942) avait décrit la présence des plaques séniles dans le cerveau de 12 patients âgés atteints de démence, et le médecin italien Gaetano Perusini (1879-1915), collaborateur d'Aloïs Alzheimer, a également contribué fortement à la découverte de cette pathologie.

C'est dans **les années 80** que les constituants biologiques des deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ont été identifiés : la protéine bêta-amyloïde (A β) a été mise en évidence en 1984 par le pathologiste américain George Glenner comme étant le constituant majeur des plaques séniles d'une part. D'autre part, le belge Jean-Pierre Brion a mis en évidence en 1985 la présence de la protéine tau anormalement phosphorylée accumulée dans les dégénérescences neurofibrillaires.

Dans **les années 90**, plusieurs gènes, responsables de la transmission de la maladie d'Alzheimer au sein de certaines familles, ont été identifiés: le gène APP situé sur le chromosome 21, et les gènes PS1 et PS2, respectivement situés sur les chromosomes 1 et 14.

Ces gènes mutés sont responsables de formes familiales précoces de la maladie (avant 60 ans).

En 1993, il a été montré que l'allèle Apoε4 est le principal facteur de susceptibilité génétique dans le développement de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer. L'Apoε4 reste malgré tout un facteur de risque et il n'est pas suffisant pour développer à lui-seul la maladie.

Depuis 20 ans, de nombreux progrès dans le domaine de la recherche ont été réalisés. On connaît de mieux en mieux les lésions de la maladie et leur progression dans le cerveau ; les tests diagnostiques sont beaucoup plus spécifiques, grâce, entre autres; aux biomarqueurs précoces de la maladie, à l'imagerie fonctionnelle et aux nouveaux modèles expérimentaux utilisés. [12]

Toutefois, la maladie reste aujourd'hui parfaitement incurable et son origine inconnue.

*Rappel anatomique :
Support anatomique
de la mémoire*



La mémoire est l'une des fonctions les plus importantes et l'une des propriétés les plus passionnantes du cerveau.

Elle régit l'essentiel de nos activités (scolaires, professionnelles, quotidiennes ou de loisirs). Elle construit aussi bien l'identité, les connaissances, l'intelligence, la motricité et l'affectivité de chacun de nous.

C'est la fonction qui permet de capter, coder, conserver et restituer les stimulations et les informations que nous percevons.

Support anatomique de la mémoire : [209]

Le support anatomique de la mémoire est un sujet en plein développement et donc source de controverse.

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

1. Le cortex préfrontal : joue un rôle important dans la **mémoire de travail** (c'est la mémoire qui permet de retenir des informations à court terme, quelques secondes ou quelques minutes, pour réaliser des opérations cognitives sur ces informations telles que signaler un numéro de téléphone et effectuer un calcul mental).

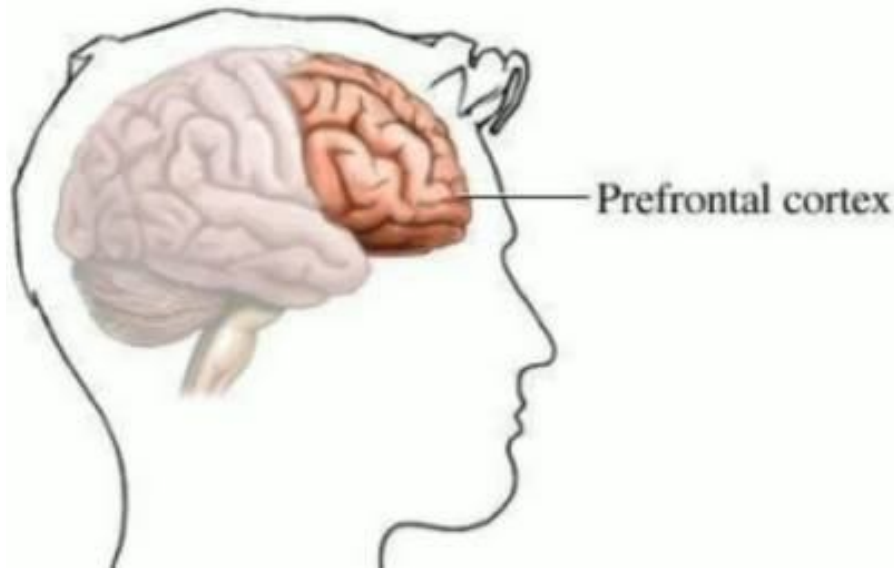


Figure 2 : Schéma simplifié du cortex préfrontal [208]

2. Le **système limbique** : joue un rôle primordial dans la **mémoire à long terme** (constituée à la fois de faits anciens consolidés et de faits récents fragiles, dont le renforcement ne peut s'effectuer que par la répétition)

Les principaux composants du système limbique sont:

- Les corps mamillaires : petit amas de cellules nerveuses qui assurent le relais des signaux au thalamus, contribuant ainsi à la vigilance et à la construction de la mémoire .
- Le fornix : faisceau d'axones présentant une forme caractéristique représentant deux lettres C, reliant l'hippocampe aux corps mamillaires.

- L'amygdale : rôle important dans l'apprentissage, la mémorisation et la gestion des émotions. De plus l'amygdale coordonne la réponse corporelle à la peur et à l'agression.
- L'hippocampe : appelé ainsi en référence à l'animal

marin dont il prend la forme, l'hippocampe ; intervient principalement dans la proprioception, la construction de la mémoire et la résurgence des souvenirs. • Le gyrus parahippocampique : zone corticale adjacente à l'hippocampe participant à la visualisation des scènes et des lieux. • Le gyrus cingulaire : partie du cortex limbique située au-dessus du corps calleux • Noyau antérieur du thalamus [209].

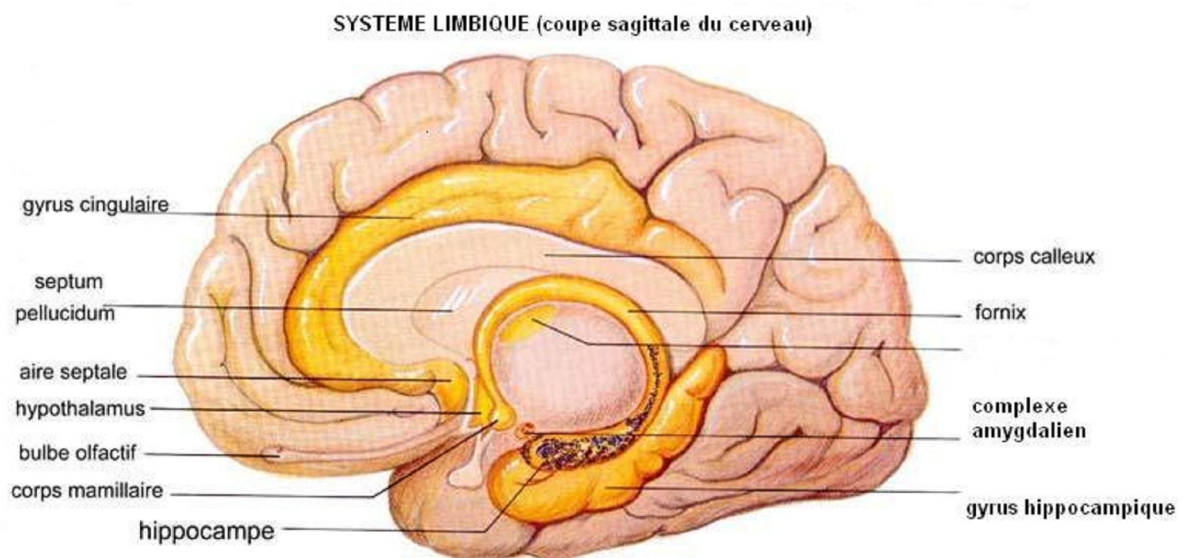


Figure 3 : Coupe sagittale du cerveau mettant en évidence le système limbique

3. Le Circuit de Papez ou circuit Hippocampo-Mamillo-Thalamo-Cingulaire, désigne un ensemble de connexions entre l'hippocampe, les corps mamillaires et le thalamus. Ce circuit est un acteur-clé dans la formation des souvenirs d'une part, et dans le contrôle des émotions d'une autre part.

D'où son implication dans le processus de mémorisation; puisqu'il a été observé puis démontré que : plus la charge émotionnelle est forte, meilleure sera la mémorisation [209].

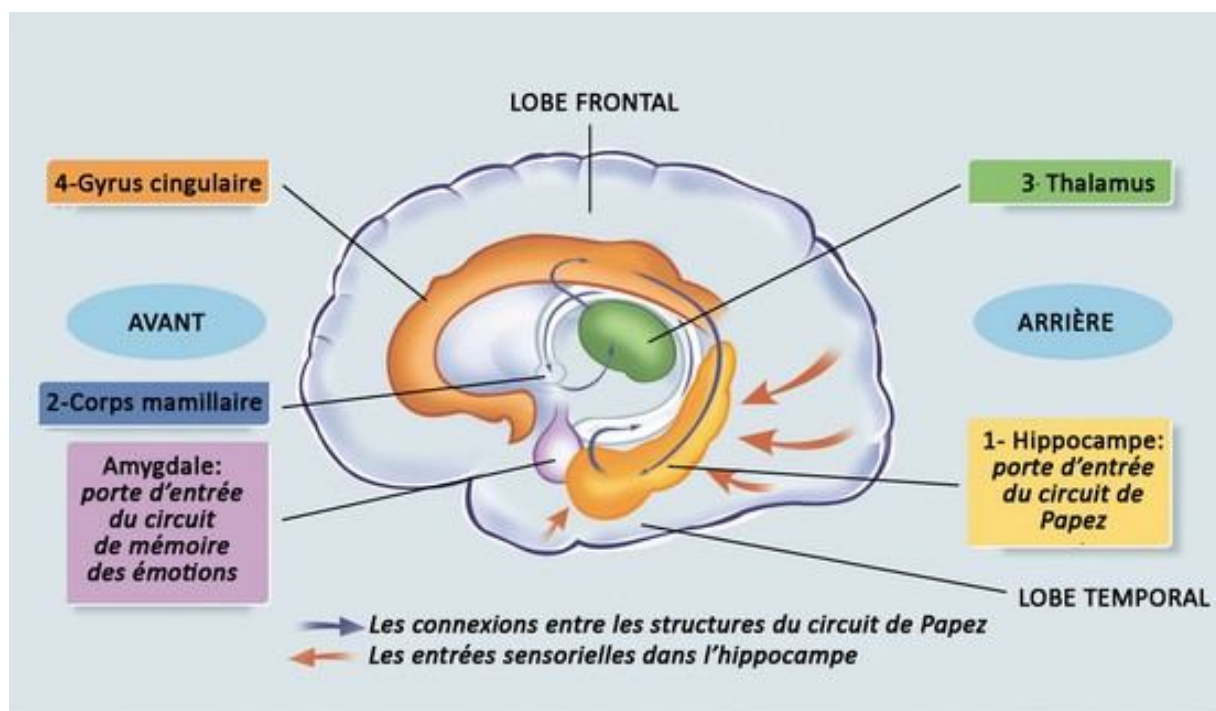


Figure 4 : Partie interne d'un hémisphère cérébral montrant les quatre structures du circuit de Papez et leurs interconnexions [208]

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

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

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

Épidémiologie



I.ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

Globalement, on estime qu'un peu plus de 1 % de la population âgée de 60 ans et 30 % de la population âgée de plus de 85 ans sont atteints de l'Alzheimer. [13]

Il est important de ce fait, de souligner l'augmentation considérable du nombre des sujets âgés de plus de 65 ans :

- En France, de 14 % en 1990 à 25 % en 2015.
- Aux États-Unis, on estime que cette population, actuellement de 35 millions, aura doublé d'ici environ 40 ans et, parallèlement, le nombre de sujets déments [14].

La dernière analyse internationale reposant sur une méthodologie de consensus entre experts (Delphi consensus) (Ferri et coll., 2005) donne une estimation au niveau mondial du nombre de cas de démence, avec 24,3 millions de cas et près de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année, correspondant à un nouveau cas toutes les 7 secondes. Le nombre de cas attendus va doubler tous les 20 ans, avec plus de 80 millions de cas en 2040 [15].

Au Maroc, on peut estimer le nombre de malades atteints d'Alzheimer à 75 000 cas si on estime que le nombre de personnes de plus de 65 ans est de 1 500 000 avec une prévalence de 5% au-delà de cet âge . [21]

- **La prévalence** varie selon les pays entre 1 et 5,8 % d'une population âgée de 65 ans et plus, cette variation étant en partie liée à des différences de définition et d'identification des cas.

Elle augmente considérablement avec l'âge, pour passer de moins de 0,1 % avant 50 ans à 1-2 % à 65 ans, et 10-30 % après 85 ans. [16-8].

II. REPARTITION GEOGRAPHIQUE :

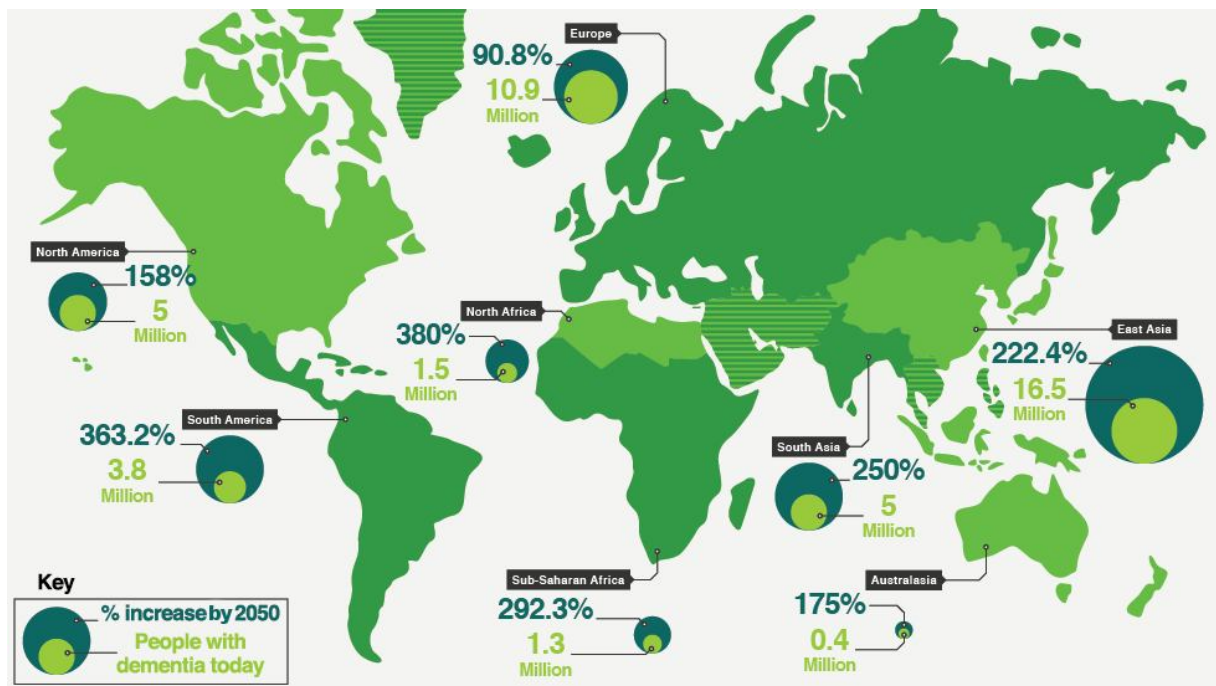


Figure 5 : Carte géographique présentant la répartition de la Maladie d'Alzheimer dans le monde avec les prévisions d'inflation de la maladie en l'an 2050 [19]

La maladie d'Alzheimer est considérée comme une pandémie.

- L'incidence est toujours plus forte dans les pays riches et industrialisés qu'ailleurs (à part le Japon qui constitue une exception parmi ces pays).
- Cette maladie est plus rare en Asie, la prévalence de la maladie y est presque 10 fois plus faible qu'en Europe .

- Aux [États-Unis](#), pays très touché, 5,3 millions de personnes ont l'Alzheimer, avec une prévalence double chez les africains-américains et chez les hispaniques, par rapport à la population d'origine anglo-saxonne.
- En [Europe](#), l'incidence des démences devrait croître en 50 ans de 1,9 million de nouveaux cas par an à 4,1 millions .
- En [Belgique](#), 5 à 10 % des plus de 65 ans sont touchés et près de 20 % des plus de 80 ans .
- En [France](#), l'étude « PAQUID » (1988-2001) a fait ressortir que 17,8 % des personnes de plus de 75 ans sont atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome apparenté .
- Le [Maroc](#), il n'existe pas de chiffres exacts concernant cette maladie, on estimerait que le nombre de cas avoisinerait les 100.000 en 2013, selon le président de l'Association Maroc Alzheimer.

De ce fait , il est convenu que ; similairement aux pays nord-africains, le Maroc est considéré comme un pays à incidence intermédiaire. [19]

III. FACTEURS DE RISQUE :

1. L'âge : constitue le principal facteur de prédisposition d'Alzheimer , ceci est du en grande partie au fait que les deux processus d'altération du fonctionnement cognitif (dégénératif et vasculaire), coexistent chez un grand nombre de sujets âgés. [20]

2. La génétique : Les facteurs génétiquement déterminés comme ; les antécédents familiaux de démence et de trisomie 21 ou l'homozygotie $\epsilon 4/\epsilon 4$ de l'apoE sont devenus des facteurs de risque établis.

3. Le sexe féminin : La prépondérance féminine de l'affection est signalée dans de nombreux travaux mais non dans tous, cette discordance reflétant probablement des biais de recrutement ; on retrouve d'ailleurs la même discordance pour le rôle de l'âge de la mère à la naissance, les antécédents de traumatisme crânien, et de pathologie thyroïdienne, dysimmunitaire, virale ou psychiatrique.

4. Des facteurs vasculaires : sont incriminés, ainsi il semblerait que le risque d'Alzheimer augmente avec le degré d'athérome carotidien et que le traitement de l'HTA systolique réduit significativement le risque de démence. Par ailleurs la présence de lésions vasculaires influence l'évolution de la maladie.

5. Niveau socio culturel : plusieurs études concordantes, ont révélé une grande fréquence de la démence dans les groupes de faible niveau socioculturel.

Une telle constatation a fait naître bien des réserves. De nombreux biais méthodologiques sont en effet possibles. Rappelons, par exemple, que les tests psychométriques utilisés pour le dépistage des démences au cours des enquêtes épidémiologiques (et notamment le MMSE de Folstein) sont très sensibles au niveau d'éducation. Il a été suggéré que ces tests dépisteraient plus rapidement le dément de faible niveau d'éducation que les autres.

Toutefois, il paraît logique que l'apprentissage permet, en favorisant le développement de nombreuses connexions neuronales, de retarder les conséquences de la désorganisation des réseaux induite par l'Alzheimer [21].

D'autres facteurs de risque ont été suggérés par quelques études, sans pourtant être confirmés par l'ensemble des auteurs. Citons, sans être exhaustifs :

- **Les traumatismes crâniens** : pourraient être un facteur causal en raison de la surexpression du précurseur de la protéine A β : l'APP (amyloid protein precursor), démontrée au décours de traumatismes mortels ; les boxeurs peuvent développer une affection voisine de la maladie d'Alzheimer, souvent associée à un syndrome extrapyramidal (démence pugilistique) , *pugilistique : relatif à la boxe

- **Les antécédents psychiatriques**, notamment de **dépression**.

Il a aussi été suggéré que la dépression soit associée à l'Alzheimer parce qu'elle est liée à certains des déficits en neurotransmetteurs survenant dans cette affection (acétylcholine ++, dopamine, GABA : acide gamma-aminobutyrique : sont les principaux neurotransmetteurs dont les perturbations sont communes à la dépression et à l'Alzheimer) ,

- **L'aluminium** : susceptible d'induire expérimentalement des anomalies neurofibrillaires voisines des dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer, mais qui en sont différentes. De plus, il s'agit d'un métal ubiquitaire, difficile à doser sans que des contaminations ne se produisent ,

- **Les solvants organiques** : Une prévalence élevée d'Alzheimer (risque relatif de 2,3 dans l'ensemble de la population et de 6 chez les hommes) a été rapportée dans les études cas témoin américaines de Kukull et al. (1995). Ethers , esters, alcool, cétones ont été de ce fait incriminés .

Physiopathologie



Deux types de lésions cérébrales sont observés en histologie dans la maladie d'Alzheimer : les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et les plaques amyloïdes.

I. DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE

L'un des mécanismes accompagnant la maladie d'Alzheimer est le développement de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) ou pathologie « tau ». Le cytosquelette, armature des axones des neurones, est formé de l'assemblage de microtubules constitués majoritairement par une protéine, la tubuline, dont la stabilité est assurée essentiellement par une macromolécule, la protéine tau.

Lors de la Dégénérescence NeuroFibrillaire, les protéines tau sont phosphorylées de façon excessive (on parle d'hyperphosphorylation). Ces protéines vont alors se détacher des microtubules, et elles vont se conformer en paires de filaments hélicoïdaux pathologiques, qui vont s'agréger en amas de neurofibrilles.

Cette pathologie du cytosquelette des neurones va perturber l'acheminement des substances nécessaires au bon fonctionnement du neurone .

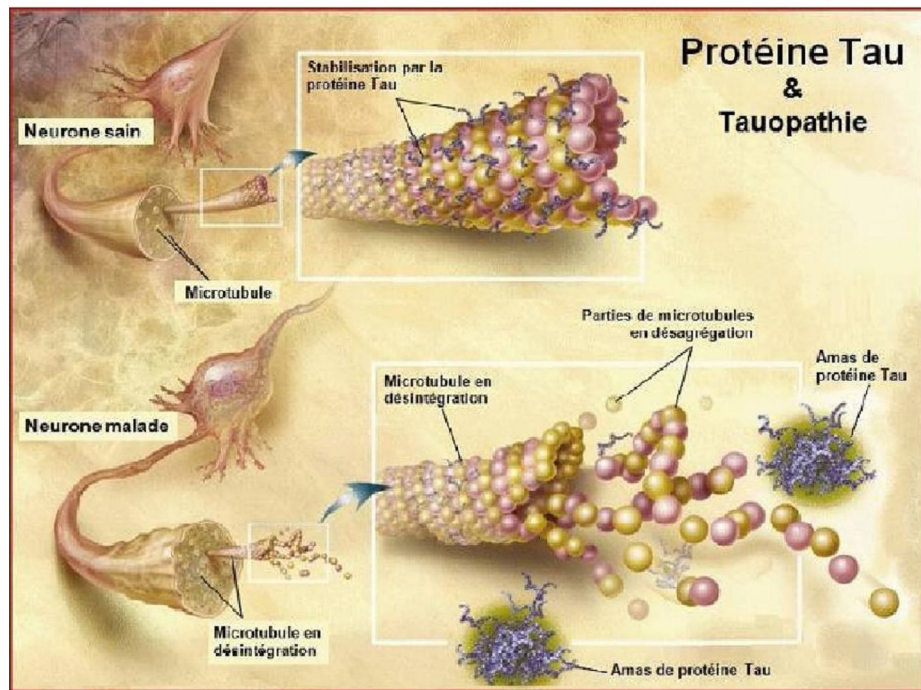


Figure 6 : Protéine Tau et Tauopathie (Adapté de ADEAR: "Alzheimer'sDisease Education and Referral Center, a service of the National Institute on Aging.") [21]

Ce processus de dégénérescence est lié à l'âge et à la vulnérabilité neuronale de certaines régions cérébrales. Il est possible de l'observer chez l'Homme dès l'âge de 50 ans, et de façon systématique dans les régions hippocampiques à partir de 75 ans [22].

En revanche les mécanismes déclencheurs de l'apparition pathologique de ces lésions demeurent méconnus. L'apparition des Dégénérescences NeuroFibrillaires débute dans le cortex temporal (pôle temporal, cortex temporal inférieur puis temporal moyen) [22].

La progression des Dégénérescences NeuroFibrillaires va suivre un circuit spatio-temporel caractéristique au sein du cortex, qui semble expliquer le développement des signes cliniques. Jusqu'à présent, seules les Dégénérescences NeuroFibrillaires se sont clairement montrées corrélées avec les manifestations cliniques [23-5].

Selon les premières études anatomopathologiques de Braak , l'évolution des Dégénérescences NeuroFibrillaires (DNF) se ferait selon six stades principaux stéréotypiques :

- Apparition des DNF dans :
 - les régions temporales internes telles que les cortex entorhinal et périrhinal (stade 1)
 - l'aire CA1 de la corne d'Ammon dans l'hippocampe (stade 2)
- Puis, à une phase clinique plus avancée, des noyaux sous-corticaux seraient touchés, comme le striatum, le thalamus et l'hypothalamus (stade3),
- Puis dans les autres structures limbiques comme l'amygdale, le thalamus (stade 4),
- Pour finalement s'étendre jusqu'aux aires associatives (stade 5),et enfin
- les aires sensorielles primaires, motrice et visuelle (stade 6), ainsi que d'autres structures sous-corticales telles que le striatum et la substance noire.

Il est possible de tout résumer en trois grands stades :

I . transentorhinal,

II . limbique et,

III . néocortical (Figure 4A). [21]

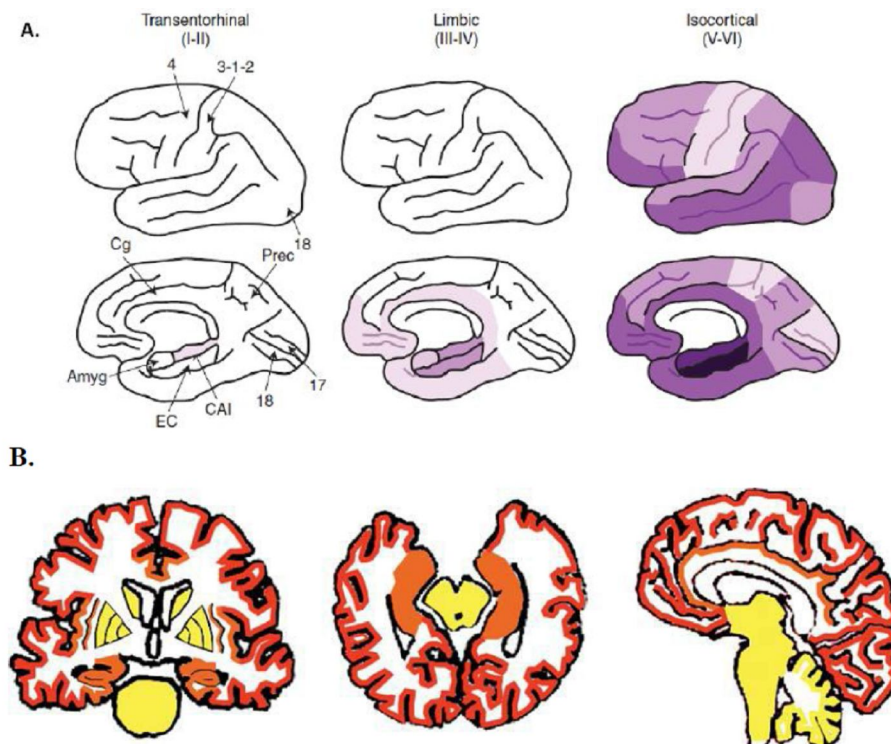


Figure 7 :circuit spatio-temporel des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer [23]

A . Progression des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades transentorhinal, limbique et néocortical

B . Progression des plaques amyloïdes

II. PLAQUES AMYLOÏDES

Il faudra attendre les années 80 pour que la nature de ces lésions soit clairement décrite [26].

Elles correspondent à l'accumulation extracellulaire anormale du peptide amyloïde- β ($A\beta$) sous une forme à 42 acides aminés : $A\beta_{42}$. Cette protéine résulte d'un clivage anormal par des bêta-sécrétases et gamma sécrétases d'une glycoprotéine membranaire, l'Amyloid Precursor Protein (APP) (Figure 5). [21]

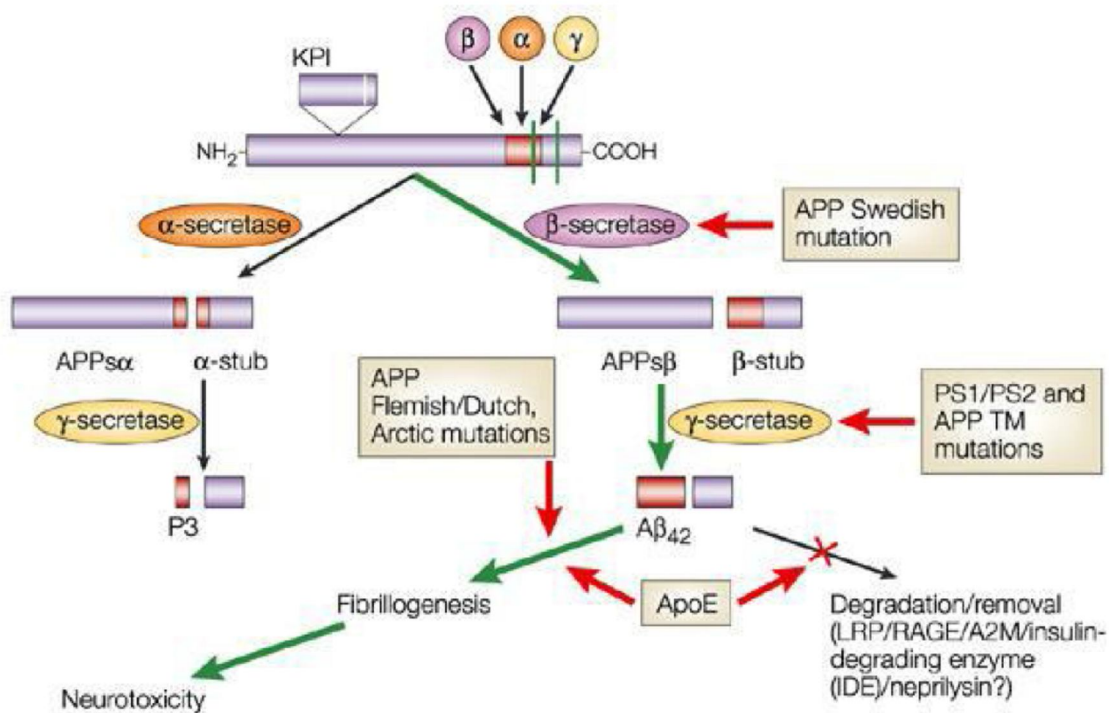


Figure 8 Schéma représentatif du clivage de la protéine APP (amyloid protein precursor) par trois sécrétases : α , β , γ [21]

La forme A β 42 du peptide est celle qui montre la plus grande prédisposition à s'agréger, formant ainsi les plaques amyloïdes.

A noter qu'il existe une autre forme de peptide amyloïde A β : l'A β 40, issu lui aussi du clivage de l'APP (Amyloid Peptid Precursor), et présent en faible proportion dans les plaques. Cette forme, non pathologique, est prédominante dans la charge amyloïde libre totale retrouvée dans le cerveau (environ 40% d'A β 40 contre 10% d'A β 42). L'amyloïde β sous forme diffuse est classiquement retrouvée dans le cerveau de sujets âgés sains . En revanche, les plaques sont, elles, un marqueur typique de la Maladie d'Alzheimer (Figure 6). [27]

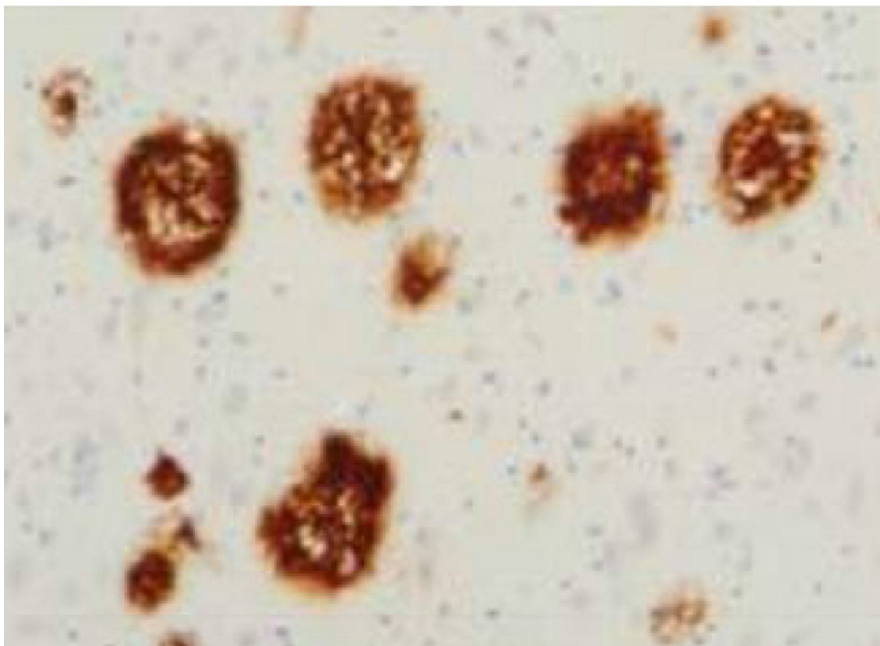


Figure 9 Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti amyloïde β [27]

L'accumulation des plaques amyloïdes dans l'Alzheimer se produit essentiellement dans le néocortex.

Si elle est moins stéréotypée que celle des DNF, leur progression peut également se subdiviser en différents stades.

Dans leurs travaux de 2002, Thal et col proposent cinq stades :

- **stade 1** : les dépôts débuteraient de façon étendue dans le néocortex,
- **stade 2** : pour ensuite atteindre des régions plus internes telles que le cortex entorhinal, l'amygdale, l'insula, le cortex cingulaire ;
- **stade 3** : puis, à une phase clinique plus avancée, des noyaux sous-corticaux seraient touchés, comme le striatum, le thalamus et l'hypothalamus ,
- **stade 4** : suivis d'autres noyaux du tronc cérébral ,
- **stade 5** : et enfin le pont et le cervelet .

On peut également résumer ces stades en stades :

- i. Néocortical,
- ii. Limbique,
- iii. Sous-cortical (Figure 4B).

Dans la littérature, la charge cérébrale amyloïde n'apparaît pas corrélée avec l'altération cognitive. [21]

L'hypothèse avancée est que le dépôt de plaques serait un phénomène survenant bien avant les tout premiers symptômes [28], et qu'au commencement de ceux ci, voire dès la phase infra-clinique, le dépôt atteindrait un plateau.

III. HYPOTHESE DE LA CASCADE AMYLOÏDE (Figure 7)

- En 1992, Hardy et Higgins ont posé l'hypothèse de la cascade amyloïde, depuis largement reprise dans la littérature.

Ce modèle considère la production puis l'agrégation d'amyloïde- β comme le phénomène à l'origine des autres atteintes cérébrales qui surviennent dans la maladie d'Alzheimer[32].

Les pathologies associées à la protéine tau (tauopathies), sont alors considérées comme pouvant être un des processus en aval de cette cascade amyloïde. Cette hypothèse, jusqu'à présent dominante, est cependant contestée, notamment sur la base d'études anatomopathologiques mettant en évidence la précocité de dépôts localisés des DNF et de la protéine tau anormalement phosphorylée [29,31].

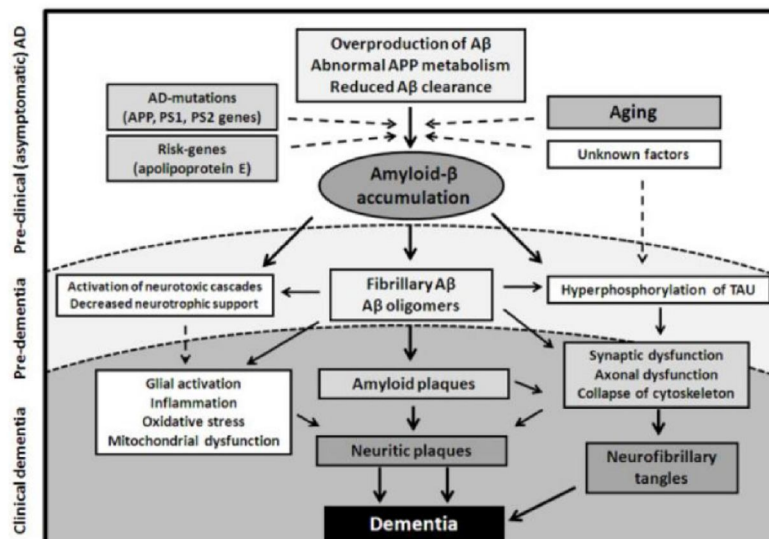


Figure 10 Illustration de la cascade amyloïde [32]

Diagnostic positif



LES ASPECTS CLINIQUES

Ce sont les troubles de mémoire qui sont le plus souvent révélateurs de la maladie d'Alzheimer.

Ces troubles peuvent être méconnus ou sous-estimés par l'entourage, en raison parfois d'une compensation des déficits par le patient encore capable de mettre en place des stratégies pour pallier ses difficultés. La maladie débute ainsi par une atteinte de la mémoire épisodique, résultant d'une incapacité à enregistrer, à fixer des informations nouvelles de nature autobiographique. Les oublis deviennent de plus en plus fréquents. Par la suite apparaissent une désorientation temporelle et spatiale, un manque de mots, des troubles de l'attention et des difficultés à gérer ou à planifier les tâches complexes de la vie quotidienne. Les capacités conceptuelles ou de jugement sont progressivement altérées. Le patient devient plus dépendant de son entourage, qui prend conscience de ses difficultés [21].

I. MANIFESTATIONS COGNITIVES DE LA MALADIE

D'ALZHEIMER :

Les signes de la maladie s'installent progressivement et se caractérisent avant tout par des signes de détérioration cognitive qui suivent la progression des lésions histologiques. Les difficultés de mémorisation des faits récents, reflétant l'atteinte des formations hippocampiques, initient la maladie [35].

Ils s'accompagnent secondairement d'une atteinte des fonctions instrumentales: apraxie, agnosie et aphasie, reflétant alors la diffusion des lésions au néocortex associatif [36].

La chronologie de l'installation des symptômes cognitifs est donc déterminante dans la discussion diagnostique [37].

1 Troubles mnésiques :

Les troubles de mémoire sont constants au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer et constituent dans la plupart des cas les premiers symptômes de la maladie, qu'il s'agisse des formes préséniles ou séniles.

Les performances mnésiques de ces malades diffèrent quantitativement et qualitativement de celles des sujets normaux ou atteints de troubles mnésiques sans démence [38].

Excepté la mémoire immédiate, liée à la vigilance et longtemps intacte, les deux types de mémoire, à court et long termes, sont affectés dans l'Alzheimer. Le défaut de mémoire à court terme ou mémoire de travail résulterait d'une diminution globale des capacités de traitement de l'information. La mémoire à

long terme, qui concerne les souvenirs directement accessibles à la conscience, qui code des événements vécus dans le temps et dans l'espace, est très déficitaire. Les tests de mémoire verbale montrent que l'effet de primauté (qui reflète la mémoire à long terme) est précocement altéré, alors que l'effet de récence (qui reflète la mémoire à court terme) reste plus longtemps conservé.

L'atteinte de la mémoire sémantique est plus tardive que celle de la mémoire épisodique, révélant une dégradation hiérarchisée avec déficit des tâches de connaissance générale, déficit aux épreuves d'appariement et troubles du langage oral et écrit [39,40 ,41].

Cette atteinte mnésique épisodique et sémantique se reflète dans les troubles de mémoire autobiographique.

La mémoire implicite, procédurale, serait moins touchée que la mémoire explicite, déclarative, comme en témoigne la possibilité qu'ont les malades à réaliser et mémoriser des apprentissages et programmes moteurs dans des conditions semblables aux sujets contrôles jusqu'à un stade avancé de la maladie [42].

En fonction des différents stades évolutifs de la maladie, on a pu proposer un profil hiérarchisé des déficits mnésiques touchant successivement mémoire épisodique, mémoire de travail, mémoire sémantique et mémoire procédurale [43,44].

Le déficit de la mémoire observé dans la maladie d'Alzheimer débutante est principalement dû à un trouble de la consolidation de la trace mnésique.

Il se distingue d'une part du trouble de l'encodage par défaut d'enregistrement des informations lié à un trouble attentionnel et, d'autre part, du trouble du rappel par défaut de stratégies de récupération des informations pourtant correctement stockées.

Il a été ainsi possible de définir le profil des troubles de mémoire de la Maladie d'Alzheimer : [45,46]

- Effondrement des performances en rappel libre ;
- Performance affaiblie en rappel total (libre + indicé) ;
- Nombre important d'intrusions en rappel indicé (la réponse fournie n'appartient pas à la liste apprise) ;
- Présence de fausses reconnaissances (reconnaît un item qu'il croit avoir appris alors qu'il n'appartenait pas à la liste fournie).

Cette configuration décrite sous le nom de « syndrome amnésique hippocampique » diffère de celle observée lors du vieillissement normal ou dans les troubles fonctionnels, pour lesquels le rappel libre est nettement moins affaibli et le rappel total est normal ou quasi normal.

En revanche, ce profil est similaire à celui observé dans les cas de maladie d'Alzheimer au stade de démence. Pour ces raisons, il est possible d'identifier la maladie sur la base d'un examen neuropsychologique.

Le test des cinq mots, rapide à faire passer et réalisable aisément en consultation ou au lit du patient permet de tester les capacités de mémorisation et de repérer la présence d'une amnésie de type hippocampique (Tableau I). [47, 48]

Tableau I test des cinq mots utilisé pour apprécier le trouble de mémoire [47]

Liste de mots :

- limonade ;
- passoire ;
- camion ;
- musée ;
- sauterelle.

Consignes :

1. Montrer la liste : « lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de les retenir, je vous les redemanderai tout à l'heure. ».
2. Interroger le patient : « Pouvez-vous me dire, tout en regardant la liste, quel est le nom de la boisson, de l'ustensile de cuisine, du véhicule, du bâtiment, de l'insecte ? ».
3. Retourner la liste et interroger à nouveau le patient : « Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de dire ? »
4. Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, demander :
« Quel était le nom de..... ? » (en fournissant l'indice correspondant).
→Compter le nombre de réponses correctes = score d'apprentissage (maximum = 5)
5. Si score < 5 : remontrer la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés puis retourner la liste et redemander au patient les mots non rappelés en réponse à l'indice. Le but est de s'assurer que la patient a bien enregistré les mots.
6. Poursuivre la consultation médicale ou faire d'autres tests pour détourner l'attention pendant 3 à 5 minutes.
7. Interroger de nouveau le patient : « Pouvez-vous me redonner les 5 mots ? »
Puis, pour les mots non rappelés, demander : « Quel était le nom de ... ? » (en fournissant l'indice correspondant).
→Compter le nombre de bonnes réponses = score de mémoire (maximum = 5).
Score global = score d'apprentissage + score de mémoire = **normalement à 10**

2. Troubles du langage oral et écrit :

Signalés dès la description princeps d'Alzheimer, les troubles du langage touchent environ un tiers des cas au début, et la quasi-totalité des malades au stade de démence sévère, leur fréquence et leur sévérité s'accroissant avec l'évolution [49].

Dans la maladie d'Alzheimer, le langage spontané reste longtemps fluent, sans erreur phonologique ou syntaxique majeure, mais devient moins informatif par appauvrissement sémantique avec paraphasies, puis jargon.

Plusieurs auteurs ont insisté sur l'anomie (difficulté à nommer les objets présentés visuellement), indépendamment des capacités de reconnaissance visuelle, rapportée à une perte d'accès à la mémoire lexicale et/ou à une erreur de discrimination sémantique [50].

En situation de test, la réduction de la fluence verbale contraste avec la relative aisance du langage spontané. L'étude du discours narratif (description d'une image complexe, d'une situation imagée) révèle sa détérioration au cours de l'évolution.

La répétition est longtemps préservée pour les mots et les phrases simples, alors qu'elle s'altère progressivement pour les phrases complexes.

La compréhension auditivo-verbale et visuelle élémentaire et la lecture de mots à voix haute restent longtemps possibles, alors que les stades plus complexes de traitement de l'information sont partiellement altérés et évoluent parallèlement aux tests de détérioration [51].

Les troubles de l'écriture s'observent spontanément chez la plupart des malades, ils peuvent être précoces. Les caractéristiques de l'agraphie associent à des degrés divers des agraphies aphasiques avec substitutions, une dysorthographe, des erreurs grammaticales, des perturbations spatiales du graphisme ou encore une réduction du discours narratif .

L'agraphie, où les perturbations lexico-sémantiques précèdent l'atteinte phonologique et syntaxique, est corrélée à la sévérité du syndrome démentiel. De plus, les différents aspects des troubles linguistiques (dénomination, compréhension, expression orale et écrite) sont corrélés entre eux [49].

D'une façon générale, les troubles du langage évoluent parallèlement aux autres déficits neuropsychologiques [51-3].

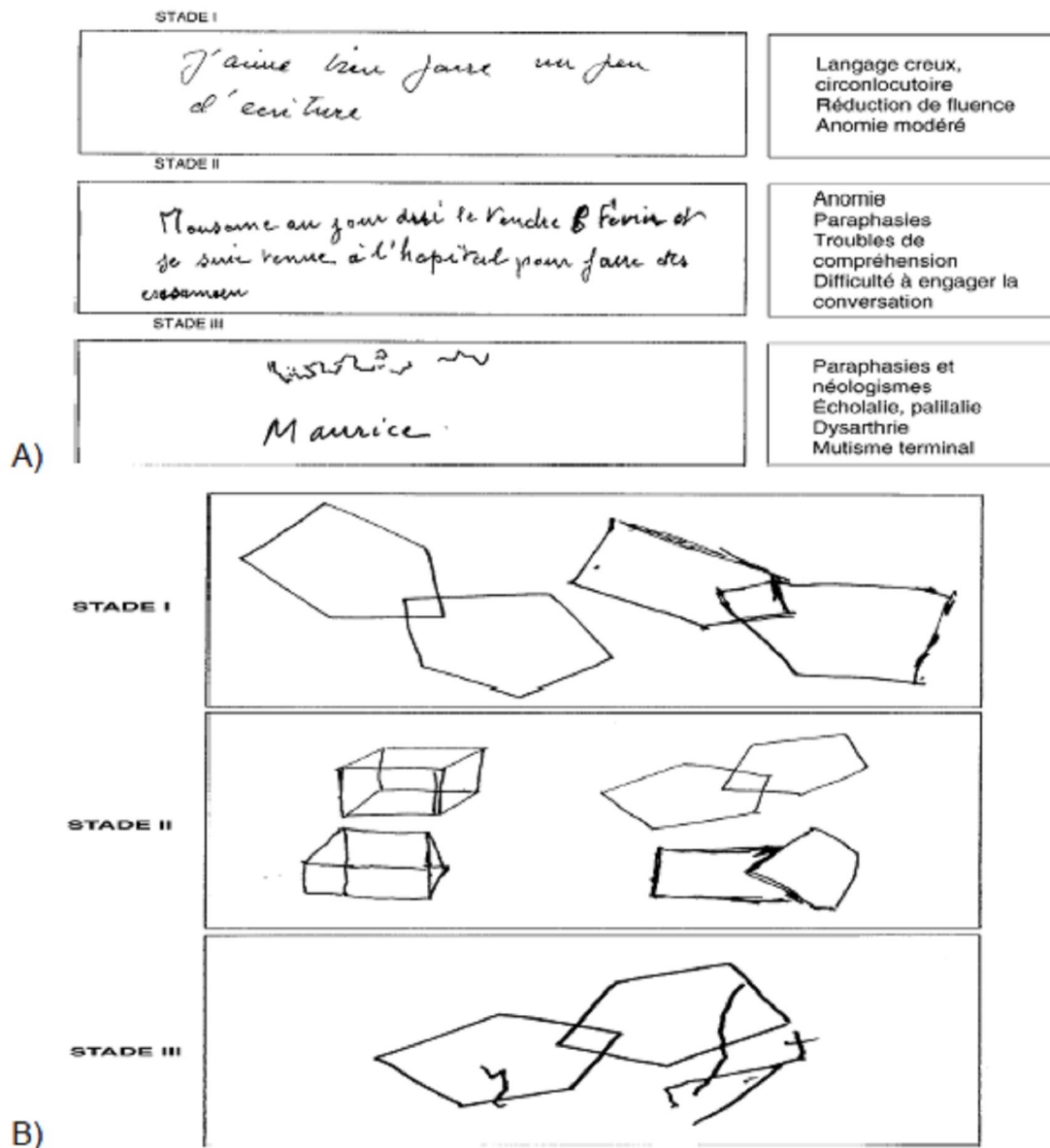


Figure 11 : Caractéristiques de l'aphasie, de l'agraphie et de l'apraxie constructive à trois stades évolutifs différents de la maladie d'Alzheimer [51].

A. Caractéristiques de l'aphasie et de l'agraphie.

B. Caractéristiques de l'apraxie constructive.

3 Manifestations apraxiques

Les manifestations apraxiques peuvent toucher à des degrés divers l'ensemble des fonctions qui constituent l'organisation gestuelle.

L'apraxie constructive est probablement l'une des manifestations les plus constantes de ce domaine, souvent précoce. Elle s'objective par l'écriture et des épreuves de dessin plus ou moins complexes. Les anomalies le plus fréquemment rencontrées sont le défaut d'organisation spatiale, la négligence d'une partie de l'espace, les simplifications et la perte de perspective [54].

La fréquence des apraxies idéatoire et idéomotrice varie en fonction des formes cliniques et du stade évolutif [53,55, 56].

Les autres formes d'apraxie ont été moins étudiées :

- L'apraxie réflexive serait particulièrement précoce,
- L'apraxie bucco-linguale peut être associée à certaines formes aphasiques, l'apraxie de l'habillage n'est pas rare à un stade évolué de la démence [57].

Ces apraxies reflètent un dysfonctionnement hémisphérique partiellement latéralisé qui rend compte des corrélations entre apraxie constructive et désorientation spatiale au niveau l'hémisphère droit, toutefois, les corrélations anatomiques sont encore insuffisamment établies.

4 Manifestations agnosiques

La fréquence de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer a été confirmée dans des études spécifiques et sa signification a été rapportée par certains à la prédominance des dysfonctionnements frontaux [58].

Les troubles de reconnaissance visuelle pour les images complexes, les visages, les objets ainsi que des cas de négligence visuo-spatiale ont été signalés à un stade précoce de la maladie et peuvent représenter la sémiologie dominante pendant plusieurs années [59, 60].

5 Troubles des fonctions exécutives

Définis par une perte de l'initiative, des capacités de jugement et de raisonnement, des fonctions de planification et de régulation des tâches.

Les troubles des fonctions exécutives caractérisent la démence mais ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer.

Cliniquement, une évaluation succincte fait appel aux capacités d'abstraction du malade dans les épreuves de définition ou de catégorisation de mots, et consiste à lui permettre de pouvoir réaliser des tâches où interviennent attention, catégorisation et programmation.

Ces troubles sont évalués au mieux par des échelles standardisées comme la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), indépendants des lésions oculaires dues au vieillissement [21].

6 Désorientation temporospatiale

La désorientation temporospatiale est précoce.

La désorientation temporelle peut précéder la désorientation spatiale.

Celle-ci entraîne des « pseudo-fugues », le patient se perd et erre dans les lieux non familiers, puis dans son quartier, et finalement dans son propre domicile. [61]

7 Degré de sévérité de la démence

Le mini mental test (MMSE), qui évalue l'efficiences cognitive globale, permet d'apprécier le niveau de sévérité de la démence (Figure 9) et de repérer aisément un désordre cognitif.

Ce n'est ni un test diagnostique spécifique, ni un test de dépistage facile et rapide à réaliser au lit du patient, il fournit un score sur 30 points.

Le score que l'on retient habituellement comme pathologique est inférieur à 24. Cependant, un score supérieur à 24 n'élimine pas une démence (surtout chez les sujets ayant un niveau socioculturel élevé), et un score inférieur à 24 peut s'observer dans des états confusionnels isolés .

Enfin le score MMS (Mini Mental Score) permet un suivi évolutif cognitif global. Les suivis de cohorte de patients montrent une perte de deux à quatre points annuels. [61]

Je vais vous 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.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? : _____
Si la réponse est incorrecte, ou incomplète, posez les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant :

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| 1. En quelle année sommes-nous ? | ☐ 0 ou 1 |
| 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 ? | ☐ 0 ou 1 |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | ☐ |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | ☐ |
| 9. Dans quelle province est situé ce département ? | ☐ |
| 10. À quel étage sommes-nous ici ? | ☐ |

Apprentissage

Je vais vous dire 3 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 | ou | citron | ou | feuille | ☐ 0 ou 1 |
| 12. Fleur | | clé | | tulipe | ☐ |
| 13. Porte | | ballon | | canard | ☐ |

Répétez les trois mots

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|---------------------------------|
| 14. 93 | ☐ 0 ou 1 |
| 15. 86 | ☐ |
| 16. 79 | ☐ |
| 17. 72 | ☐ |
| 18. 65 | ☐ |

Pour tous les sujets, demander : «voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers» : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Répétez les trois mots

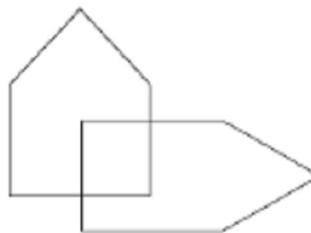
- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|---------|---------------------------------|
| 19. Cigare | | citron | | feuille | ☐ 0 ou 1 |
| 20. Fleur | ou | clé | ou | tulipe | ☐ |
| 21. Porte | | ballon | | canard | ☐ |

Langage

- | | |
|---|---------------------------------|
| 22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? | ☐ 0 ou 1 |
| 23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ? | ☐ |
| 24. Écoutez 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 : «Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez une 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. | ☐ |

Praxie constructive

- | | |
|--|---------------------------------|
| 30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : «Voulez-vous recopier ce dessin ?» | ☐ 0 ou 1 |
|--|---------------------------------|



SCORE TOTAL (0 à 30) : _____

Figure 12 : Mini mental test : examination version greco [61]

MINIMENTAL STATE		الفحص الذهني المختصر	
Folstein et al, 1975		Version arabe El Alaoui faris et al, 2002	
الفحص		تعليمات الفحص والترقيم	
التوجه		التوجه	
• "غادي نطرح عليك بعض الأسئلة باش نختابر الذاكرة ديالك. بعض الأسئلة سهلة وبعضها صعبة شوية. حاول تجاوب عليها مزين". - تقدر تقول لك التاريخ ديال اليوم ؟ • إذا كان الجواب خاطئا أو غير تام نطرح الأسئلة الآتية : ☐ 1- شمن عام احنا ؟ ☐ 2- شمن فصل ؟ ☐ 3- شمن شهر ؟ ☐ 4- شمال اليوم فم الشهر ؟ ☐ 5- سمية اليوم ؟ • "ديا غادي نطرح عليك شي أسئلة عندها علاقة بالبالصة اللي حنا فيها". 6- سمية السيطار اللج احنا فيه ؟ 7- فينا مدينة كايين ؟ 8- اشمن طبقة ؟ 9- اسمية الزنقة (الشارع) فين كنتسكن ؟ 10- اسمية الصخر ؟		- لا تقبل إلا الإجابة الصحيحة بالنسبة لكم الأسئلة الآتية ومع ذلك نسمح للمريض بتصحيح الجواب الخاص بنسول السنة أو الطابق قاتلين : "واش انت مأكدا" - إذا أجري الفحص في العيادة نطلب اسم الطبيب (وذلك بالسمية للسؤال السادس). - نمنح نقطة واحدة لكل جواب صحيح. إذا لم يجيب المريض أو كان للجواب خاطئا نعطى صفر نقطة. - نمنح 10 نون للإجابة عن كل سؤال.	
التعلم		التعلم	
• "عادي نقول لك 3 ديال الكلمات، معاودهم هورايا وحاول تغفل عليهم لأنك غادي نطلب منك تقولهم لحد من بعد". المجموعة 1 11- شجرة ☐ المجموعة 2 كرة ☐ المجموعة 3 كرسي ☐ 12- باب ☐ فأس ☐ وردة ☐ 13- خاتم ☐ عنب ☐ فط ☐ • استطاع أن يعيد الكلمات الثلاث في المحاولة		- نذكر الكلمات الثلاث بوضوح : كل كلمة في ثانية. - نمنح 20 ثانية للإجابة. - نحسب نقطة واحدة لكل كلمة أعيدت صحيحة في المحاولة الأولى. - إذا لم يستطع المريض إعادة جميع الكلمات في المحاولة الأولى نستمر في تكرار المحاولة حتى يتمكن من ذلك. لا نستطيع تقييم التذكر إذا لم يوفق المريض في إعادة جميع الكلمات. - نتوقف بعد 6 محاولات. - نستعمل المجموعة الأولى من الكلمات في أول اختبار يخضع له المريض ونحتفظ بالمجموعة الثانية والثالثة عند إعادة الاختبار مرة أخرى.	
الانتباه والحساب		الانتباه والحساب	
• "غادي تبدا تحسب من 100 وتنقص 7 ف كل مرة، استمر حتى تقول لك احبس". 93-14 ☐ 86-15 ☐ 79-16 ☐ 72-17 ☐ 65-18 ☐		- يمكن أن تساعد المريض قائلين: "100-7 شحل كساري...كم". - نتوقف بعد 5 عمليات طرح ونمنح نقطة واحدة لكل عملية صحيحة أي كلما طرح المريض 7 من العدد المبدأ كرقما كان واعطي الجواب الصحيح مثلا : 100-7=92 نمنح 0 نقطة ؛ 92-7=85 نمنح نقطة واحدة. - إذا سال المريض خلال الاختبار كم يجب أن يطرح، لا يسمح بإعادة التعليمه نقول فقط : "كمل بحال اللي نرتي من قبل". - إذا لم يتمكن المريض من إنجاز الخمس عمليات، يجب أن نطلب منه أن يتهجي كلمة مفتاح بالمقلوب. - تقدر تقول لي بالمقلوب الحروف اللي كتكون ف كلمة مفتاح، بد بالحرف الأخير". (إذا تعرض المريض لصعوبات كبيرة في الانتباه والحساب، يجب أن نطلب منه أن يتهجي كلمة مفتاح مبتدئا بأول حرف قيل أن نطلب منه أن يتهجها بالمقلوب حتى يكون ولنا أكثر". - بالنسبة لهذا الاختبار نحسب عدد الحروف التي تهجها المريض	

Figure 13 : Mini mental test : examination version arabe [61]

الفحص		تعليمات الفحص والتقييم												
التذكير * تقدر تقول لي هاتوك الكلمات اللي طلبت منك تعمل عليهم؟ <table border="1"> <tr> <th>المجموعة 1</th> <th>المجموعة 2</th> <th>المجموعة 3</th> </tr> <tr> <td>19- شجرة ☐</td> <td>كرة ☐</td> <td>كرمي ☐</td> </tr> <tr> <td>20- باب ☐</td> <td>فأس ☐</td> <td>وردة ☐</td> </tr> <tr> <td>21- خاتم ☐</td> <td>عشب ☐</td> <td>قنط ☐</td> </tr> </table>		المجموعة 1	المجموعة 2	المجموعة 3	19- شجرة ☐	كرة ☐	كرمي ☐	20- باب ☐	فأس ☐	وردة ☐	21- خاتم ☐	عشب ☐	قنط ☐	التذكير - تمنح 10 ثوان للإجابة. - تمنح نقطة واحدة لكل جواب صحيح. - لا نسمح بأي تساهل لأنه من المفروض أن يكون المريض قد تعرف جيدا على الكلمات خلال اختبار التعلم.
المجموعة 1	المجموعة 2	المجموعة 3												
19- شجرة ☐	كرة ☐	كرمي ☐												
20- باب ☐	فأس ☐	وردة ☐												
21- خاتم ☐	عشب ☐	قنط ☐												
اللغة 22- تقدم قلما قاتلين ☐ * أسمية هاددا * 23- تقدم ساعة قاتلين ☐ * أسمية هاددا * 24- اسمع مزيان وعارود مورابا ☐ * ما فيها لا ولا حنك * 25- نضع ورقة على المكتب، نريها للمريض ونقول له : "سمع مزيان ودير اللي غادي نطلب منك" ☐ 26- "خذ الورقة بيدك اليمنى" ☐ 27- "اطوها على الأوص" ☐ 28- نقدم للمريض ورقة كتب عليها بأحرف بارزة : "أفمض عينييك" ونقول : "دير ديك الشج اللج مكتوب ف الورقة" ☐ 29- نقدم للمريض ورقة وقلما قاتلين : * ككتب ليج جهلة مفيدة *		اللغة - نحسب نقطة واحدة لكل جواب صحيح وتمنح 10 ثوان لكل إجابة. * يجب أن يتم فهم مصاص وساعة. الأجابة المطلوبة هي : قلما-معاية. * يجب أن نقول الجملة بصوت مرتفع وبوضوح أمام المريض، ولا نحسب نقطة واحدة إلا إذا كانت الإعادة سليمة وكاملة. * نحسب نقطة واحدة لكل جواب صحيح. إذا توقف المريض وسأل ماذا يجب أن يفعل، لا نعيد التلميح بل نقول : دير ذلك الشيء اللي طلبت منك. * تمنح نقطة واحدة إذا أعرض المريض عنييه. * نحسب نقطة واحدة إذا كانت الجملة مفيدة ولا نأخذ أخطاء الإملاء والتعبير بعين الاعتبار. تمنح 30 ثانية للإجابة.												
النسخ 30- نقدم للمريض الورقة التي تحتوي على الرسم : ☐ "حاول ترسم بحال هاددا الرسم".		النسخ  - تمنح نقطة واحدة إذا كانت كل الزوايا واضحة وتقاطع الشكلان على جهتين مختلفتين. نسمح للمريض بعدة محاولات ونمنحه دقيقة واحدة.												
الحاصل النهائي / 30														

Figure 13 bis : Mini mental test : examination version arabe (suite) [61]

II. TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX :

1 Caractéristiques générales :

Les Symptômes NeuroPsychiatriques (SNP) sont observés chez plus de 60 % des patients déments et sont corrélés aux stades de sévérité de la démence [62,63].

Les SNP (Symptômes NeuroPsychiatriques) favorisent l'apparition de stress et de dépression chez les accompagnants du patient [63, 64]. Ils peuvent rendre difficile le maintien des aides à domicile, ils allongent les durées d'hospitalisation et sont une des causes de la mise en place en institution. [63,65]. Environ 30 % du coût médicosocial de la maladie est attribué aux SNP [66].

Les SNP (Symptômes NeuroPsychiatriques) sont évalués par l'échelle de NPI (Neuro Psychiatric Inventory) qui repose sur une approche multidimensionnelle. L'intensité et la fréquence des SNP (Symptômes NeuroPsychiatriques) augmentent avec l'évolution de la Maladie d'Alzheimer, parallèlement à l'aggravation du déficit cognitif [67].

Contrairement au déclin cognitif, l'évolution des Signes Neuro Psychiatriques est moins stéréotypée et plus fluctuante.

2. Troubles de l'humeur : anxiété et dépression

L'anxiété et la dépression sont très fréquentes dès les stades débutants de la maladie et peuvent s'observer à tout moment pendant l'évolution.

La dépression majeure reste cependant plus rare, mais quand elle est présente, elle semble plus persistante que la dépression mineure.

L'entourage familial a tendance à surestimer les signes dépressifs, attribuant les symptômes propres de la maladie à des signes de dépression.

Dans la maladie d'Alzheimer, **la dépression** se manifeste par un ou plusieurs des signes suivants : une tristesse de l'humeur, un retrait social avec isolement, une diminution de l'appétit, des troubles du sommeil, des modifications psychomotrices (agitation ou inertie), une irritabilité et une impulsivité, une sensation de fatigue généralisée et de perte d'énergie, un sentiment d'impuissance et de fragilité, un pessimisme, un sentiment de culpabilité, des idées de mort et de suicide [67].

3. Apathie

L'apathie est le Signe Neuro Psychiatrique le plus fréquemment observé. L'apathie se caractérise par une perte d'intérêt pour les activités habituelles et les relations sociales et familiales, une perte de la motivation nécessaire pour initier une action, et un désengagement émotionnel et affectif [67].

Elle se distingue de la dépression par l'absence de ressenti douloureux, de pessimisme ou de tristesse de l'humeur.

L'apathie n'est donc pas nécessairement le signe d'une dépression. Même si elle peut survenir à des stades précoces de la maladie, elle augmente avec la sévérité de la Maladie d'Alzheimer.

Sur un plan neurofonctionnel, elle est associée à un hypométabolisme et/ou une hypoperfusion des régions frontales médianes et du cingulum antérieur. [120]

4. Troubles d'allure psychotique : hallucinations, délires, agitation, agressivité

Les Symptômes Neuro Psychiatriques **d'allure psychotique** apparaissent dans les stades avancés de la maladie d'Alzheimer et sont corrélés à l'importance du déficit cognitif. [62, 67, 68]

Ils doivent faire remettre en cause le diagnostic de maladie d'Alzheimer s'ils surviennent à des stades débutants et précoces.

Dans l'évolution de l'Alzheimer , l'agitation et/ou l'agressivité sont observées chez plus de 70 % des patients et peuvent se manifester par des attitudes physiques opposantes, menaçantes, violentes ou des cris et des injures[62, 67].

Les **délires** et **hallucinations** sont attribués à l'Alzheimer s'ils apparaissent à un stade avancé de la démence et s'ils ne peuvent être attribués à une cause psychiatrique antérieure, à une comorbidité ou à une iatrogénie.

Leur prévalence combinée est de 40 à 65 %[67].

Les idées délirantes se manifestent par des fausses croyances en particulier de vols et d'infidélité, des fausses reconnaissances ou de non-reconnaissance d'un proche.

Les patients peuvent ne plus reconnaître leur propre domicile, demandant avec conviction à rentrer chez eux.

Parfois, la conviction délirante se construit autour d'une dyschronologie des souvenirs secondaires à l'amnésie sévère. Des thématiques persécutives et paranoïaques sont possibles.

Les hallucinations, lorsqu'elles surviennent, sont plus souvent à modalité visuelle, parfois d'aspect effrayant. Elles surviennent dans les stades sévères et sont souvent associées à la survenue d'un syndrome extrapyramidal tardif. Elles sont favorisées par l'existence de troubles de l'acuité visuelle.

5. Syndrome frontal comportemental : désinhibition et euphorie

Les signes frontaux comportementaux sont plus rares dans la maladie d'Alzheimer.

A un stade précoce et débutant, ils orientent plutôt vers un diagnostic de démence fronto-temporale.

Les états maniaques sont exceptionnels (moins de 5 %) alors que l'euphorie est relativement plus fréquente (10 %). [62]

Lorsqu'ils sont présents, ils sont associés à une perturbation des fonctions cognitives exécutives et à un hypométabolisme frontal. [67]

La désinhibition peut survenir à un stade déjà avancé de la maladie, avec des propos grossiers, une attitude inconvenante, une brusquerie inadaptée. Les excès de familiarité et de confiance sont fréquents.

Plus rarement, on peut observer un comportement de séduction excessif et inadapté du patient.

6. Autres troubles psycho-comportementaux :

Les troubles de la sexualité sont fréquents. Chez 70 % des patients, on constate une réduction de la sexualité avec indifférence.

Les troubles du sommeil peuvent gêner le maintien à domicile du patient lorsqu'il s'agit d'inversion du rythme veille-sommeil qui intéresse environ 15 % des patients.

Plus souvent, les patients et leur entourage signalent une somnolence accrue dans l'après-midi et une augmentation du temps du sommeil pendant la sieste. Les troubles du comportement alimentaire sont habituels dans les stades sévères de la maladie avec anorexie, perte de poids et dénutrition. Plus rarement, une boulimie peut s'observer. Les comportements stéréotypés et répétitifs de rangement par exemple sont fréquents, et peuvent fatiguer l'entourage. Les comportements moteurs aberrants incluent les déambulations sans but et les agitations psychomotrices. Ils surviennent dans les stades déjà avancés de la maladie. Le risque est que le patient se mette involontairement en danger [62,67].

III. TROUBLES NEUROLOGIQUES :

Plusieurs études standardisées et prospectives, portant soit sur des malades relativement jeunes et modérément déments, soit sur des sujets âgés à un stade plus avancé de la maladie, ont précisé la sémiologie neurologique de l'Alzheimer [69-72].

1. Troubles de la marche :

Les troubles de la marche ne font pas partie de la sémiologie de la MA au début, même dans les formes séniles, mais la fréquence de ces troubles atteint 30 à 50 % des cas après plusieurs années d'évolution, quel que soit l'âge. Il est vraisemblable que ces troubles correspondent à une apraxie de la marche [69].

2. Signes extrapyramidaux :

La classique triade parkinsonienne akinésie-rigidité-tremblement n'a été observée que dans de rares cas. Ceci n'exclut pas que ces malades aient des lésions anatomiques des noyaux gris, proches de celles observées dans la maladie de Parkinson. La rigidité constitue le signe le plus fréquent et est particulièrement fréquente dans les formes évoluées de la maladie où elle s'associe significativement aux troubles de la marche .

Le tremblement d'attitude n'est pas rare, contrairement au tremblement de repos typiquement parkinsonien. Les dyskinésies bucco-linguo-faciales paraissent plus fréquentes dans les formes sévèrement évoluées de la maladie, de même que les réflexes de grasping ou de préhension et de la moue, classiquement associés à une souffrance frontale [69].

3. Myoclonies et épilepsie :

La fréquence des myoclonies est faible dans l'Alzheimer, inférieure à 10 % [69, 71, 72].

Leur survenue précoce pourrait avoir une valeur pronostique péjorative. Des crises d'épilepsie s'observeraient dans 10 à 30 % des cas, à un stade évolutif avancé de la maladie [74].

4. Déficits sensoriels :

Les troubles visuels de l'Alzheimer sont, nous l'avons vu, d'origine centrale car la dégénérescence du nerf optique semble particulièrement tardive. L'handicap auditif, lorsqu'il existe, pourrait contribuer à aggraver l'évolutivité du déclin intellectuel dans la maladie d'Alzheimer [73]. La perception olfactive est sévèrement altérée, en liaison avec les lésions neuropathologiques qui affectent la voie olfactive.

5. Autres signes :

La rareté des signes pyramidaux et cérébelleux est en accord avec les critères diagnostiques de MA. Les anomalies du diamètre pupillaire après anticholinergiques ont peu de spécificité. [75]

PARACLINIQUE

I. BIOLOGIE :

1. Données Neurochimiques :Systèmes de neurotransmetteurs

1.1- Système cholinergique

C'est le système qui est atteint le plus précocement.

L'activité de l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine,

La choline-acétyltransférase (ChAT), est anormalement basse dans le cerveau des patients Alzheimer, surtout dans les régions affectées par la maladie comme l'hippocampe et le cortex cérébral.

L'acétylcholinestérase (AChE) dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique . Les molécules qui inactivent cette enzyme augmentent les taux d'acétylcholine, avec un effet bénéfique sur la stimulation des fonctions cognitives, voire comportementales, des patients Alzheimer. Ces molécules sont la tacrine, la rivastigmine et le donépézil, elles sont à la base des traitements symptomatiques actuels contre l'Alzheimer [76].

À noter qu'il semble exister un lien entre le métabolisme de l'APP (Amyloid Protein Precursor) et celui de l'acétylcholine, qui fonctionne dans l'un des deux sens suivants :

– la production d'A β bloque la fonction cholinergique : le peptide A β soluble semble bloquer le relargage de l'acétylcholine tandis que le peptide A β agrégé bloque le transport des lipides et le flux de choline [77] ; A β peut jouer également une action neurotoxique sur les cellules cholinergiques ;

– Inversement, la stimulation des récepteurs muscariniques M1 augmente la libération de sAPP et diminuerait la production de A β ; la partie soluble de l'APP (sAPP), libérée dans le domaine extracellulaire après coupure par l' α -sécrétase, stimule l'acétylcholine-transférase et exerce son action neurotrophique.

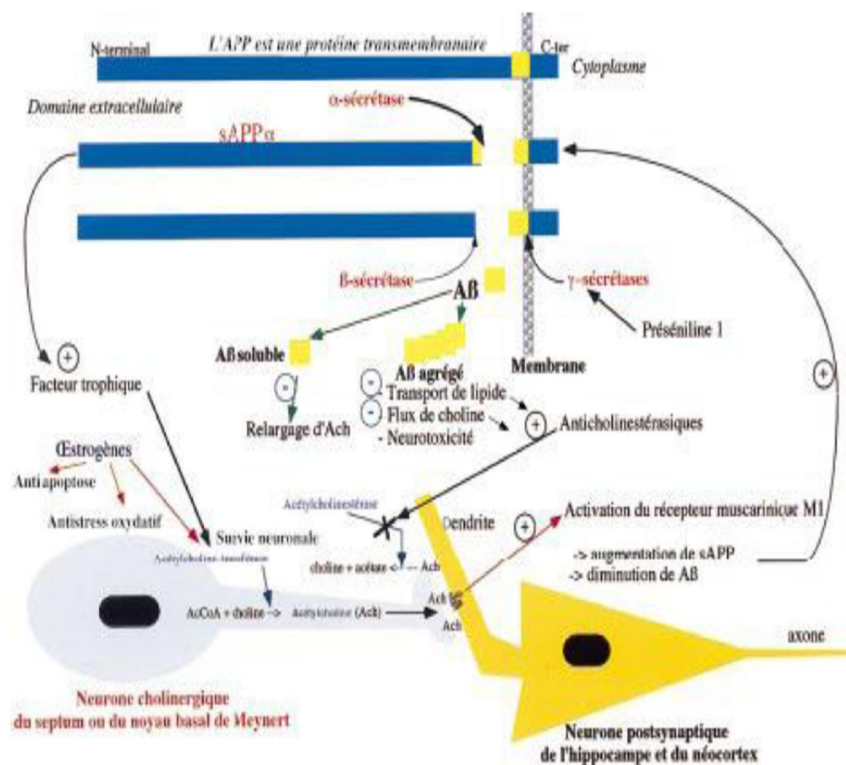


Figure 14 Relation entre le métabolisme de la protéine APP (amyloid protein precursor) et le système cholinergique [76]

1.2 Autres systèmes de neurotransmetteurs

La DNF(Dégénérescence NeuroFibrillaire) va s'étendre rapidement à de nombreuses régions corticales et sous corticales, ce qui explique que de nombreux systèmes de neurotransmetteurs soient atteints.

Ainsi, aucun système ne semble être épargné, qu'il soit glutamatergique, monoaminergique ou GABAergique.

Les neurones corticaux pyramidaux de projection (projections corticocorticales ou sous-corticales) synthétisent des aminoacides excitateurs, comme le glutamate ou l'Aspartate, qui leur servent de neurotransmetteurs. Les grandes cellules pyramidales atteintes par la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) sont glutamatergiques.

Parmi les systèmes de neurones corticaux intrinsèques, plusieurs catégories semblent être atteintes, comme les neurones synthétisant des neuropeptides tels la somatostatine .

Les neurones GABAergiques les plus atteints sont ceux qui contiennent de la somatostatine [78].

Il existe un déficit des systèmes monoaminergiques dont les corps cellulaires d'origine sont situés dans le tronc cérébral .

Ces systèmes appartiennent, comme les voies cholinergiques, à la catégorie des systèmes à projections diffuses.

En effet, ces réseaux neuronaux innervent de vastes régions du cerveau, dont le cortex et l'hippocampe. Leur atteinte semble moins constante que l'atteinte des systèmes cholinergiques, et peut être limitée aux formes à début précoce, toujours sévèrement affectées. Les taux de noradrénaline sont abaissés dans le cortex et il existe une perte neuronale variable, parfois importante dans le locus coeruleus, où sont situés les corps cellulaires d'origine des voies noradrénergiques. Cette perte neuronale a été corrélée avec l'existence clinique d'une dépression.

Au total, on observe un effondrement progressif des systèmes de neurotransmetteurs qui suit la progression du processus dégénératif. Cette progression s'effectue en fonction de la vulnérabilité de certaines populations neuronales (cortex entorhinal, hippocampe, amygdale et noyau basal de Meynert), selon des voies corticocorticales puis cortico-sous-corticales [79].

2. Examens biologiques :

Les examens biologiques complémentaires ont pour but essentiel d'éliminer les affections non dégénératives pouvant rendre compte des altérations du fonctionnement cognitif, c'est-à-dire, d'exclure les cas de « démences secondaires », parfois dites « curables ».

Ils peuvent aussi montrer des perturbations susceptibles d'aggraver le syndrome démentiel sans être suffisantes pour l'expliquer à elles seules.

- Les examens qui sont effectués dans tous les cas, en cabinet médical comme en milieu spécialisé, doivent comporter au minimum une **NFS plaquettaire**, un **Ionogramme** et un **Bilan thyroïdien**.

La majorité des auteurs proposent deux autres examens :

Le dosage des **vitamines B12** et des **folates** en plus d'un **bilan phosphocalcique**, surtout chez les sujets très âgés.

1. Les examens que l'on peut demander, si l'on a une idée précise, en fonction du contexte, et d'une manière plus systématique chez les patients les plus jeunes, sont des prélèvements pour **les sérologies syphilitiques et HIV**.
2. Dans d'autres cas, lorsqu'une pathologie systémique inflammatoire et/ou dysimmunitaire est évoquée, la réalisation d'une **ponction lombaire** pour analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est nécessaire.
3. Les techniques d'examen standard seront alors complétées par une **électrophorèse des protéines du LCR** à la recherche d'une éventuelle synthèse intrathécale. Lorsque la présentation clinique est atypique car l'évolution est soit très fluctuante, soit trop rapide, **l'EEG** est important, et ce d'autant plus qu'un certain nombre de démences s'accompagnent de crises comitiales.[21]

Tableau II Bilan minimum recommandé dans le cas d'une suspicion clinique de la Maladie d'Alzheimer [22]

Bilan minimum recommandé dans le cas d'une suspicion clinique de la maladie d'Alzheimer
- NFS plaquettaire, VS
- Ionogramme, créatinine, urée
- TSH us
- Dosage de : Vitamine B12, Folates
- Calcémie, phosphorémie, protidémie
En plus d'un bilan d'imagerie : le scanner cérébral

II. ANATOMOPATHOLOGIE

Les lésions anatomo-pathologiques ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie qui est pourtant loin d'être totalement éclaircie.

- Macroscopiquement, au stade très avancé, une atrophie cérébrale touchant toutes les zones du cerveau est observée (Figure 12).

Néanmoins, cette atrophie n'est pas spécifique d'Alzheimer et ne peut être considérée comme un critère diagnostique [84].

Si elle touche toutes les zones du cerveau, cette atrophie n'est cependant pas homogène : elle prédomine dans la région hippocampique, siège de la mémoire et de la formation des souvenirs, située dans le lobe temporal.

Au décès, le poids du lobe temporal d'un patient atteint d'Alzheimer est en moyenne diminué de 41% par rapport à une personne du même âge exempt de maladie neurologique [85].

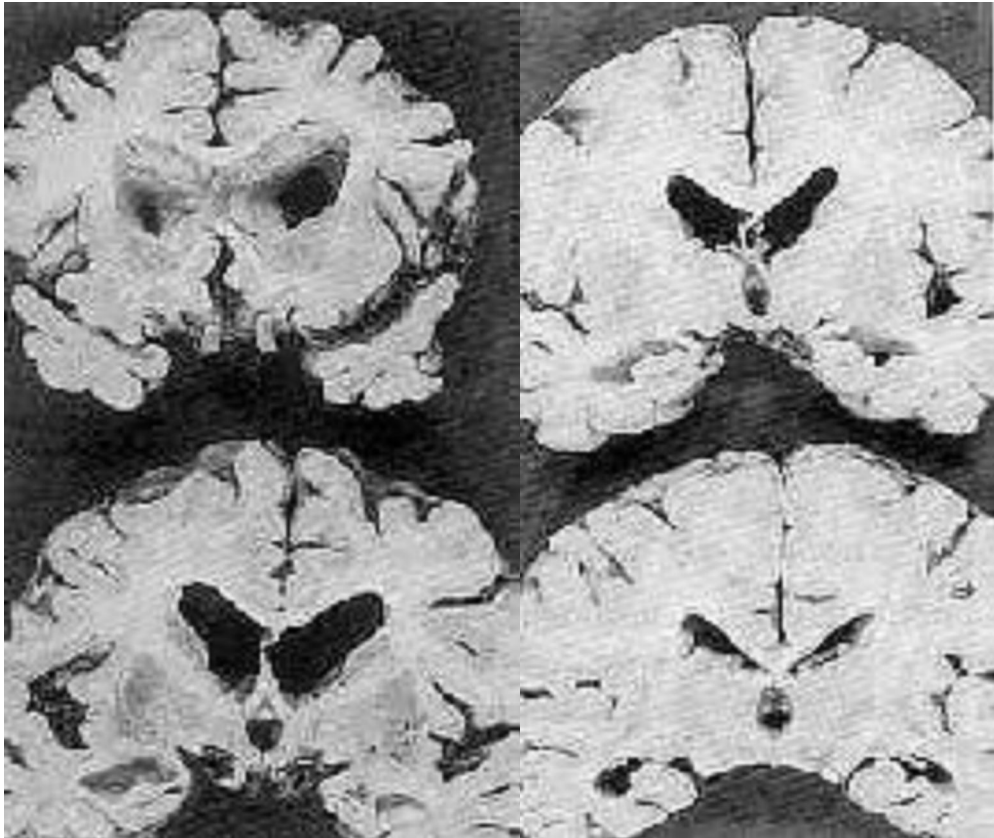


Figure 15 Comparaison d'une coupe de cerveau dans un cas de démence de type Alzheimer par rapport à un sujet sain [84]

A gauche : atrophie cérébrale particulièrement nette dans un cas de démence de type Alzheimer.

A droite : cerveau d'une personne du même âge, intellectuellement normale.

- Microscopiquement : 2 types de lésions ont été mis en évidence : les DNF et les plaques amyloïdes [86]. Ce sont ces lésions qui permettent d'affirmer le diagnostic de la maladie (Figure 16).

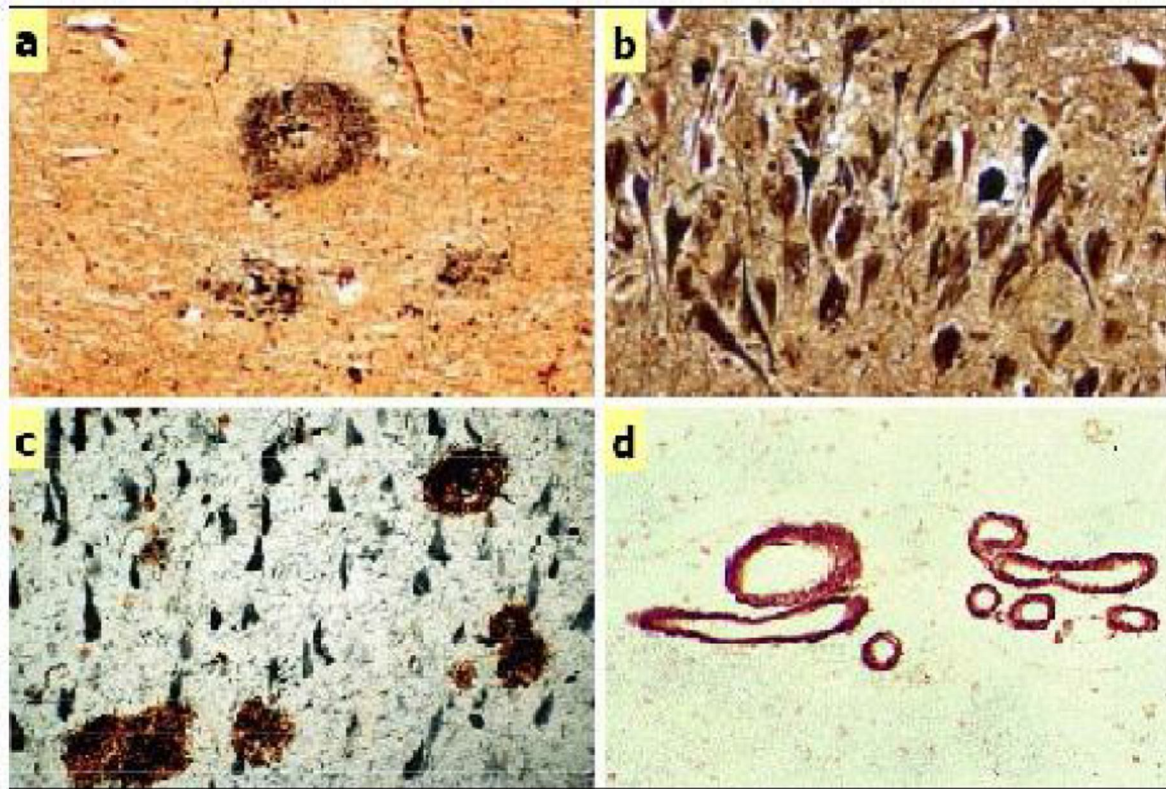


Figure 16 Lésions histologiques de la maladie d'Alzheimer [85]

Sections histologiques réalisées post-mortem à partir de cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, illustrant les lésions pathologiques caractéristiques.

a. Plaques amyloïdes ; b. Dégénérescences neurofibrillaires ; c. Plaques séniles amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires ; d. Angiopathie amyloïde cérébrale.

Les images a à c sont colorées à l'argent. d est immuno-colorée par un anticorps anti-A β .

D'ailleurs, **les plaques séniles** correspondent à l'association de ces 2 lésions (plaques amyloïdes et DNF) et apparaissent plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie [86]. Elles sont composées d'un dépôt de peptide A β au centre et d'une couronne faite de prolongements axonaux dystrophiques chargés en protéines Tau hyperphosphorylées.

Dans l'environnement proche de la plaque, se développe une réaction inflammatoire locale à bas bruit expliquant la présence constante de cellules gliales activées.

La plaque contient également du cholestérol et de l'apolipoprotéine E.

La constitution de la plaque se fait du coeur vers la périphérie : le point de départ est donc le dépôt amyloïde [89].

Si **la plaque sénile** est le marqueur histologique de l'Alzheimer, d'autres mécanismes pathologiques plus précoces sont déjà activés avant son apparition et constituent sans doute des facteurs étiologiques déterminants [87].

A côté de ces lésions spécifiques, il existe une **perte neuronale et synaptique** touchant préférentiellement les régions riches en dégénérescence neurofibrillaire [88].

La perte des connexions synaptiques se traduit par des zones de spongiose.

Associées à cette perte neuronale et cette atrophie, il existe également des perturbations de la neurotransmission et des réactions inflammatoires gliales localisées [89].

III. IMAGERIE CERVEbraLE :

L'imagerie a profondément modifié l'approche diagnostique des démences et de la MA depuis l'apparition du scanner. Ces deux dernières décennies ont vu se développer d'autres techniques d'imagerie comme l'IRM, la tomographie d'émission monophotonique (TEMP), passées dans la pratique, ou la tomographie d'émission de positons (TEP), réservée à la recherche.

Cependant, aucune de ces techniques, aussi précise et sensible soit-elle, ne peut aujourd'hui faire le diagnostic de démence ou de Maladie d'Alzheimer. [83]

1. Imagerie anatomique par scanner et IRM :

La contribution du **scanner** au diagnostic de l'Alzheimer consiste avant tout à exclure les causes curables de démence.

La comparaison de groupes de sujets contrôles et déments correctement appariés pour l'âge et le sexe révèle :

- Une atrophie par perte de substance grise corticale,
- Une dilatation ventriculaire et un volume de LCR supérieurs aux témoins.
- Ces anomalies, particulièrement la dilatation ventriculaire, sont liées à la sévérité et à l'évolutivité de la démence et non à de simples variations non spécifiques dues à l'âge. Dans certains cas, l'atrophie cérébrale peut manquer, surtout dans les formes vues précocement.

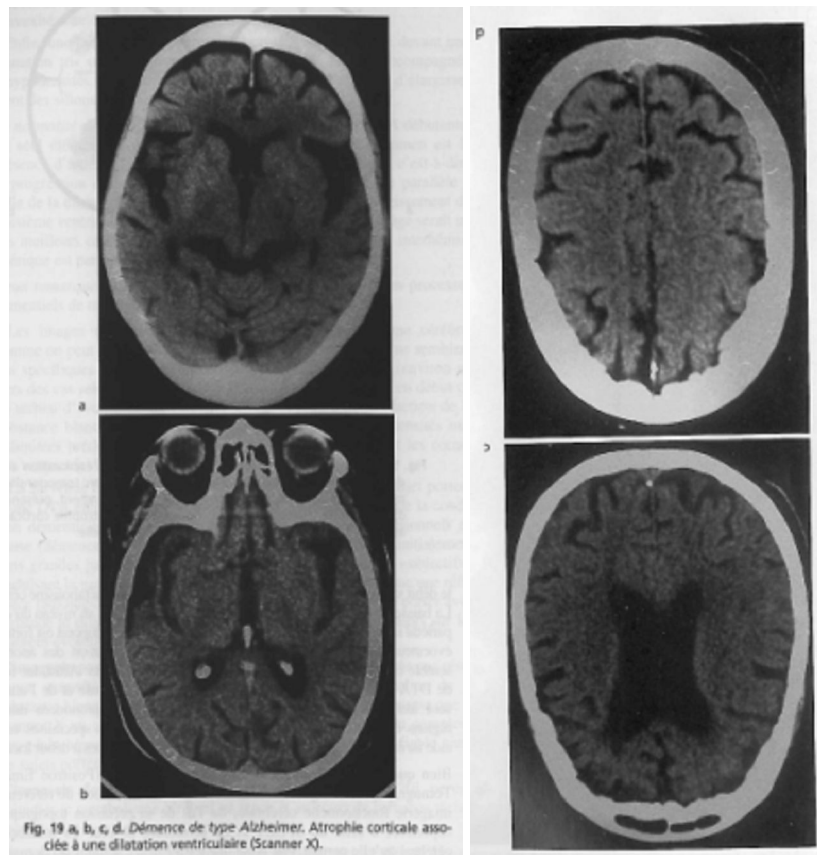


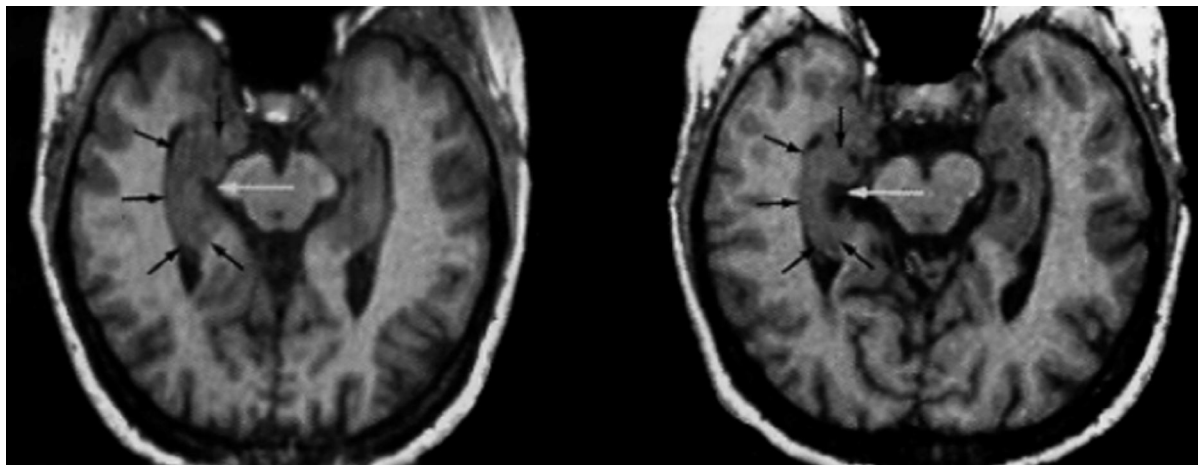
Figure 17 : Image Scannographique cérébrale montrant l'atrophie cortico-sous corticale avec diminution importante du volume temporal et dilatation ventriculaire modérée [90]

Dans d'autres, l'atrophie est asymétrique, souvent en rapport avec une sémilogie focale, aphasique ou apraxique, orientant vers des lésions prédominantes à l'un des hémisphères cérébraux.

L'existence d'une leucoaraïose (raréfaction de la substance blanche) s'observerait dans 30 à 50 % des cas de l'Alzheimer, mais sa signification reste discutée : facteurs de risque vasculaires associés ou pathologie intrinsèque ou secondaire de la substance blanche. [90]

Par définition, le scanner ne visualise pas de lésions ischémiques dans la forme «pure» de la maladie d'Alzheimer.

L'**IRM** (Imagerie par Résonnance Magnétique) définirait l'atrophie mieux que le scanner, mais elle s'avère surtout plus performante pour la distinction entre substance grise et substance blanche, pour l'identification de petites lésions de la substance blanche, ou encore pour distinguer des hypersignaux non spécifiques observés chez des sujets normaux. L'IRM peut être employée pour quantifier l'atrophie de l'hippocampe et d'autres structures du lobe temporal [91,92, 93].



Aspect normal

Déficit majeur du volume hippocampique

Figure 18 : Image d'IRM montrant une analyse axiale du volume hippocampique [91]

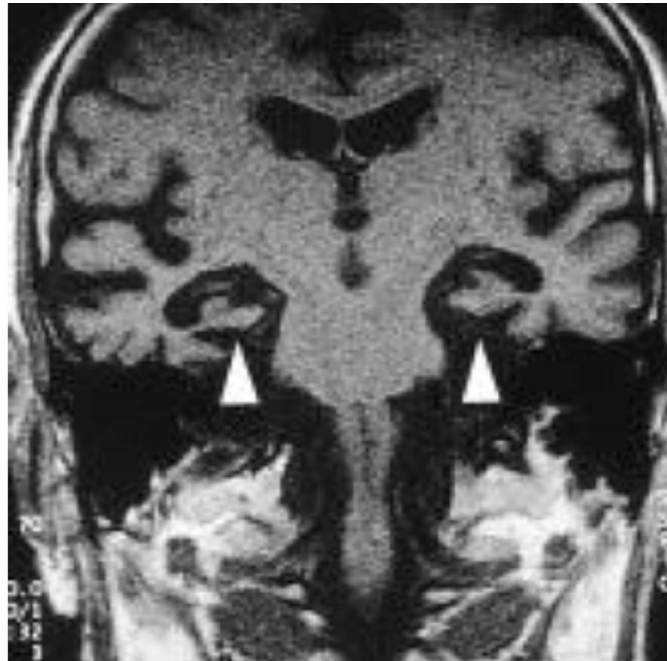


Figure 18 bis : IRM cérébrale, séquence T1, coupe coronale [91]
(Maladie d'Alzheimer avec atrophie corticale et atrophie hippocampique)

2. Imagerie fonctionnelle et métabolique ou de perfusion :

Plusieurs techniques isotopiques en Tomographie (TEP, TEMP) sont aujourd'hui disponibles pour mesurer les débits sanguins et les métabolismes globaux ou régionaux, mais leur sensibilité et leur spécificité pour le diagnostic de l'Alzheimer restent à optimiser [94].

Les études s'accordent sur la baisse du débit sanguin cérébral (DSC) et de la consommation d'oxygène et de glucose dans l'Alzheimer, indépendamment de l'atrophie, corrélée au déficit neuropsychologique.

Cette baisse du DSC est en général diffuse, survient secondairement au processus démentiel et ne s'accompagne pas d'une perte de réactivité au CO₂, caractéristiques qui distinguent l'Alzheimer des démences vasculaires.

L'imagerie métabolique peut révéler des déficits de perfusion ou de métabolisme, là où l'imagerie morphologique paraît encore normale.

La plupart des études (TEMP ou TEP) ont rapporté un hypométabolisme bitemporopariétal postérieur dans la maladie d'Alzheimer (figure 15).

Les mesures de métabolisme régional sont en faveur de la prédominance du déficit au cortex associatif pariéto-occipital et du respect des cortex primaires visuel, moteur et sensitif, ainsi que des noyaux gris et du cervelet, sauf à un stade très avancé de la maladie [95].

Au cours de l'évolution de la démence, on observe une majoration et une extension topographique du déficit métabolique qui peut avoir une prédominance frontale, en particulier dans les formes sévères.

Des asymétries métaboliques, corrélées à la prédominance de certains déficits neuropsychologiques, sont observées en regard des cortex associatif postérieur ou préfrontal dans certains cas d'Alzheimer [95].

Des perturbations métaboliques plus sélectives ont pu être corrélées à certains déficits neuropsychologiques, comme les troubles mnésiques ou de l'orientation, les troubles du langage, les troubles visuo spatiaux [96]

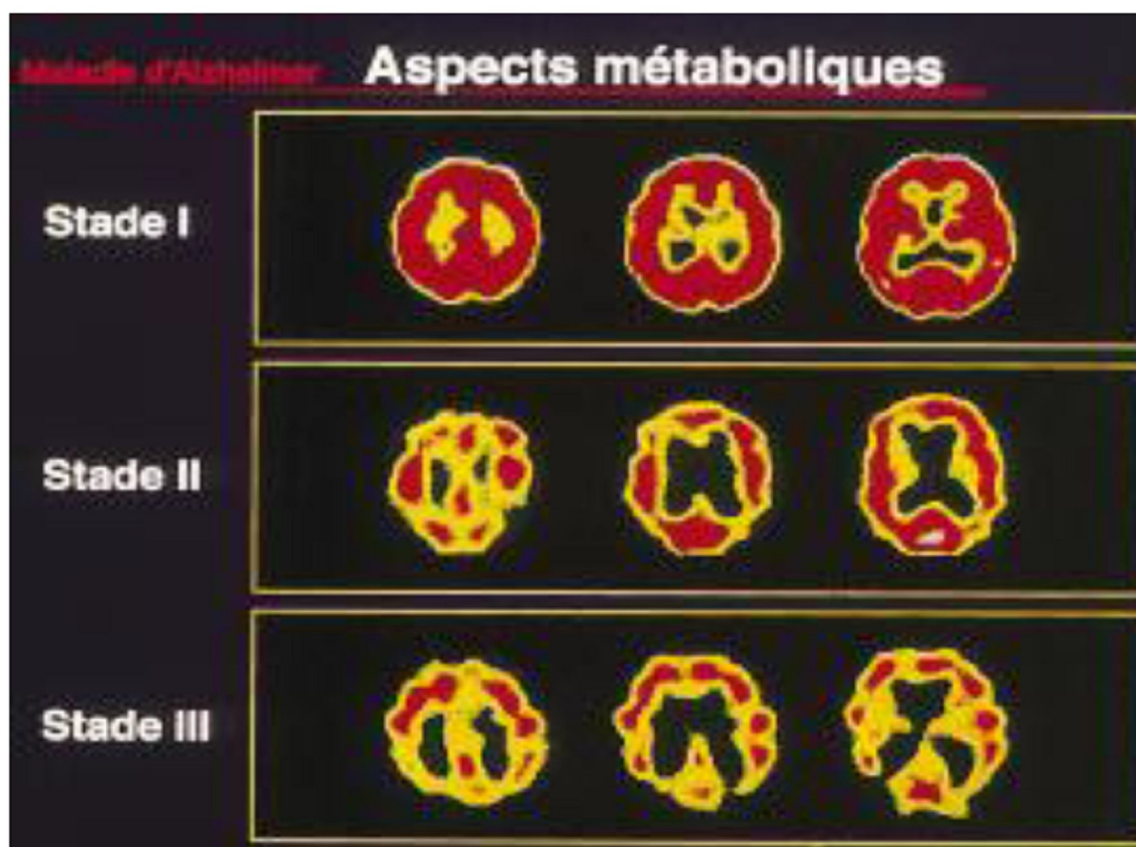


Figure 19 : Etude du métabolisme cérébral par tomographie d'émission monophonique à trois stades évolutifs différents de maladie d'Alzheimer [95]

IV. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

1.Électroencéphalogramme (EEG) :

Les études récentes sont en faveur de l'anormalité du tracé de l'électroencéphalogramme dans la quasi-totalité des cas d'Alzheimer dès le début de la maladie.

L'analyse visuelle des tracés et les études quantifiées révèlent des anomalies non spécifiques mais distinctes des tracés de sujets contrôles appariés : la fréquence de l'activité rythmique alpha, sa réactivité et les cohérences diminuent [97].

Certaines altérations EEG ont été corrélées à la sévérité du déficit intellectuel. Leur aggravation dans le temps n'est pas toujours parallèle à celle de la maladie. L'activité EEG est aussi anormale durant le sommeil, avec perturbation du sommeil paradoxal.

2. Potentiels évoqués :

Le potentiel P300 (c'est un potentiel évoqué : P signifie que c'est une onde d'amplitude positive, et 300 sous-entend qu'elle apparaît 300 ms après le début d'une stimulation) est le plus utilisé en clinique, après stimulations visuelles ou auditives. Plusieurs études ont conclu à un allongement de latence et à une diminution d'amplitude du P300 dans l'Alzheimer, mais seul le premier paramètre a été corrélé au déficit neuropsychologique, et ces anomalies ne sont pas spécifiques [98].

CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de certitude n'étant possible qu'après examen anatomopathologique post mortem, il a été nécessaire de définir des critères diagnostic ante-mortem.

En 1984, se basant sur la définition de la démence selon

DSM-III (réactualisée depuis par le DSM-IV, puis DSMIV- TR, American Psychiatric Association), McKhann et coll. proposent des critères diagnostiques pour la démence de type Alzheimer.

Ces critères se basent sur une évaluation clinique et neuropsychologique, et fournissent un diagnostic « probable » de la maladie d'Alzheimer.

Ces critères sont les suivants :

- démence observée lors d'une évaluation clinique et confirmée par les scores aux tests neuropsychologiques appropriés;
- déficits affectant deux sphères cognitives ou plus;
- pas de trouble de la conscience;
- début des troubles entre 40 et 90 ans (le plus souvent après 65 ans);
- absence de maladie systémique ou cérébrale autre qui pourrait expliquer les troubles progressifs de mémoire et de cognition.

A ces critères s'ajoutent d'autres éléments qui peuvent venir conforter le diagnostic :

- Détérioration progressive de fonctions cognitives spécifiques telles que le langage, l'habileté motrice (apraxie), la perception (agnosie visuelle);
- Altération des activités de la vie quotidienne et présence de troubles comportementaux;
- Antécédents familiaux de maladies similaires, surtout en cas de confirmation neuropathologique;
- Profil normal ou changements non-spécifiques à l'examen d'électroencéphalographie (EEG);
- atrophie cérébrale progressive au scanner.
- Des critères d'exclusion rendant en revanche le diagnostic incertain ou improbable sont :
- Survenue soudaine, brutale des troubles ;
- Troubles neurologiques focaux retrouvés précocement à l'examen clinique tels qu'une hémiparésie, une perte de la sensibilité, des déficits du champ visuel, une incoordination.

Les auteurs insistent sur l'importance d'un examen clinique exhaustif, afin de vérifier chaque critère d'inclusion et d'exclusion.

En effet, dans certaines pathologies psychiatriques, comme la dépression, la survenue de troubles cognitifs peut être observée. Aussi il apparaît essentiel de renseigner d'éventuels symptômes dépressifs, troubles du sommeil ou perte de poids.

Ces critères diagnostiques ont été validés à l'aide d'examens post-mortem. Si leur sensibilité était globalement satisfaisante (allant de 83% à 98%), leur spécificité est apparue plus faible, voire insuffisante .

Depuis, McKhann et coll. ont revisité leurs critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer probable en précisant certains aspects, bénéficiant des nombreux enseignements apportés par les études cliniques de ces dernières décennies et des avancées des techniques d'exploration paraclinique.

En particulier, ils incluent des nouveaux critères d'exclusion afin de prendre en compte les différents syndromes neurologiques autres que la maladie d'Alzheimer rapportés dans la littérature comme partageant des caractéristiques

Les marqueurs biologiques de la maladie développés depuis, ne sont en revanche considérés que comme éléments complémentaires pour augmenter la certitude diagnostique, mais ne sont pas inclus dans les critères principaux de jugement. [83]

Ce diagnostic de la maladie d'Alzheimer « probable » reste, en pratique quotidienne, un diagnostic clinique, c'est-à-dire basé essentiellement sur une approche symptomatique et concerne une phase tardive du processus pathologique.

Ainsi, il semble important d'optimiser les critères de diagnostic en

S'appuyant sur des données cliniques plus précoces et plus spécifiques mais également sur des données paracliniques .

Tableau III Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable
d'après McKhann (2011) [84]

**Encadré 2 : Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable
D'après (McKhann et al., 2011)**

La démence probable de type Alzheimer est diagnostiquée quand le patient remplit les critères généraux de démence (McKhann et al., 2011) et présente en plus les caractéristiques suivantes :

- 1) Début insidieux. Les symptômes ont une apparition graduelle s'étalant sur des mois ou années, et non pas rapide sur des heures ou des jours ;
- 2) Aggravation cognitive nette dans le temps d'après rapport ou observation ;
- 3) Les déficits cognitifs initiaux les plus marqués sont attestés à partir des antécédents et de l'évaluation faite dans une des catégories suivantes :
 - a. Présentation amnésique : présentation syndromique de MA la plus courante. Les déficits doivent inclure un trouble de l'apprentissage et du rappel de l'information récemment apprise. Il doit aussi y avoir un dysfonctionnement cognitif dans au moins un autre domaine cognitif.
 - b. Présentation non-amnésique :
 - Présentationphasique : Les déficits les plus marqués concernent l'accès au mot, mais des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
 - Présentation visuo-spatiale : Les déficits les plus marqués concernent la cognition spatiale, incluant l'agnosie d'objets, l'altération de la reconnaissance de visages, la simultanagnosie, et l'alexie. Des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
 - Dysfonctionnements exécutifs : Les déficits les plus marqués concernent le raisonnement, le jugement, et la résolution de problèmes. Des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
- 4) Le diagnostic de démence probable d'Alzheimer ne doit pas être appliqué en cas de :
 - a. atteinte cérébrovasculaire concomitante importante, définie par un antécédent d'accident vasculaire cérébral temporellement lié au début d'aggravation des troubles cognitifs ; ou la présence d'infarctus multiples ou étendus, ou de nombreuses hyperintensités dans la substance blanche ;
 - b. caractéristiques de démence à corps de Lewy autres que celles de la simple démence ;
 - c. caractéristiques notables de variantes comportementales de démence fronto-temporale ;
 - d. caractéristiques notables d'aphasie primaire progressive à variante sémantique ou variante non-fluent/agrammatique.
 - e. preuves d'une autre maladie neurologique active concurrente, ou d'une comorbidité médicale non neurologique ou l'utilisation de médicaments pouvant avoir des conséquences sur la cognition.

Tableau IV Critères diagnostique de la maladie d'Alzheimer d'après Dubois [84]

Encadré 3 : Critères diagnostique de la maladie d'Alzheimer D'après (Dubois et al., 2007) Diagnostic de MA probable: A. plus au moins une des caractéristiques B, C, D, ou E Critères diagnostiques centraux : A. Présence d'un trouble de mémoire épisodique précoce et significatif qui inclut les caractéristiques suivantes : 1. Changement graduel et progressif des fonctions mnésiques rapporté par les patients ou l'informant dans un délai de plus de 6 mois ; 2. Preuve objective aux tests de l'altération significative de la mémoire épisodique : cela consiste généralement en un déficit au rappel qui ne se normalise pas significativement ni ne s'améliore avec les tests de rappel ou de reconnaissance, après que l'encodage effectif de l'information a été préalablement contrôlé. 3. Le trouble de mémoire épisodique peut être isolé ou associé à d'autres changements cognitifs au début de la MA ou à mesure que la MA progresse. Caractéristiques complémentaires B. Présence d'atrophie du lobe temporal médian ❖ Diminution des volumes de l'hippocampe, du cortex entorhinal, et de l'amygdale, prouvée en imagerie à l'aide d'échelles qualitatives utilisant des scores visuels (référéncés pour correctement caractériser la population avec des normes d'âge) ou de la volumétrie quantitative de régions d'intérêt (référéncés pour correctement caractériser la population avec des normes d'âge). C. Biomarqueur du liquide céphalorachidien anormal • Concentrations basses d'amyloïde-β42, concentrations élevées de tau-totale ou concentrations élevées de phospho-tau, ou combinaison des trois. • Autre marqueur dûment validé à découvrir dans le futur. D. Pattern spécifique en neuroimagerie fonctionnelle avec la TEP • Métabolisme glucidique réduit dans les régions temporo-pariétales bilatérales ; • Autres ligands validés, comprenant ceux qui vont émerger de façon prévisible tels que le PiB ou le FDDNP ; E. MA prouvée par mutation autosomale dominante au sein de la famille immédiate. Critères d'exclusion Antécédents • Début soudain • Survenue précoce des symptômes suivants : troubles de la marche, crises d'épilepsie, changements comportementaux ; Aspects cliniques • Aspects neurologiques focaux incluant l'hémi-parésie, la perte sensorielle, les déficits de champ visuel ; • Signes extrapyramidaux précoces Autres troubles médicaux suffisamment sévères pour expliquer les symptômes de mémoire et apparentés • Démence non-Alzheimer • Dépression majeure • Maladie cérébro-vasculaire • Anomalies métaboliques et toxiques, toutes celles qui peuvent nécessiter des investigations spécifiques. • Anomalies du signal en IRM FLAIR ou T2 dans le lobe temporal médian qui soit concordantes avec une cause vasculaire ou infectieuse.

*Diagnostic
différentiel :*

Le problème du diagnostic différentiel dans les démences est majeur : puisqu'après avoir identifié le syndrome démentiel, il convient de l'étiqueter et malgré les connaissances des différentes pathologies, ce n'est pas toujours évident. Toutes ces pathologies peuvent se révéler sur un mode clinique atypique ; parfois seule l'évolution permet de rétablir le diagnostic.

L'intérêt des marqueurs utilisés en paraclinique, est de diagnostiquer correctement et précocement dès les premiers signes cliniques, qu'ils soient typiques ou non.[83]

Les principales pathologies qui peuvent porter à confusion avec la maladie d'Alzheimer sont :

- Maladie à corps de Lewy
- Démences vasculaire
- Dégénérescences lobaires fronto temporales
- Dégénérescence corticobasale - Paralyse supra nucléaire progressive
- Maladie de creutzfeldt jakob

Tableau V Principaux diagnostics différentiels de la maladie d'Alzheimer et leurs signes caractéristiques [83]

	Signes caractéristiques
Maladie à corps de Lewy	Présence d'inclusions intraneuronales d' α -synucléine appelées corps de Lewy, dans le cortex cérébral et les noyaux gris
Démence vasculaire	Le score d'Hachinski supérieur à 7
Dégénérescences lobaires frontotemporales	
1. La démence frontotemporale (DFT) ou forme comportementale	1. La précocité des troubles du comportement par rapport aux troubles cognitifs
2. La démence sémantique	2. Une atteinte longtemps isolée de la mémoire sémantique (c'est la mémoire responsable de la signification des mots, de la reconnaissance des visages ou des objets)
3. L'aphasie primaire progressive	3. Réduction de l'expression orale ou anarthrie, alors que les facultés de compréhension restent préservées
Dégénérescence corticobasale	. Un syndrome parkinsonien asymétrique . Des lésions touchant les noyaux gris centraux et le cortex . Formes latéralisées représentent 50% des cas
Paralysie supra nucléaire progressive	une ophtalmoplégie supranucléaire associée à un syndrome extrapyramidal et une démence. L'imagerie morphologique : atrophie caractéristique du mésencéphale et de la partie supérieure de la lame quadrijumelle
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	. démence à évolution rapide, décès survient en 6 à 8 mois. . Agent pathogène incriminé : le prion . dosage de la protéine 14-3-3 et de la protéine Tau confirme le dg

1. MALADIE A CORPS DE LEWY (MCL)

La MCL, qui représente la 2ème cause de démence d'origine dégénérative chez le sujet âgé [99], est caractérisée par la présence d'inclusions intraneuronales d' α -synucléine appelées corps de Lewy.

Les critères diagnostiques de la MCL ont récemment été réactualisés par McKeith en 2005 .

Cliniquement, cette démence se caractérise par des fluctuations des troubles cognitifs prédominant sur les fonctions exécutives et visuospatiales, des hallucinations précoces le plus souvent visuelles et un syndrome parkinsonien.

De plus, il est fréquemment retrouvé d'autres signes évocateurs : chutes à répétition, malaise ou perte de connaissance, agitation nocturne pendant les phases de sommeil paradoxal, syndrome dépressif [100].

Une hypersensibilité aux neuroleptiques interdit l'utilisation de la plupart de ces médicaments dans cette pathologie.

La particularité neuropathologique est la présence de corps de Lewy, inclusions intracellulaires dans le cortex cérébral et les noyaux gris [99].

2. DEMENCE VASCULAIRE

Le diagnostic de démence vasculaire s'appuie sur l'association de symptômes et signes neurologiques focaux et de maladies vasculaires affectant le cerveau [99].

C'est la 2^{ème} cause de démence, après les démences d'origine dégénérative.

Les critères diagnostiques recommandés sont ceux du NINDS AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement).

Cliniquement, c'est la chronologie d'apparition des troubles qui est marquante : apparition ou aggravation brutale des troubles cognitifs au décours d'un AVC et évolution en marches d'escaliers, par à-coups.

Parfois, l'évolution peut être plus progressive et insidieuse en cas de lacunes multiples ou de leucoaraïose confluyente [100].

Le score d'Hachinski permet de différencier les démences vasculaires des démences dégénératives à partir de données cliniques (figure16).

<u>Score d'Hachinski :</u>	
- installation brutale	2
- aggravation par paliers	1
- évolution fluctuante	2
- hypertension artérielle	1
- antécédents d'AVC	2
- signes d'athérosclérose	1
- symptômes neurologiques focaux	2
- signes neurologiques focaux	2
- confusion nocturne	1
- conservation relative de la personnalité	1
- dépression	1
- plaintes somatiques	1
- labilité émotionnelle	1
Démence dégénérative si <4, démence vasculaire si >7 et démence mixte si compris entre 4 et 7	

Figure 20 : score de Hachinski pour le diagnostic des démences vasculaires [100]

3. DEGENERESCENCE LOBAIRES FRONTOTEMPORALES

Les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT) sont de 3 types :

- La (démence frontotemporale DFT) ou forme comportementale
- La démence sémantique
- L'aphasie primaire progressive

1 . La plus fréquente, la DFT est considérée comme la 3ème cause de démence neurodégénérative [99]. Les critères diagnostiques les plus récents sont ceux de Neary et coll. (1998) [101]. C'est la précocité des troubles du comportement par rapport aux troubles cognitifs qui fait suspecter le diagnostic.

Ces **troubles du comportement**, souvent au premier plan, se manifestent par des troubles du contrôle de soi, une désinhibition avec irritabilité, des troubles du contrôle des émotions, une instabilité motrice, une incurie et une apathie avec desintérêt social [100].

Dans 90% des cas, une modification des habitudes alimentaires et orales : tabagisme et alcoolisation excessif, grignotage, pouvant s'accompagner par une prise de poids [102].

Les **troubles cognitifs**, souvent relégués au second plan, sont caractérisés par une réduction du langage, des stéréotypies puis par les signes d'une atteinte des régions frontales : troubles de la planification ou de la prise de décision, collectionnisme, comportements d'imitation.

L'évolution est progressive et dure en moyenne 8 ans : le patient devient amimique, hypertonique et totalement apragmatique avec incontinence urinaire et fécale.

L'imagerie morphologique est d'une grande aide et montre une atrophie lobaire, frontale et temporale antérieure bilatérale marquée.

Parfois absente au stade initial, on constate à l'imagerie fonctionnelle une hypoperfusion des lobes frontaux et temporaux le plus souvent bilatérale [99].

2 . La démence sémantique s'explique sur le plan cognitif par une atteinte longtemps isolée de la mémoire sémantique. Le tableau clinique associe une perte progressive de la signification des mots, de la reconnaissance des visages ou des objets [100]. Peuvent s'ajouter des troubles du comportement avec l'aggravation des troubles caractérisé notamment par un égocentrisme.

Les patients sont souvent conscients de leurs troubles et consultent de leur propre initiative [102].

Une réduction progressive et isolée de l'expression orale spontanée avec un manque du mot ou une anarthrie évoque une forme aphasique. La compréhension du mot et les connaissances sémantiques s'y rattachant sont préservées.

Durant l'évolution, apparaissent des troubles de la lecture et de l'écriture puis les troubles cognitifs s'aggravent : mutisme, atteintes des fonctions exécutives et troubles du comportement [100].

Une atrophie périsylvienne de l'hémisphère gauche apparaît progressivement ainsi qu'une réduction du métabolisme dans les mêmes régions à l'imagerie.

4. DEGENERESCENCE CORTICOBASALE

Il s'agit d'une forme rare de démence dégénérative, définie par des lésions touchant les noyaux gris centraux et le cortex, le plus souvent dans les régions pariétales ou frontales.

Elle associe un trouble du mouvement et un syndrome parkinsonien asymétrique [100]. Des difficultés dans la programmation des gestes et des mouvements échappant à la volonté inaugurent la maladie.

Les formes latéralisées représentent 50% des cas. Rapidement, s'y associe une détérioration cognitive touchant les fonctions exécutives.

L'existence de nombreuses formes sémiologiques rend le diagnostic difficile.

Il peut être observé une hémiparésie spatiale ainsi que des troubles du langage de type aphasie progressive. Il n'existe pas de critères diagnostiques validés [103].

A l'imagerie, il est parfois retrouvé une atrophie focale pariétale ou pariétofrontale.

L'imagerie fonctionnelle apporte une aide lorsqu'elle montre une asymétrie de perfusion aux dépens des régions cliniquement touchées, cortex frontal postérieur et pariétal [99].

5. PARALYSIE SUPRANUCLEAIRE PROGRESSIVE

Egalement appelée maladie de Steele Richardson Olszewski, la paralysie supranucléaire progressive est définie par les critères diagnostiques du NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement) de 1996 .

Elle se caractérise par une ophtalmoplégie supranucléaire avec atteinte des mouvements oculaires conjugués vers le bas et une instabilité posturale compliquée de chutes inexplicables.

Le tableau clinique complet apparaît en moyenne 4 ans après les premiers signes: déséquilibre, troubles visuels à type de vision floue et troubles psychiques (dépression, labilité émotionnelle, apathie, modification de la personnalité et plainte mnésique).

La phase d'état associe des troubles oculomoteurs, un syndrome extrapyramidal et une démence [104].

L'imagerie morphologique retrouve une atrophie caractéristique du mésencéphale et de la partie supérieure de la lame quadrijumelle tandis qu'il existe assez précocement un hypométabolisme frontal, prédominant dans les régions motrices et prémotrices [104].

6. MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

La forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, réalise unedémence à évolution très rapide.

Le décès survient habituellement 6 à 8 mois après l'apparition des premiers signes.

Outre, l'atteinte cognitive sévère, progressant sur quelques semaines, le tableau associe des troubles neurologiques précoces à type de myoclonies et de crises convulsives.

Le diagnostic nécessite un EEG, une IRM et une PL avec dosage de la protéine 14-3-3 et de la protéine Tau [99].

A noter que :

Les processus physiopathologiques de ces démences dites non curables ne sont pas les mêmes : le tableau suivant classe les démences dégénératives en fonction de la protéine incriminée (Tableau VI).

Tableau VI : protéine incriminée en fonction des différentes démences dégénératives [83,99]

Pathologie	Mécanisme
Maladie d'Alzheimer	Tauopathie + Amyloïdopathie
Maladie à corps de Lewy	Synucléinopathie
Certaines démences lobaires frontotemporales	Tauopathie, ubiquitinopathie
Paralysie supranucléaire progressive	Tauopathie
Dégénérescence corticobasale	Tauopathie

*Prise en charge
thérapeutique*



I .PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE :

1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Tableau VII)

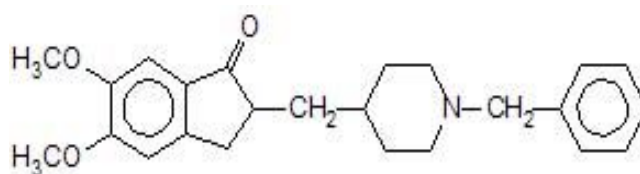
La détérioration cognitive caractéristique de la maladie d'Alzheimer est associée à une réduction progressive de la transmission cholinergique cérébrale. Le déficit cholinergique est constant et est corrélé à la sévérité de la démence. [106]

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACH-E) ont pour effet de restaurer ou d'améliorer la transmission cholinergique en inhibant la cholinestérase, enzyme de dégradation de l'acétylcholine.

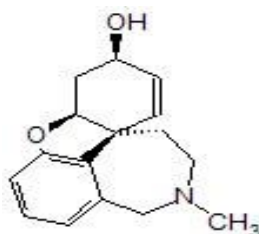
Ces traitements sont symptomatiques au sens où ils n'interviennent pas sur le mécanisme étiopathologique de la maladie mais sur les conséquences de la perte neuronale : le déficit cholinergique.

Les molécules commercialisées dans cette indication sont : (figure 17)

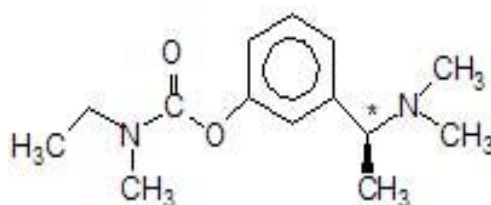
- le donépézil (Aricept®),
- la rivastigmine (Exelon®),
- et la galantamine (Reminyl®) .



1. Structure chimique du Donepezil



2. Structure chimique du Galantamine



3. Structure chimique de la Rivastigmine

Figure 21 Structures chimiques des trois principaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase [106]

Outre son action inhibitrice sur l'acétylcholinestérase, la rivastigmine inhibe la butyryl-cholinestérase et la galantamine a une action modulatrice allostérique sur les récepteurs nicotiniques.

Beaucoup d'études ont démontrés l'efficacité de ces molécules dans le traitement symptomatique de la MA, on cite à titre d'exemple :

- Pour le donépézil ARICEPT® : une étude publiée en 2004 confirme qu'ARICEPT® (chlorhydrate de donépézil en comprimés) améliore la cognition et le fonctionnement général des malades atteints de démence type Alzheimer. Il s'agit d'un essai thérapeutique randomisé multicentrique en double-aveugle qui a été effectué sur 565 patients avec un MMS initial de 10 à 26, comparant un groupe traité par donépézil (5 ou 10 mg) et un groupe sous placebo, ce dernier a été réalisé en Grande Bretagne indépendamment des firmes pharmaceutiques

- L'efficacité de la rivastigmine EXELON®, dans le traitement symptomatique de la MA a été évaluée dans des essais cliniques multicentriques internationaux, contrôlés en double aveugle contre placebo. Ces essais ont montré que le produit était efficace non seulement sur les symptômes cognitifs et l'état fonctionnel, mais aussi sur le comportement des patients dans la vie quotidienne.

- Concernant la galantamine REMINYL®, elle a montré des effets bénéfiques claires et prolongés sur les domaines cognitifs et non cognitifs lors d'un essai multicentrique en double aveugle avec un traitement de 6 mois de 512 patients déments (n = 396 cas ont eu 24mg/j de galantamine et n = 196 cas placebo). L'effet de la galantamine était nettement supérieur à celui du placebo [107]

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est la même pour ces molécules et a pour indication «maladie d'Alzheimer forme légère à modérée ».

La substitution de l'un à l'autre de ces produits est possible en cas d'intolérance ou d'inefficacité.

Il faut signaler que prescrire tôt ces produits permet d'infléchir davantage la courbe d'évolution, d'où l'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoces.

Ces traitements améliorent ou stabilisent les activités de la vie quotidienne et le fonctionnement global du patient, évalué par le médecin et par la famille. L'arrêt du traitement semble casser la courbe d'évolution, dont le ralentissement semble se maintenir après 3 à 4 ans de suivi [108].

Il n'y a donc pas de raison d'arrêter le traitement sauf en cas de mauvaise tolérance du produit ou d'association médicamenteuse indispensable.

Les molécules disponibles ont toutes une action cholinergique centrale attendue et une action cholinergique périphérique associée qui peut entraîner des effets indésirables : le plus souvent inappétence, nausées, diarrhées et plus rarement vomissements (surveillance du poids régulière).

Il est nécessaire de rester prudent chez les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire ou sous β -bloquants en raison du risque potentiel de bradycardie, et chez les patients asthmatiques ou ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère en raison d'un risque de bronchospasme.

Les effets secondaires des trois molécules sont tous dose-dépendants. L'augmentation de la posologie se fait donc toujours lentement, elle permet de diminuer la fréquence des effets secondaires. [21]

Tableau VII : schéma posologique des traitements [21]

	Posologie initiale	Posologie minimale efficace	Posologie maximale
- Donépézil Aricept® Cp 5 et 10 mg 1 prise par jour	5mg/j, soit : 1cp à 5mg/j, de préférence le soir pour éviter les nausées	5 mg/j	10mg/j, soit : 1cp à 10mg/j de préférence le soir Efficacité dose-dépendante
- Rivastigmine Exelon® Cp 1,5mg ; 3mg ; 4,5mg et 6mg 2 prises par jour	3 mg/j, soit : 1cp à 1,5mg le matin et le soir pendant les repas (pour éviter les nausées)	6mg/j , soit : 1cp à 3mg le matin et le soir	12mg/j, soit : 1cp à 6mg matin et soir Efficacité dose-dépendante
- Galantamine Réminyl® Cp 4 mg ; 8mg et 12mg 2 prises par jour	8mg/j, soit : 1cp à 4mg le matin et le soir pendant les repas (pour éviter les nausées)	16mg/j, soit : 1cp à 8mg le matin et le soir	24mg/j, soit : 1cp à 12mg le matin et le soir La posologie de 24mg/j n'est pas systématique et est réservée aux patients dits « non répondeurs » à la dose précédente.

2. Vitamine E

Pour son effet neuroprotecteur reconnu, elle a aussi été prescrite en association avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACh-E).

Le stress oxydatif est discuté comme facteur étiologique dans l'Alzheimer, il est donc logique de proposer comme approche thérapeutique la protection cellulaire à l'aide de substances antioxydantes tel la vitamine E .

Ainsi une série de molécules ont été suggérées et les vitamines A, C, E, la sélégiline, l'idébenon, ou leurs combinaisons ont été testés.

Les résultats semblent encourageants au vu d'un effet favorable démontré surtout de la vitamine E (α - tocophérol) et la sélégiline, seuls ou en association, sur des paramètres comme la mortalité, la nécessité d'institutionnalisation ou les capacités fonctionnelles dans les activités quotidiennes. Ces substances semblent donc avoir montrés un effet bénéfique sur le déclin générale ou fonctionnel des patients atteints de l'Alzheimer.

Ainsi, l'académie américaine de neurologie recommande l'utilisation de la vitamine E à des doses très élevées de 1000 UI peros 2 fois/j, dans le but de repousser le délai de l'aggravation clinique [109].

3. Antagonistes des récepteurs glutamatergiques:

mémantine

La suractivité des neurones glutamatergiques intervient dans les mécanismes d'excitotoxicité et de mort neuronale. [110]

Aux trois médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACH-E) indiqués dans les formes légères à modérées s'ajoute un médicament antagoniste des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA), **la mémantine** **'Ebixa'**.

Les essais randomisés en double aveugle dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer (MMS<14/30) ont montré un bénéfice thérapeutique sur les échelles d'autonomie fonctionnelle et les troubles cognitifs, et une possibilité de bithérapie avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACH-E).

Il n'y a pas d'arguments suffisants à l'heure actuelle pour proposer ce traitement au stade léger de la maladie, d'autant plus que les récepteurs glutamatergiques sont impliqués dans les mécanismes de potentialisation à long terme (base cellulaire de la formation d'une trace mnésique).

La posologie est de 20 mg/ j à atteindre de manière progressive par paliers de 5 mg/ j, en comprimés ou en gouttes. La posologie doit être adaptée à la fonction rénale en se basant sur le dosage de la clairance de la créatinine [108].

La mémantine est connue depuis les années 1970-1980. C'est chimiquement un dérivé du noyau adamantane, l'amino-diméthyl-adamantane. Sa structure se rapproche de celle de l'amantadine ou Mantadix*, utilisée comme antiparkinsonien et antigrippal.

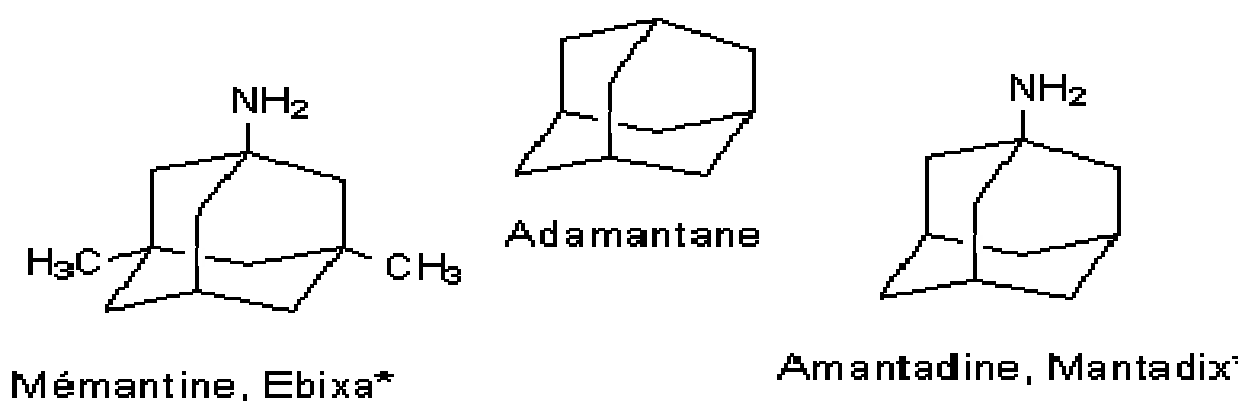


Figure 22 : Structures biochimiques de la Mémantine et l'Amantadine [110]

Sur le plan pharmacologique, la mémantine a d'abord été considérée comme myorelaxant puis son effet antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA du glutamate à l'état ouvert (il s'agit d'un canal) a été mis en évidence.

On admet qu'une activité excessive des récepteurs glutaminergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA) en laissant entrer dans la cellule trop de calcium entraîne une destruction des cellules nerveuses au cours de diverses manifestations pathologiques, dont la maladie d'Alzheimer. D'où l'intérêt d'inhiber ces récepteurs.

La Mémantine a été essayée expérimentalement et cliniquement dans divers troubles neurologiques dont la maladie de Parkinson avec de bons résultats par rapport au placebo.

Il s'agit donc d'un médicament qui vient s'ajouter aux Anticholinestérasiques comme possibilité thérapeutique de la maladie d'Alzheimer, mais malheureusement il n'est pas encore commercialisé au Maroc et son coût est assez élevé.[21]

4. Traitement pharmacologique des troubles neuropsychiatriques :

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer ne se réduisent pas à une perte de mémoire, puisque comme on a signalé avant ; les patients sont souvent atteints de troubles du comportement ou de l'humeur.

C'est pourquoi, certains traitements de la maladie d'Alzheimer ont une action directe sur les symptômes comportementaux ; l'agitation, l'agressivité, les hallucinations, le delirium ou encore la dépression, leur traitement se fait alors de façon ponctuelle.

Les symptômes les plus fréquemment observés sont l'apathie dans 55 % des cas, la dépression chez 45% des patients et l'anxiété pour 42 % des cas. Ces symptômes varient en fonction des individus mais s'aggravent généralement au cours de la maladie.

Ainsi si les interventions non pharmacologiques sont recommandées en premier plan, il s'avère souvent nécessaire de savoir prescrire un traitement adéquat pour prendre en charge les troubles psychocomportementaux.

4.1 Traitement de l'agitation et de l'agressivité

Lorsque le patient souffre d'agitation et d'agressivité, mais aussi en cas d'hallucinations et de délires, les médicaments indiqués sont les Neuroleptiques. Ces traitements, bien qu'efficaces, comportent de nombreux effets néfastes. Ils provoquent des troubles moteurs et ralentissent les fonctions cognitives. Pouvant être un facteur de perte d'autonomie, leur utilisation est restreinte à des périodes courtes.

4.2 Traitement de l'anxiété

Les tranquillisants (Meprobamate Equanil®, Bromazépam Lexomil®, Alprazolam, Xanax®...) peuvent, à faible dose, traiter l'anxiété. Il est préférable de les utiliser ponctuellement et non à long terme car ils peuvent accentuer les états d'apathie.

4.3 Traitement de la dépression

Les épisodes dépressifs sont traités grâce aux antidépresseurs de deuxième génération (Citalopram Séropram®, Sertraline Zoloft®...). Ils agissent aussi contre les fluctuations de l'humeur.

Tableau VIII : traitement pharmacologique des troubles psychologiques
et du comportement de la Maladie d'Alzheimer, d'après F.Lebert [108]

Classes pharmacologiques	Indications	Posologie recommandée
Agents sérotoninergiques	Dépression, anxiété, impulsivité, agitation, hostilité et irritabilité	
Antidépresseurs : * Fluoxétine * Fluoxamine * Citalopram * Sertraline * Trazodone	+ idées délirantes + instabilité psychotique	20-40 mg/j 50-150 mg/j 10-30 mg/j 20-50 mg/j 75-300mg/j 15-60 mg/j
Anxiolytiques : * Buspirone	Anxiété, agressivité, délire	100mg/j (taux sanguin= 8 à 12ng/ml)
Thymorégulateurs : * Carbamazépine	Agitation, hostilité, impulsivité	125mg/j (taux sanguin= 50- 60ng/ml)
* Valproate		0,5 à 4,5 mg/j
Antipsychotiques atypiques : * Risperidone * Olanzapine Eviter les NLP classiques	Hallucinations, délires + agressivité	5mg/j

En effet, vu la diversité des symptômes Neuropsychiatriques, des algorithmes ont été élaborés pour guider les prescriptions thérapeutiques dont celui ci-dessous :

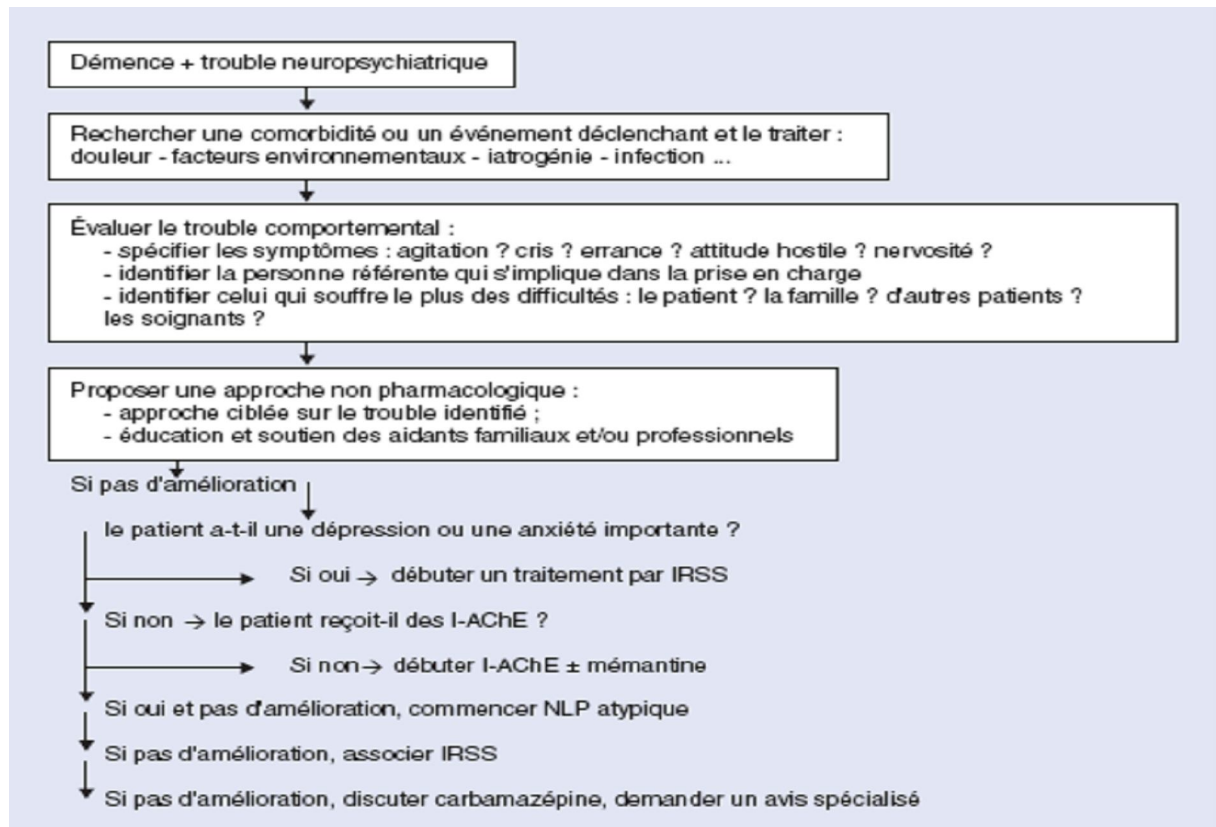


Figure 23 Algorithme de décision pour la prise en charge

des troubles neuropsychiatriques dans la maladie d'Alzheimer [108]

À chaque étape, penser à rechercher et à évaluer les comorbidités et les effets iatrogènes des médicaments.

IRSS : inhibiteur de la recapture sélectif de la sérotonine ;

I-AChE : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ;

NLP : neuroleptiques.

5. Médicaments à éviter dans la maladie d'Alzheimer :

Un certain nombre de produits peuvent aggraver les patients atteints d'Alzheimer.

Au premier rang, il faut placer l'ensemble des **anti-cholinergiques** (ce qui est cohérent avec l'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer).

Il faut également éviter les **agonistes dopaminergiques** (piribédil TRIVASTAL®, bromocriptine PARLODEL®, sélégiline SELEGILINE®...) qui peuvent induire un syndrome confusionnel.

Les **benzodiazépines** doivent être prescrites avec une grande prudence et la posologie doit être très lentement progressive. Des chutes par baisse de la vigilance, et l'aggravation des fonctions cognitives, notamment mnésiques, doivent être redoutées. D'une manière générale, un traitement psychotrope ne doit être institué que s'il s'avère impérativement nécessaire et sa tolérance doit être particulièrement surveillée.

Il peut être utile de rappeler les règles de prescription des **neuroleptiques** : il s'agit de médicaments indiqués en cas de délire ou hallucinations gênants l'individu ou son entourage, ils sont peu efficaces sur les autres perturbations comportementales (fugues, déambulation, cris, agitation...) et peuvent altérer les fonctions cognitives, comme cela a été suggéré par plusieurs études [111].

Le tableau ci-dessous met en exergue de façon pratique les principales recommandations pour la conduite du traitement pharmacologique [111].

Tableau IX : Recommandations pour la conduite du traitement pharmacologique [111]

Recommandations pour la conduite du traitement pharmacologique • Primum non nocere : Choisir les molécules en fonction des effets secondaires, notamment cognitifs. • Éviter les molécules à effet anticholinergique central incompatible avec la MA. • Rechercher la dose minimale efficace : démarrer à petites doses, augmenter doucement par paliers de 48 à 72 heures. • Adapter les posologies en fonction du métabolisme du sujet âgé, des coprescriptions et de la comorbidité, utiliser des produits sans métabolite actif. • Réévaluer régulièrement le traitement (maximum un mois ; 15 j pour les neuroleptiques). • Ne pas introduire 2 médicaments en même temps. • Très vite, faire dispenser le traitement par un tiers. • Faire des sevrages progressifs (risque de confusion).

II. PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE : [112]

1. Soutien psychologique :

À domicile. En début d'évolution, les patients sont souvent conscients de leur déficit. Ils vivent avec angoisse et parfois désespoir la perte de leurs capacités cognitives et leur difficulté toujours plus grande à appréhender le monde alentour.

Il est possible de soulager cette souffrance avec une action psychothérapique à moduler en fonction des ressources dont dispose le médecin traitant, du stade d'évolution de la maladie et des capacités de verbalisation du patient .[113,115]

Le médecin traitant peut mener à bien une thérapie de soutien dans le but de rassurer le patient, de lui redonner confiance en mêlant écoute empathique et conseils rationnels.

Il peut aussi s'adresser à des référents psychiatres ou psychologues qui réaliseront des thérapies brèves ; celles-ci peuvent être cognitives, visant les distorsions cognitives et les fausses croyances qui engendrent les affects dépressifs : « *Je ne vaud plus rien* », « *Je suis un fardeau pour mes proches* ». Elles aident à moduler les émotions et à mieux gérer le stress¹¹⁸.

Les thérapies brèves d'inspiration analytique sont utiles dans le but d'aider au travail de deuil de la fonction perdue et d'aménager de nouvelles défenses afin de mieux s'adapter à la réalité présente[115 -7].

Si la verbalisation est difficile, on peut recourir à des thérapies moins angoissantes : relaxation, musicothérapie, danse, qui favorisent la créativité et l'expression de la souffrance [113-7].

— **En institution.** Les patients en institution sont déjà à un stade modéré à sévère de la MA, la démarche est similaire à celle décrite ci-dessus. On s'efforce toutefois de maintenir le lien familial avec les proches.

2. Adaptation du lieu de vie :[112]

— **À domicile.** Pour les patients aux stades léger à modéré de la maladie d'Alzheimer, il s'agit de pallier à la désorientation, source d'anxiété, et d'éviter les éléments pouvant générer des distorsions perceptives. Le domicile est adapté en maintenant des repères familiers, dans la chambre notamment, et simplifiés pour favoriser la sécurité et l'orientation en plus de créer une ambiance apaisante.

— **En institution.** À un stade sévère, le maintien à domicile est souvent périlleux et épuisant pour les proches.

Ainsi, lorsque l'institutionnalisation s'avère incontournable, il est essentiel d'accompagner, de préférence dans des structures dotées d'unités Alzheimer (ce type de structure n'existe pas encore au Maroc).

Dans ces unités, l'aménagement de l'environnement ainsi que la formation du personnel permettent de prévenir la survenue des troubles du comportement.

L'aménagement de l'environnement vise essentiellement à créer un univers apaisant facilement maîtrisable par le patient. Un éclairage suffisant des zones de promenade et de déambulation permet la réduction des phénomènes hallucinatoires, de l'anxiété et de l'agressivité . [120] La surstimulation (bruit et promiscuité) se présente également comme un facteur contre lequel il est indispensable de lutter.

3. Action sur les habitudes de vie

Il s'agit d'obéir à 2 injonctions d'allure paradoxale : d'une part, maintenir une certaine routine(absence de déménagement, repas à heures fixes, intervenants stables, maintenue en place, habitudes antérieurespréservées) et d'autre part, stimuler le patient. [119,120]

Tableau X : Principales directives aux aidants et soignants à domicile [120]

Conseils aux aidants à domicile

Maintenir une certaine routine :

- Garder des objets familiers à leur place habituelle
- Faire manger à heures fixes
- Intervenir à heures fixes (soignants, aidants)
- Intervenir avec les mêmes intervenants
- Éviter de déménager et le nomadisme dans le lieu de vie
- Accompagner et expliquer tout changement

Mettre en place des activités de stimulation :

- Sorties au grand air
- Implication dans le quotidien : décisions, petites tâches.
- Ludiques
- Bien éclairer
- Recourir
 - à l'hôpital de jour
 - à l'accueil de jour
 - à l'orthophoniste
 - au kinésithérapeute
 - à l'auxiliaire de vie

Mettre en place des activités apaisantes :

- Bains chauds
- Ecoute de musiques douces
- Adoption d'un animal familier

4. Action sur le comportement

Le but est la prévention des attitudes régressives sources de tensions. Les perturbations praxiques, notamment celles qui affectent les habiletés de la vie quotidienne (toilette, habillage, alimentation) sont génératrices d'anxiété, voire d'agressivité, pour le patient lorsqu'il a le sentiment d'une atteinte à sa dignité ou d'une intrusion dans son espace intime. Ces conduites d'opposition alourdissent le fardeau de l'entourage.

Des actions spécifiques sont possibles ; elles visent à optimiser l'orientation et le renforcement du comportement adéquat pour maintenir la fonction (manger seul, s'habiller, se laver ..) [122]

Le principe est d'accompagner sans assister, en aidant à retrouver les automatismes[121-4,126]. Ainsi, la rééducation de l'incontinence urinaire doit être tentée (incitation à la miction à des moments précis en fonction des rythmes temporels et de la diurèse physiologique) [120,126].

D'autres stratégies visent à réduire l'agitation : divertir le sujet, l'apaiser par une communication adaptée, repérer les facteurs déclencheurs de la situation d'agitation et tenter de les réduire [124].

5. Viser à la réhabilitation

L'objectif à un stade de début à modéré de la maladie est de modifier les attitudes du sujet et/ou de son environnement en vue de préserver son adaptation et maintenir le plus longtemps possible son autonomie.

Dans ce dessein, on tente d'optimiser les capacités restantes et de pallier les déficits:

- stimulation cognitive et orthophonique[8],
- thérapies d'orientation dans la réalité (repérage spatial, temporel, biographique)
- travail à la restauration des praxies (ergothérapie),
- psychomotricité (lutte contre la régression motrice, prévention de la chute, reconnaissance du schéma corporel),
- activités en relation avec l'extérieur .[122,124]

L'ensemble de ces approches est proposé dans le cadre de programmes de soins développés en hôpital de jour de réadaptation pour patients atteints d'Alzheimer [120].

6. Préserver le lien social

Le recours à des activités thérapeutiques (musicothérapie, art-thérapie, sociothérapie) réalisées seul à domicile, en groupe en accueil de jour ou en institution maintient la vie de relation et le lien avec le monde extérieur[121, 122].

L'utilisation de la stimulation multisensorielle est particulièrement intéressante:

- La musicothérapie a montré son efficacité pour réduire l'anxiété, la tristesse, l'agitation et l'agressivité des stades sévères [121,124].

- De même, le recours à des cassettes audio où sont enregistrées les voix des proches ou à des films de famille diminue les agitations verbales [114,121].
- L'usage de la balnéothérapie ou de l'aromathérapie apaise les agitations vespérales.

Les contentions sont à proscrire, d'autant qu'elles augmentent le risque de chute et celui de confusion [118].

De façon générale, le projet de vie et de soin, qui met en exergue le soin relationnel au même titre que les autres besoins des patients, prévient la survenue des SCPD (les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence) et favorise une plus grande qualité de vie[120].

7. Former les soignants et éduquer les proches :

L'éducation des proches constitue un point central de la gestion des SCPD (les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence) . Les aidants, souvent eux-mêmes âgés et vulnérables, sont sujets aux décompensations psychiques et physiques [138].

Par maladresse ou incompréhension, ils sont susceptibles d'adopter des attitudes inadaptées.

Il est important donc , de faire des aidants de véritables partenaires dans le soin en les aidant à comprendre les symptômes de leurs proches, à mieux communiquer avec eux, ainsi qu' anticiper et mieux gérer les situations à problèmes [137].

Les brochures délivrées par les associations de familles telles «France Alzheimer » ou des ouvrages sont utiles pour mieux assumer la relation d'aide au quotidien.

Une méta-analyse des modes d'intervention auprès des aidants a mis en évidence l'intérêt des programmes à visée éducative sur le fardeau et le risque de dépression [139].

L'impact de ce type d'intervention auprès des aidants a également été montré sur la réduction des troubles du comportement chez les patients, en renforçant positivement les stratégies de communication et en apprenant à gérer les crises (notamment l'agitation et l'agressivité) [134,135].

Des moments de répit sont à favoriser pour éviter la survenue de situations de crise : hébergement temporaire, accueil thérapeutique de jour, accueil familial thérapeutique, séjours de vacances organisés par les associations de famille.

Un soutien pratique est toujours nécessaire pour assurer une vie à domicile de qualité (guider dans les démarches, mettre en place des aides extérieures) et aider ensuite au placement lorsqu'il devient inévitable.

De la même façon, la formation des soignants à domicile et en institution pour apporter l'aide spécifique à ces patients constitue un facteur essentiel pour prévenir et gérer les SCPD(les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence), tout en maintenant la qualité de vie des patients.

En effet , **l'effet bénéfique de cette formation** a été scientifiquement prouvé notamment par une étude américaine publiée en 2014 dans la revue Cognitive and Behavioral Neurology qui a mis en évidence le rôle des aides et soignants dans l'amélioration , sinon de la mémoire , du profil émotionnel des patients atteints d' Alzheimer ; car si la mémoire s'en va , les émotions ,elles, restent ...

Il va de soit que la prise en charge d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer est souvent une expérience éprouvante pour les proches, qui souffrent de voir peu à peu s'effacer l'individu qu'ils connaissaient si bien.

Une émotion, qu'elle soit heureuse ou malheureuse, est communément considérée comme inséparable du souvenir de l'expérience l'ayant provoquée. Alors à quoi bon s'efforcer à offrir des moments heureux à des personnes qui les auront oubliés sitôt ces instants passés ?

C'est à ce doute qui peut parfois émerger chez les aidants éprouvés qu'une étude américaine semble répondre, celle-ci suggère en effet que les émotions - heureuses ou malheureuses - persistent chez les patients malgré l'oubli de l'événement qui les a provoquées.

Les chercheurs de l'université d'Iowa à l'origine de ce travail ont cherché à savoir si les sentiments et émotions persistaient malgré la perte de mémoire induite dans la plupart des cas par la maladie d'Alzheimer.

L'étude en question n'a porté que sur un faible nombre de participants : 17 patients atteints d'Alzheimer ont été testés tandis que 17 autres personnes - saines - servaient de groupe contrôle.

Les chercheurs ont fait voir à chacun des deux groupes des extraits de films propres à provoquer deux types d'émotions : la joie et la tristesse. Durant le visionnage, ils collectaient des évaluations sur ces émotions ressenties avant de soumettre les participants à un test de mémoire.

Les résultats ont montré que les malades expérimentaient des états prolongés de joie ou de tristesse, même après avoir oublié pourquoi. Un constat qui confirme **la persistance d'une vie affective bien réelle malgré les symptômes dévastateurs de la maladie.**

Des conclusions qui confirment donc la profonde influence qu'on les aidants et soignants sur le bien-être des malades d'Alzheimer. Un motif d'espoir ! [137]

*Perspectives
thérapeutiques : [83]*



Il existe de nombreuses perspectives médicamenteuses basées sur la physiopathologie. Les avancées récentes dans ce domaine, concernant l'amyloïdogenèse et les DNF(Dégénérescence NeuroFibrillaire), ont permis le développement de pistes thérapeutiques intéressantes mais qui n'ont toujours pas abouti à la commercialisation de médicaments efficaces.

Ainsi de nombreuses stratégies visant à réduire la production du peptide A β ou à stimuler son catabolisme sont actuellement envisagées.

*Des **inhibiteurs de la β -sécrétase**, enzyme clé dans la formation du peptide A β , sont à l'étude. Une réduction du peptide A β est retrouvée dans les modèles animaux lorsque le gène codant pour cet enzyme est invalidé [145]. De même la répression de la β -sécrétase par une approche ARN anti-sens diminue la production de peptide A β et les déficits cognitifs sur les modèles animaux [146].

Néanmoins, la principale difficulté rencontrée est la conception d'une molécule biodisponible et métaboliquement stable capable de passer au travers de la barrière hématoencéphalique. Pour cette raison, il n'y a, à ce jour, aucune molécule inhibant la β -sécrétase ayant atteint la phase 3 des essais cliniques [146].

*Les **inhibiteurs de la γ -sécrétase** ont également été proposés mais leur développement est freiné par leurs effets secondaires. Cette enzyme possède de nombreux substrats, autres que la protéine APP, dont certains sont importants pour la physiologie cérébrale, ce qui limite la recherche aux études chez l'animal pour le moment [146].

Des études ont tout de même été menées et montrent une réduction de 60% du peptide A β en 14 semaines chez des patients Alzheimer, mais sans amélioration significative des fonctions cognitives [147].

* La dernière enzyme clé, **l' α -sécrétase**, est impliquée dans la maturation physiologique d'APP en sAPP α , puis en peptide p3 dans la voie non amyloïdogène. [153-5]

L'activation de l' α -sécrétase entraîne donc théoriquement une diminution de production du peptide A β et un effet bénéfique neuroprotecteur par l'intermédiaire des α APP [146].

Là encore, la recherche rencontre des difficultés : certains agents stimulants l' α -sécrétase utilisés dans les études induisent des transformations néoplasiques .

- Une autre voie potentielle visant à réduire les taux de peptides A β est l'activation des enzymes de dégradation physiologiques du peptide comme la **néprilysine**. A ce jour, peu de molécules ont été développées [151,152].
- **Une approche vaccinale** dirigée contre le peptide A β est également à l'étude.

Les résultats chez l'animal ont été très prometteurs : les plaques amyloïdes disparaissent et les fonctions cognitives s'améliorent sur modèles murins .

Le mécanisme d'action n'est pas clair : d'une part, les anticorps ont la capacité de désagréger les fibrilles amyloïdes et d'autre part, ils diminuent le taux d'A β circulant, déplaçant ainsi l'équilibre existant entre les formes centrales et circulantes vers le compartiment périphérique, ce qui entraîne une diminution des taux de peptide A β dans le cerveau [145].

Cependant, les premiers essais cliniques chez l'homme en phase II ont du être stoppés à cause d'un nombre important de méningo-encéphalites chez les patients. A l'autopsie de ces patients, il a été mis en évidence une infiltration de lymphocytes T expliquant les encéphalites [149,150].

* Une autre piste de recherche s'appuie sur des **médicaments dissociant les agrégats de peptide A β** . Après être passées à travers la barrière hématoencéphalique, ces molécules sont capables de casser la structure secondaire des peptides A β et de dissocier les oligomères. Les essais thérapeutiques de phase III se mettent en place [148].

Les stratégies basées sur les mécanismes d'agrégation de la protéine Tau sont beaucoup moins développées en raison notamment de l'absence de modèles animaux. Des progrès récents dans ce domaine offrent de nouvelles pistes. Les études actuelles se lancent à la recherche d'inhibiteurs de kinases, d'activateurs de phosphatases ou d'autres régulateurs de la phosphorylation de Tau [148].

***Des dérivés du Taxol**, permettant de stabiliser les microtubules, ont été proposés dans le traitement des tauopathies mais ces médicaments présentent de nombreux effets indésirables [150]. Des agents intercalants inhibant l'agrégation des protéines Tau ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques des tauopathies mais n'en sont qu'au début des essais cliniques.[155]

Ci-dessous, les molécules et leurs cibles en cours d'étude dans les essais randomisés en France en décembre 2009 (Tableau XI).

Tableau XI Etat d'avancement et mécanismes d'action de différentes molécules à l'essai comme thérapeutique de la maladie d'Alzheimer (d'après l'Observatoire nationale de la recherche sur la maladie d'Alzheimer) [155]

Phase	Molécule (promoteur)	Type de traitement	Etat d'avancement
I	V950 (Merck)	Immunothérapie active	Recrutement en cours
II	ACC-001 (Wyeth/Elan)	Immunothérapie active	Recrutement en cours
	BMS-708163 (Bristol-Myers Squibb)	Inhibiteur de la gamma secrétase	Recrutement en cours
	CAD106 (Novartis)	Immunothérapie active	Actif, pas de recrutement
	EGb 761 (Ipsen)	Ginkgo biloba	Recrutement en cours
	Galantamine et donepezil (Janssen-Cilag)	Anticholinestérasique	Recrutement en cours
	Mémantine	Inhibiteur des récepteurs NMDA	Recrutement en cours
III	3APS (Bellus Health)	Inhibiteur de l'agrégation de l'Aβ	Actif, pas de recrutement
	Bapineuzumab (Wyeth)	Immunothérapie passive	Recrutement en cours
	Galantamine (Johnson & Johnson)	Anticholinestérasique	Recrutement en cours
	LY2062430 (Eli Lilly)	Immunothérapie passive	Recrutement en cours
	LY450139 (Eli Lilly)	Inhibiteur de la gamma secrétase	Recrutement en cours / actif pas de recrutement (2 essais)
	RO5313534 (Hoffmann-La Roche)	Agoniste partiel des récepteurs alpha-7 nicotiniqes	Recrutement en cours
	Rivastigmine (Novartis)	Anticholinestérasique	Actif, pas de recrutement
	Rosiglitazone XR (GlaxoSmithKline)	Anti-diabétique (thiazolidinedione)	Actif, pas de recrutement
IV	Donepezil (Eisai)	Anticholinestérasique	Actif, pas de recrutement
N/A	Jus riche en polyphénols	Supplément nutritionnel	Recrutement en cours
	Supplément d'oméga-3 + intervention multidomaine	Supplément nutritionnel + intervention non pharmacologique	Recrutement en cours

N/A : Non applicable (supplément nutritionnel)

ACTUALITES 2015 DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER :

1. Janvier 2015 : Association Baclofène et Acamprosate [156]

Nouvelle approche thérapeutique associant **Acamprosate et Baclofène** s'avère efficace contre la Maladie d'Alzheimer.

C'est, en effet, la promesse d'une étude française publiée par la revue *Nature* au début du mois de janvier 2015. Testée sur la souris, la combinaison **Acamprosate + Baclofène** s'est avérée avoir un effet synergique et réduire les déficits cognitifs d'un animal modèle souffrant de la maladie.

Des essais d'innocuité chez l'homme ont d'ores et déjà commencé, selon le Pr Daniel Cohen, PDG de Pharnext, l'entreprise en charge de cette étude.

Cette approche s'appuie sur une hypothèse encore non totalement élucidée : le lien entre un déséquilibre du système Gaba et la maladie d'Alzheimer.

Le système GABA (Acide Gamma-Amino Butyrique) , composé d'un récepteur et d'un neurotransmetteur du même nom, inhibiteur de la transmission synaptique, est très répandu dans le système nerveux humain. On estime que près de la moitié de nos synapses fonctionnent grâce au GABA.

Par ailleurs, le système Gaba est la cible de nombreux médicaments. Les anxiolytiques de la famille des benzodiazépines ont un effet sur une sous-catégorie des récepteurs GABA, les GABA 'A', en augmentant l'inhibition de la transmission du signal nerveux d'une synapse à la suivante.

Certains médicaments contre l'alcoolisme agissent également sur ce système, en l'occurrence le Baclofène qui se fixe sur une autre sous-catégorie de récepteurs GABA , les Gaba 'B'.

La combinaison **Acamprosate** + **Baclofène** a amélioré l'état des souris malades. Meilleure mémoire d'apprentissage, meilleure mémoire spatiale, amélioration des déficits cognitifs, les animaux traités avec cette combinaison ont vu leur maladie régresser.

N'oublions pas toutefois que d'une part la maladie d'Alzheimer de la souris mime imparfaitement la maladie humaine donc ce qui fonctionne chez la souris ne fonctionnera pas nécessairement chez l'être humain, d'autre part cette approche thérapeutique n'a pas assez de fondement physiopathologique, elle est plutôt basée sur les résultats obtenus chez l'animal.

Quoi qu'il en soit, si ce traitement synergique voit le jour, il sera à réserver aux premiers stades de la maladie, avant la survenue des sinistres plaques amyloïdes. *Or, à un stade aussi précoce, se posera la question des effets secondaires induits par ces traitements, notamment un risque plus important de crises épileptiques. [156]*

1. MARS 2015 : Ultrasons [157]

Deux chercheurs de l'Institut du cerveau de l'université du Queensland (Australie) sont parvenus à restaurer en partie la mémoire de souris modèle de la maladie d'Alzheimer grâce à une stimulation par ultrasons de certaines cellules du cerveau. Des travaux d'importance qui constituent une percée dans la recherche sur cette maladie jusqu'ici réfractaire à tous les traitements.

Dans leur étude publiée mercredi 11 mars 2015 dans la revue *Science Translational Medicine*, Gerhard Leinenga et Jürgen Götz expliquent que ce traitement par ultrasons a permis d'éliminer les plaques de protéine bêta-amyloïde responsables de la dégénérescence des neurones caractéristique d'Alzheimer. 75% des sujets testés auraient retrouvé leurs capacités cognitives dégradées par la maladie.

L'utilisation des ultrasons a en effet permis de faire tomber une barrière qui se dresse systématiquement contre toutes les tentatives de traitement. Cet obstacle, c'est la barrière hémato-encéphalique qui contrôle les échanges entre le sang et le cerveau. En effet, cette couche étanche et protectrice de cellules protège certes le cerveau contre les infections, mais bloque aussi les médicaments. Elle joue le rôle de filtre entre la circulation sanguine et les tissus cérébraux.

Les chercheurs sont donc parvenus à pénétrer cette défense naturelle en injectant des micro-bulles de gaz dans le sang qui, vibrant sous l'effet des ultrasons, ont permis d'ouvrir une brèche au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Cette action provoque en effet une libération d'**albumine** qui, en pénétrant la barrière hémato-encéphalique, **stimule la microglie**, une population de cellules du système immunitaire spécifiques au cerveau notamment chargée d'éliminer l'accumulation de la protéine bêta-amyloïde.

Jusqu'à présent cette technique n'avait été testée que chez des singes. Mais les chercheurs prévoient désormais de la tester sur des moutons auxquels on aurait induit un équivalent de la maladie d'Alzheimer.

À noter également : que durant le même mois de Mars 2015, le neuro-chirurgien Todd Mainprize, de l'université de Toronto, a eu recours aux ultrasons pour ouvrir momentanément la barrière hémato-encéphalique afin d'acheminer une dose de chimiothérapie dans une tumeur dans le cerveau d'un malade. Ce qui est considéré comme l'un des premiers essais cliniques de cette technique [157].

4. AVRIL 2015 : DMFO : DiFluoroMéthylOrnithine [158]

Un nouveau mécanisme pouvant expliquer l'apparition de la maladie d'Alzheimer a peut-être été mis en évidence par des chercheurs de l'université Duke (Caroline du Nord, Etats-Unis).

C'est sur l'**Arginine**, un acide aminé essentiel à de nombreux processus métaboliques, que les chercheurs se sont penchés. Plus précisément, sur sa destruction par la microglie .

Lors d'expériences réalisées sur des souris de laboratoire, le fait de bloquer ces cellules qui détruisaient l'arginine a permis d'empêcher la formation de plaques amyloïdes caractéristiques d'Alzheimer.

Des résultats intéressants publiés mardi 14 avril 2015 dans le *Journal of Neuroscience* affirment que *la destruction de l'arginine est importante dans le mécanisme de la maladie, c'est pourquoi ; il serait peut-être possible en la bloquant d'inverser cette pathologie.*

Pour cette recherche, les scientifiques ont utilisé des souris modifiées génétiquement il y a plusieurs années pour que leur système immunitaire soit notamment plus similaire à celui des humains.

Comparativement aux autres rongeurs utilisés pour simuler la maladie d'Alzheimer, ces souris ont aussi développé des plaques de bêta amyloïde, de la dégénérescence neurofibrillaire, des pertes de neurones et montré des changements de comportement comme une perte de la mémoire.

L'émergence graduelle de ces symptômes chez ces animaux a donné à ces chercheurs la possibilité d'étudier leur cerveau pendant assez longtemps pour voir comment la maladie a commencé. En étudiant les anomalies du système immunitaire tout au long de la vie de ces souris, ils ont constaté que certaines cellules clés du système immunitaire qui résident dans le cerveau et la moelle épinière, appelées « microgliocytes », ont commencé à se diviser et à changer tôt dans la maladie d'Alzheimer chez ces animaux.

Ces microgliocytes ont produit une enzyme, **l'Arginase**, destructrice de l'arginine, qui était fortement présente dans des régions du cerveau importantes pour la mémoire et aussi là où les neurones périssaient en grand nombre.

Les chercheurs ont réussi à neutraliser cette enzyme (arginase) grâce à une molécule ; il s'agit d'un médicament expérimental anticancéreux appelé **DFMO (DiFluoroMéthylOrnithine)**, qui, utilisé avant l'apparition des symptômes chez les souris a permis une réduction des plaques développées dans leur cerveau ainsi que de meilleures performances aux tests de mémoire.

Or, si la molécule DFMO fait déjà l'objet d'essais cliniques chez des humains pour traiter certains cancers, elle n'a jamais été évaluée comme une thérapie potentielle contre Alzheimer.

Ainsi, dans de nouveaux travaux, ces chercheurs étudient - toujours chez des souris - les effets de ce traitement après l'apparition des symptômes d'Alzheimer pour voir s'il peut les inverser.

Toutefois, il reste déconseillé au public de chercher à consommer plus d'arginine (naturellement présent dans la viande rouge, la volaille, le poisson et les produits laitiers) ou de prendre des compléments diététiques ; car le cerveau est protégé par la barrière hémato-encéphalique qui détermine la quantité d'arginine pouvant y pénétrer. [158]

Prévention



Actuellement, aucune preuve solide ne démontre qu'il existe des moyens de prévenir la maladie d'Alzheimer. Certaines pistes de recherche sont cependant encourageantes [21].

On cite à titre d'exemple:

1 - Le régime méditerranéen : *paraît* jouer un rôle protecteur contre la Maladie d'Alzheimer comme le signale une nouvelle étude américaine [173] : une réduction de 20 à 40% du risque de la maladie d'Alzheimer. Ce dernier est caractérisé par : une forte consommation de légumes, légumineuses, fruits et céréales, d'acides gras insaturés (sous forme d'huile d'olive dans les vinaigrettes et pour la cuisson) associée à une faible consommation de graisses saturées , une consommation modérée de poisson , une consommation faible à modérée de produits laitiers (fromages ou yaourts), une faible consommation de viande et de volaille , une consommation régulière et faible d'alcool, surtout sous la forme de vin et en général aux repas.

Ce régime englobe ainsi la plupart des composants alimentaires potentiellement bénéfiques pour la Maladie d'Alzheimer et les performances cognitives.

2 - Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens : paraît avoir un rôle protecteur encore plus puissant comme viennent de le montrer plusieurs études rétrospectives [159,160], le plus souvent transversales.

Le risque relatif était réduit à 0.65 après un traitement de moins de 2 ans, et à 0.40 lorsque le traitement avait dépassé cette durée [161].

La réduction de risque associée à un traitement par l'aspirine était aussi significative, mais plus faible (risque relatif : 0.74), alors qu'un simple antalgique (l'acétaminophène) n'avait pas d'effet [162].

Ces résultats très intéressants, qui pourraient être expliqués par la réduction du processus inflammatoire chronique mis en évidence au sein des plaques séniles, font espérer une prévention efficace (permettant au moins le ralentissement du processus pathologique) [163,164].

3- Le traitement par les antioxydants_: une étude sur 4570 personnes âgées montre que la prise conjointe de vitamine E (400UI = 266mg) et de vitamine C (500mg), par leurs propriétés anti-oxydantes, réduirait de 70 % le nombre de nouveaux cas de maladie d'Alzheimer. Des doses plus faibles ou les vitamines prises isolément, n'auraient pas d'efficacité [167-9].

Les recherches se poursuivent pour confirmation et précision des doses optimales .

4 - Le traitement par les œstrogènes : plusieurs études transversales et utilisant la technique des cas témoins ont montré que le risque relatif de l'Alzheimer était abaissé d'au moins 45% chez les femmes traitées par œstrogènes après la ménopause.

L'ensemble de ces observations encourageantes peuvent être critiquées, car les personnes suivies au cours d'études prospectives diffèrent souvent de la population générale transversale en ce qui concerne les liens de causalité entre une maladie et un traitement. L'information n'est certainement pas recueillie aussi facilement chez un patient atteint d'Alzheimer que chez une personne de contrôle.

Ces résultats devront être vérifiés par les études contrôlées en cours [166].

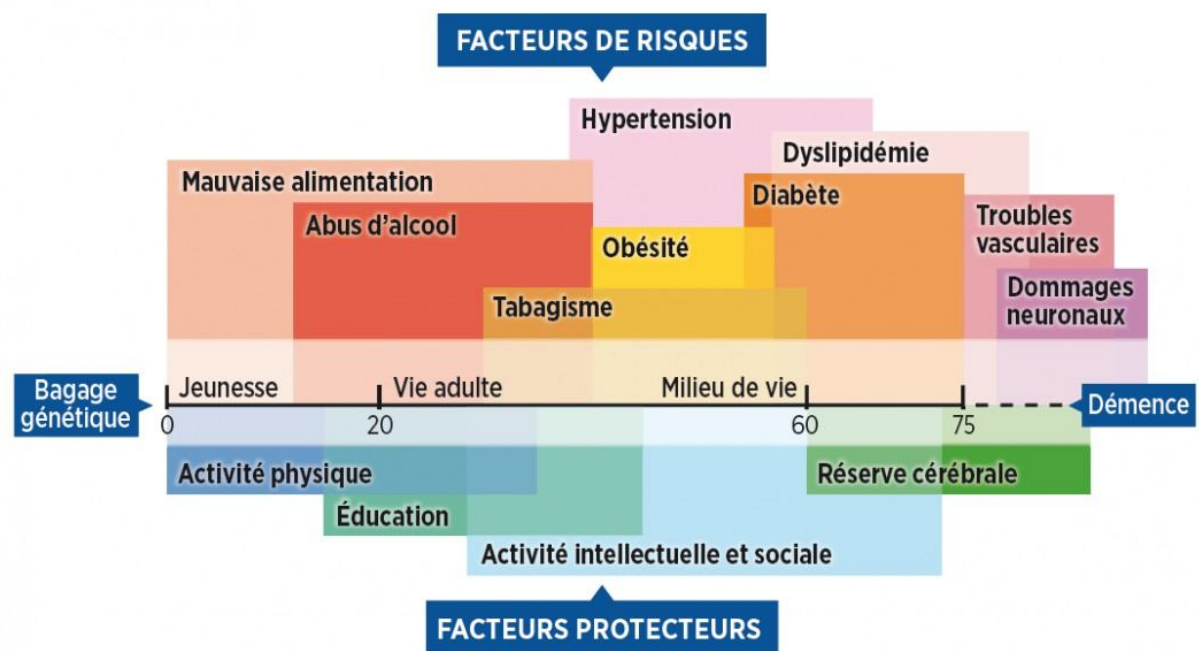
5 - L' Entraînement mental : Des recherches indiquent que le fait de rester en forme mentalement pourrait retarder la démence.

C'est le cas notamment de la fameuse « Nun Study » portant sur l'Alzheimer [165]. Cette étude est en cours depuis 1986 auprès de 678 religieuses de l'ordre des School Sisters of Notre Dame, une communauté où l'âge moyen est de 85 ans et où plusieurs ont plus de 90 ans. Chez ces religieuses, le taux de la maladie d'Alzheimer est nettement plus bas que celui de la population générale et, fait significatif ; beaucoup d'entre elles sont très instruites et mènent des activités intellectuelles fort exigeantes pour leur âge [165].

Des chercheurs croient donc que le fait de garder un esprit actif tout au cours de sa vie favorise le maintien et la croissance de connexions entre les neurones, ce qui retarderait la démence.

Par ailleurs, certains estiment qu'un haut degré d'instruction aiderait à réussir plus facilement les tests cognitifs utilisés pour diagnostiquer la démence et permettrait ainsi de dissimuler plus longtemps la présence de la maladie.

Les **recherches actuelles** proposent d'autres bouées de secours contre l'Alzheimer , toutefois toutes s'axent autour de la lutte contre les facteurs de risque et la promotion des facteurs protecteurs : (figure 20)



Si tout au long de la vie, des facteurs peuvent accroître le risque de démence, d'autres facteurs protègent contre ce risque (d'après Kivipelto et al. 2013, *Alzheimer's & Dementia*).

Figure 24 Facteurs de risque et Facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer selon l'âge où ils interviennent

Les facteurs de risques se répartissent en 3 principaux groupes :

- **Génétiques**
- **Environnementaux et**
- **Comportementaux**

Les facteurs génétiques étant, par définition, non modifiables, il convient d'agir sur les seconds.

Les facteurs environnementaux ont un impact sur la façon dont s'expriment nos gènes selon le généticien spécialiste de l'Alzheimer Harald Hampel.

C'est pourquoi, si nous adoptons des styles de vie protecteurs, nous pourrions nous maintenir en dessous de la frontière de déclenchement des symptômes. Nous pouvons donc tous faire quelque chose pour retarder Alzheimer, à condition de préparer nos défenses tout au long de notre vie.

Selon les travaux de Deborah Barnes, du Medical Center de San Francisco (États-Unis), un faible niveau d'éducation augmenterait de 19% le risque de contracter la maladie, le tabagisme de 14%, l'inactivité physique de 13 %, la dépression de 11%, l'hypertension artérielle du milieu de vie de 5%, le diabète de 2% et l'obésité du milieu de vie de 2%.

Pourtant, ces données observées n'établissent pas de lien de causalité directe.

Il s'agit donc maintenant d'apporter la preuve que modifier ces facteurs retarderait réellement la maladie.

Des études tentent d'établir les impacts du mode de vie : à cette fin, l'Europe a lancé trois études de prévention de la démence dans le cadre de l'European Demantia Prevention Initiative (EDPI) créée en 2011. L'étude Néerlandaise « preDiva » essaie ainsi pendant deux ans d'améliorer l'état de santé de 3534 sujets — dont plus d'un tiers souffre des problèmes cardiovasculaires — pour déterminer l'impact sur la démence. L'étude Finlandaise FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) suit pendant deux ans 1200 sujets ayant un risque de déclin cognitif en leur proposant un guide nutritionnel, un entraînement physique et cognitif, une activité sociale et une gestion du risque vasculaire.

Quant à l'étude française MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial), elle suit depuis trois ans 1680 personnes d'au moins 70 ans dites fragiles. Certaines ont suivi des ateliers collectifs, des recommandations nutritionnelles et de l'activité physique. D'autres ont pris des omégas 3. Et les premiers résultats de ces études — encore confidentiels — semblent encourageants.

En attendant les premières recommandations qui découleront peut-être de ces études, « il convient d'éviter les agressions contre les neurones et les vaisseaux du cerveau », martèle Henryka Lesniewska, docteur en psychologie, neuropsychologue et art-thérapeute, qui a suivi 5000 malades atteints de la maladie d'Alzheimer ces vingt-cinq dernières années, notamment dans le centre hospitalier d'Arpajon (Essonne) ; pour la thérapeute, dès l'âge de 40 ans chacun doit mettre en place une "prévention primaire" relevant d'actions qui protègent la réserve cérébrale, cet ensemble de neurones et de connexions acquis à la naissance et renforcé durant les apprentissages.

Sur le plan physiopathologique, l'agression réalisée par la maladie d'Alzheimer se matérialise par 3 aspects : (figure 21)

- 1- Dépôts de peptide Amyloïde- β
- 2- Dépôts de protéine tau phosphorylée
- 3- Désintégration des microtubules composant les axones par la protéine tau phosphorylée.

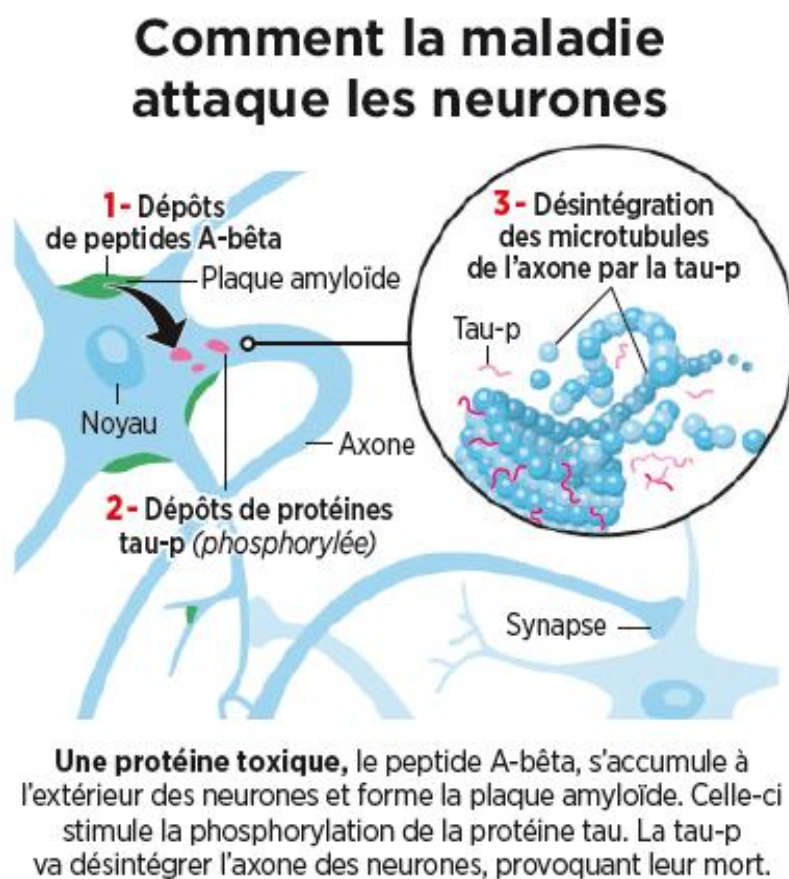
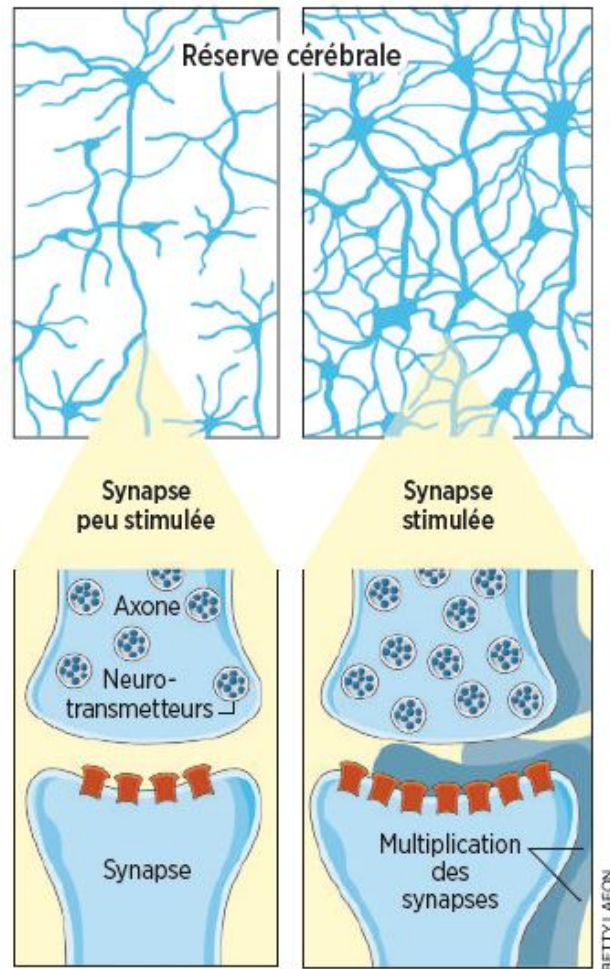


Figure 25 : Schéma simplifié qui explique la formation des plaques amyloïdes et le processus de désintégration des axones

La prévention passe notamment par la potentialisation de la réserve cérébrale ; chose qui ne peut être obtenue que par stimulation cognitive apportée par une vie intellectuelle et sociale riche [170].

En effet, cette stimulation cognitive, permet non seulement de maintenir efficace et efficiente la réserve cérébrale mais aussi de l'améliorer par la création de nouvelles synapses et connexions (Figure 22)

Comment le cerveau peut résister



La réserve cérébrale (ensemble de neurones et de synapses acquis à la naissance) compense les neurones détruits par la maladie et permet d'y résister un certain temps. Cette réserve peut être préservée à tous âges par la stimulation cognitive, qui produit de nouveaux neurones, renforce et multiplie les synapses.

Figure 26 Schéma simplifié qui explique l'optimisation de la réserve cérébrale par la stimulation cognitive

Par ailleurs, la prévention passe aussi par l'arrêt du **tabagisme** et la prise en charge des **troubles cardio-vasculaires** ainsi que de la **dépression**. Mais aussi par un **équilibre nutritionnel** et une bonne **activité physique**, extrêmement bénéfiques.

En définitive, la communauté de scientifiques et chercheurs ont dégagé 5 principales directives considérées comme le gold standard dans la lutte contre la démence type Alzheimer : [171]

1 . Entraînement mental et scolarité poussée :

Une scolarité longue conférerait en effet une protection contre les manifestations cliniques d'une démence type Alzheimer.

Ainsi, atteindre ou dépasser le certificat d'études baccalauréat serait associé à un moindre risque de démence [172]. Ce qu'appuie une étude canadienne [173] : effectuer moins de six années de scolarité (à partir du CP) doublerait le risque par rapport à ceux dont la scolarité a dépassé treize années (bac +1).

Même constat après observation de 20.658 Européens de plus de 50 ans [174] : chaque année supplémentaire passée sur les bancs de l'école compensera quatre ans de vieillissement cognitif. De plus, parler deux langues couramment repousserait de cinq ans l'apparition des symptômes [175].

Les diplômes ne font cependant pas tout. Un travail non répétitif et stimulant est associé à un risque moindre de démence [176].

2 . Activité sportive régulière :

30 à 60 minutes d'activité physique quotidiennes (marcher, monter les escaliers...) plus deux séances de 20 à 60 minutes par semaine d'exercices (randonnée, vélo...), telle est la prescription des scientifiques pour un cerveau en pleine forme.

Une méta-analyse, incluant 15 études prospectives sur 33.816 patients non déments de plus de 55 ans, a montré que les personnes ayant une activité physique faible à modérée ont 35% de risque en moins de développer des troubles cognitifs que des sédentaires, et jusqu'à 38% pour une activité intensive [177].

L'activité physique maintient une bonne santé des vaisseaux, ce qui entretient un fonctionnement optimal du cerveau, elle aurait aussi un effet anti-inflammatoire, antioxydant et, surtout, favoriserait la libération de neurotrophines. Ces facteurs de croissance stimulent la neurogenèse au niveau de l'hippocampe (structure cérébrale impliquée dans la mémorisation).

Sur 120 adultes de plus de 66 ans, un an d'exercices réguliers est associé à un accroissement du volume de l'hippocampe de 2 %, avec de meilleurs taux de facteurs de croissance cérébraux alors que chez le groupe témoin (inactifs) l'hippocampe rétrécissait de 1,4 % [178].

3. Lutte contre la dyslipidémie et le Diabète :

- Le traitement de l'hypertension artérielle permet de réduire le risque d'Alzheimer.

En 1998, une étude (Syst-Eur) sur plus de 2000 personnes de plus de 60 ans dévoilait que deux ans de traitement de l'hypertension artérielle réduisaient de moitié le nombre de cas de démence [179]. Une personne d'âge moyen hypertendue a un risque accru de connaître une démence liée à l'âge ; selon l'étude « Honolulu Asian Aging », ce risque serait associé à une baisse de peptide A-bêta circulant dans le plasma [180].

- Le cholestérol est aussi un facteur de risque, qui est réduit de 29 % chez les patients traités contre le cholestérol par statines [181].

Ainsi, un excès de cholestérol en milieu de vie est lié à un risque accru de la maladie [182].

- Le diabète favorise aussi l'apparition des troubles cognitifs par perte de neuroplasticité de l'hippocampe.
- L'association entre indice de masse corporelle trop élevé en milieu de vie et risque d'Alzheimer est aussi avérée.
- Enfin, une étude montre que plus on fume, plus le risque d'Alzheimer augmente, avec un accroissement du nombre de plaques amyloïdes dans le cerveau [183].

4. Nutrition saine et équilibrée :

- Manger des fruits, légumes, poissons, céréales, huiles riches en omégas 3, vin, c'est bon pour le cerveau [184]. Selon une étude menée sur 2.000 personnes, pour celles qui ont suivi ce régime, le risque de démence est diminué de 40 %.
- La consommation régulière de poissons riches en omégas 3 réduirait ce risque dans les sept ans qui suivent [185,186].
- En revanche, un manque de vitamines B9 et B12 (présentes dans la levure, le foie, le melon, les épinards...) multiplie par deux le risque de développer Alzheimer.
- Une étude sur des personnes de plus de 65 ans a révélé que celles dont le taux de vitamine D dans le sang était inférieur à 25 nmol/l présentaient un risque multiplié par 2,22 [187].
- Il faut savoir aussi que deux à quatre tasses de Café par jour réduiraient le risque d'Alzheimer. La caféine protège les neurones, chez la souris du moins, réduit les plaques amyloïdes et atténue certains mécanismes inflammatoires [188].

5. Stimulation cognitive :

-Il vaut mieux peindre, bricoler, faire de la musique, des puzzles, jouer aux cartes..., que regarder la télévision.

Des activités mentales variées quotidiennes, sociales et de loisirs diminuent le risque de démence [190]. Pourvu qu'elles soient stimulantes et non répétitives.

Le mieux, d'ailleurs, est de ne pas attendre la retraite ; ces pratiques doivent être développées et entretenues entre **20 et 60 ans**.

-Elles maintiennent en effet la réserve cérébrale en activant la plasticité du cerveau. Deux méta-analyses ont été menées sur 29.000 et 47.000 sujets [191] ; la première montre qu'une activité mentale complexe durant toute la vie est corrélée à une baisse de 46% de l'incidence de la démence et la seconde que l'entraînement cognitif aide à lutter contre la survenue d'Alzheimer puis ralentit sa progression.

-Dix patients atteints d'Alzheimer (de 76 ans) et 11 témoins ont été étudiés de 2005 à 2011 [192] : les individus ayant une activité cognitive importante développent moins de plaques amyloïdes que les seniors moins actifs. D'autant plus si les activités ont été effectuées durant la vie entière[171].

Conclusion



La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées, le nombre de personnes atteintes va encore augmenter dans les années à venir du fait du vieillissement de la population [200,201,205].

Outre sa fréquence, elle est grave par l' handicap qu'elle engendre et les difficultés de sa prise en charge autant pour l'entourage du patient que pour la société [193].

Des progrès majeurs ont été réalisés au cours de ces dernières années qui concernent la connaissance des lésions de l'Alzheimer.

Si la cause de l'affection demeure toujours inconnue, ces progrès ont eu deux conséquences essentielles : [194]

L'une est d'ordre **diagnostique**: c'est la mise en évidence aujourd'hui possible, in vivo, des anomalies protéiques spécifiques de la maladie dans les fluides biologiques des patients, voire dans le cerveau par les techniques modernes de neuro-imagerie.

L'autre est d'ordre **thérapeutique**: c'est la connaissance des véritables cibles thérapeutiques, ce qui laisse espérer la mise au point de nouvelles molécules interagissant sur le processus pathologique lui-même. [196,197,199]

Ces avancées offrent une nouvelle vision de l'Alzheimer, mais on est encore loin de la coupe aux lèvres.

Si les enjeux scientifiques sont maintenant clairs, le chemin qui conduira à un traitement efficace est certainement encore long, d'où la nécessité de promouvoir la prévention primaire en luttant contre les facteurs de risque. [207]

Résumés



RESUME

Titre : Maladie d'Alzheimer : diagnostic et perspectives thérapeutiques

Auteur : SOBHI Aya

Mots clés : Alzheimer, démence, dégénérescence neurofibrillaire, plaques amyloïdes, thérapeutique.

La maladie d'Alzheimer est le chef de file des démences neurodégénératives, elle est caractérisée par l'association de troubles cognitifs et comportementaux survenant typiquement chez des individus dont l'âge excède 65 ans.

Cette une maladie particulièrement grave du fait de ; sa prévalence mondiale élevée, l'handicap majeur qu'elle entraîne et les difficultés de sa prise en charge.

Le Diagnostic positif d'Alzheimer est probabiliste et repose sur une démarche en 2 temps : mise en évidence d'un syndrome démentiel, puis mise en évidence des arguments cliniques, biologiques et radiologiques en faveur de la maladie.

Il existe deux types de lésions cérébrales spécifiques de la maladie : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques amyloïdes, ces lésions peuvent être objectivés au cours d'un examen anatomo-pathologique effectué en post-mortem.

De grands progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières décennies, notamment avec l'émergence de nouvelles thérapies et la mise en essai d'une multitude d'autres, toutefois, l'efficacité reste toujours décevante surtout dans les stades avancés de la maladie, d'où la pertinence de promouvoir les mesures de prévention.

SUMMARY

Title: Alzheimer's disease: diagnosis and therapeutic perspectives

Author: SOBHI Aya

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, neurofibrillary tangles, amyloid plaques, therapeutic.

Alzheimer's disease is the leader of neurodegenerative dementias, it is characterized by a combination of cognitive and behavioral disorders which typically occurs in individuals whose age exceeds 65 years.

It is a highly serious illness due to; its high worldwide prevalence, the major disability that it creates and the difficulties of its management.

The positive diagnosis of Alzheimer's is based on a probabilistic approach in 2 stages: evidence of a dementia syndrome and identification of clinical, biological and radiological arguments of the disease.

There are two specific types of brain lesions of the disease: neurofibrillary tangles and amyloid plaques, these lesions can be objectified in a pathological examination performed postmortem.

Great therapeutic progress has been made in recent decades, particularly with the emergence of new therapies and the development testing of a multitude of others, however, efficiency is always disappointing especially in advanced stages of the disease, hence the relevance of promoting the prevention.

الملخص

العنوان: مرض الزهايمر: التشخيص ووجهات النظر العلاجية

من طرف: آية صبحي

الكلمات الأساسية: مرض الزهايمر ، متلازمة العته، التشابك الليفي العصبي، لويحات أميلويد،
الوسائل العلاجية .

الزهايمر هو المرض الأكثر شيوعا في متلازمات العته، ويتميز هذا المرض بمزيج من الاضطرابات المعرفية والسلوكية التي تحدث عادة عند الأشخاص الذين تتجاوز أعمارهم 65 عاما. إنه مرض خطير للغاية، نتيجة لارتفاع معدل انتشاره في جميع أنحاء العالم، والعجز الشديد الذي يخلق والصعوبات التي تواجه تشخيصه ومداوته.

يستند تشخيص مرض الزهايمر على النهج الاحتمالي، بحيث يتم ذلك في مرحلتين: بيان وجود متلازمة العته ومن ثم تحديد الحجج السريرية والبيولوجية والإشعاعية للمرض. ولقد أحرز العلماء تقدما كبيرا في العقود الأخيرة فيما يخص مداوة المرض، خاصة مع ظهور علاجات جديدة وتطوير العديد من الأدوية التي لاتزال تخضع للتجارب السريرية، ومع ذلك، تبقى العلاجات المتوفرة حاليا مخيبة للآمال خاصة عندما تستعمل في مراحل متقدمة من المرض، ومن هنا تظهر أهمية تعزيز الوقاية.

Références bibliographique



- [1] American Psychiatric Association Diagnostis and statistical manual of mental disorders, 4th ed (DSM-IVTR). Text Revised ed. Washington, D.C.:2000
- [2] **Guerric DIDIERLAURENT** Intérêt du Ratio A β 42/A β 40 dans l'interprétation du bilan biologique de la maladie d'Alzheimer chez 122 patients recrutés dans les centres mémoire Lorrains , Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine , faculté de medecine de Nancy , le7 Novembre 2011
- [3] Guy M McKhann, « Changing concepts of Alzheimer disease », JAMA: The Journal of the American Medical Association 305, no. 23 (juin 15, 2011)
- [4] Clifford R Jack Jr et al., « Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease », *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7, no. 3 (mai 2011): 257-262.
- [5] **Guy M McKhann et al.**, « 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: The Journal of the Alzheimer's Association* 7, no. 3 (mai 2011): 263-269.

- [6] **BERR Claudine, VERCAMBRE Marie-Noël, NASSISME Tasnine**
Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives.
Volume 7 ;7-14,décembre 2009, synthèse. Inserm U 88,université Montpellier 1,service de neurologie CMRR CHU Montpellier,
University collège Londres Royaume Uni
- [7] Recommandations de bonnes pratiques d'accompagnement et de soins pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou troubles apparentés, Direction départementale des affaires sanitaires et sociales du Nord, septembre 2007
Méotis, réseau régional de la mémoire du Nord-Pas-de-Calais
- [8] **TOUCHON J, PORTET F.** la maladie d'Alzheimer.
3^{ème} édition in consulter prescrire. Masson Ed. Paris, 2004 :177p.
- [9] [www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologiepsychiatrie/ dossiers-d-information/alzheimer](http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologiepsychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer)
- [10] Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Haute Autorité de Santé ; 2011.
- [11] **McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Neurology. 1984 Jul ;34(7) :939–944.
- [12] www.maladie d'Alzheimer.fr

- [13] **Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA.** Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1119-2
- [14] **Katzman R, Fox PJ.** The world-wide impact of dementia projections of prevalence and costs. *Epidemiology of Alzheimer's disease. From gene to prevention.*
Berlin: Springer Verlag; 1999: 1-17.
- [15] « Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicamenteux et sociétaux » Expertise collective. Editions Inserm, 2007 ; 369-375.
- [16] **Amouyel P.** Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.* 1998; 48: 1879-1883.
- [17] **Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger- Gateau P** Le programme de recherche PAQUID sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultats initiaux. *Rev Neurol* 1991 ; 147 : 225-230.
- [18] **Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR.** Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe. A collaborative study of 1980-1990 prevalence findings.
Ann Neurol 1991 ; 30 : 381-390.
- [19] fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_d'Alzheimer
- [20] **M. Benabdeljlil.** Synthèse Neurologie ; Actualités sur la maladie d'Alzheimer. *Rev. Espérance Médicale* 2000, 58, 63-64.

- [21] **N. Lamrini** Prise en charge médicamenteuse de la Maladie d'Alzheimer. Thèse de Pharmacie, Rabat. 2008
- [22] **Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, Ghozali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F.** The Biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 52(6):1158-65, 1999
- [23] **Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT.** Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42(3 Pt 1):631-9, 1992
- [24] **Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, Carlin L, Schmeidler J, Davis KL** Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 52(1):81-8, 1995.
- [25] **Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, Morrison JH,** Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 60(9):1495-500, 2003.
- [26] **Glenner GG, Wong CW.** Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res. Commun* 120(3):885-90, 1984.
- [27] **Sisodia SS, St George-Hyslop PH.** Gamma-Secretase, Notch, Abeta and Alzheimer's disease: where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci* 3(4):281-90, 2002

- [28] **Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, Ackermann U, Jones G, SzekeC, Salvado O** Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69(1):181-92, 2011
- [29] **Braak, H., & Braak, E.** Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of aging*, 18(4), 351-357 (1997)
- [30] **Braak, H., & Del Tredici, K.** The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathologica*, 121(2), 171-181 (2010).
- [31] **Chételat, G.** Alzheimer disease: A-independent processes—rethinking preclinical AD. *Nature Reviews Neurology*, 9(3), 123-124. (2013).
- [32] **Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF.** Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2010 Dec 22;8:89
- [33] **Hodges J.** The amnesic prodrome of Alzheimer's disease. *Brain* 1998; 121: 1601-2
- [34] **Sarazin M, Horne N, Dubois B.** Natural history of Alzheimer's disease and other dementing illnesses. London: Martin Dunitz; 2002. p. 183-98
- [35] **Hempel H, Goerntz A, Buerger K.** Advances in the development of biomarkers for Alzheimer's disease: from CSF total tau and Abeta(1-42) proteins to phosphorylated tau protein. *Brain Res Bull.* 2003 Aug 15;61(3):243-53.

- [36] **Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttila T.** Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Neurology* 2005;64:1294–7.
- [37] **Godbolt AK, Cipolotti L, Watt H, Fox NC, Janssen JC, Rossor MN.** The natural history of Alzheimer disease: a longitudinal presymptomatic and symptomatic study of a familial cohort. *Arch Neurol* 2004;61:1743–8.
- [38] **De Leon MJ, Mosconi L, Blennow K, DeSanti S, Zinkowski R,** Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1097:114–45.
- [39] **Hodges JR, Patterson K.** Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 1995; 33: 441-459
- [40] **Laurent B,** Thomas-Anterion C, Allegri RF. Mémoires et démences. *Rev Neurol* 1998; 154: 33-49
- [41] **Martin A, Fedio P.** Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain Lang* 1983 ; 19 : 124-141
- [42] **Petit H, Bakchine S, Dubois B.** Convergences d'un groupe pluridisciplinaire d'experts français sur les modalités du diagnostic et du traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. *Rev Neurol* 1998; 154: 432-438

- [43] **Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A,** The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1158-1165
- [44] **Cummings JL, Benson DF, Hill MA, Read S.** Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985; 35: 394-397
- [45] **Sarazin M, Dubois B.** Mild cognitive impairment or pre-demential Alzheimer's disease? *Rev Neurol* 2002; 158 (suppl10): S30-S34
- [46] **Dubois B, Albert ML.** Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 3: 246-8
- [47] **Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B.** "The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Med* 2002; 31: 1696-9
- [48] **Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D,** Cognitive process in preclinical phase of dementia.
Brain 1998; 121 (Pt1): 135-41
- [49] **Faber-Langendoen K, Morris JC, Knesevich JW, La Barge E,** Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1988; 23: 365-370
- [50] **Martin A, Fedio P.** Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge.
Brain Lang 1983 ; 19 : 124-141

- [51] **Cummings JL, Benson DF, Hill MA, Read S.** Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985; 35: 394-397
- [52] **Huff FJ, Becker JT, Belle SH, Nebes RD, Holland AL, Boller F.** Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1987 ; 37: 1119-1124
- [53] **Roudier M, Marcie P, Podrabinek N, Lamour Y, Davous P.** Étude neuropsychologique quantifiée dans la démence sénile de type Alzheimer. *Encéphale* 1989; 15: 397-403
- [54] **Kirk A, Kertesz A.** On drawing impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991 ; 48 : 73-77
- [55] **Delay J, Brion S.** Les démences tardives. Paris : Masson, 1962
- [56] **Rapcsak SZ, Croswell SC, Rubens AB.** Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 664-668
- [57] **Derouesne C.** Maladie d'Alzheimer : étude clinique. Paris : Flammarion, 1991 : 93-115
- [58] **Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B.** Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 806-809
- [59] **Hof PR, Bouras C, Constantinidis J, Morrison JH.** Balint's syndrome in Alzheimer's disease: specific disruption of the occipito parietal visual pathway. *Brain Res* 1989; 493: 368-375

- [60] **Davous P, Panisset M, De Agostini M, Boller F.** Visuo-spatial dysgnosia and Balint's syndrome as major symptoms of probable Alzheimer's disease.
Eur J Neurol 1996; 3: 519-527
- [61] **Sarazin M, Horne N, Dubois B.** Natural history of Alzheimer's disease and other dementing illnesses. London: Martin Dunitz; 2002. p. 183-98
- [62] **Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J.** The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. Neurology 1996; 46: 130-5
- [63] **Sink KM, Holden KF, Yaffe K.** Pharmacological treatment of neuro-psychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence.
JAMA 2005; 293: 596-608
- [64] **Nagaratnam N, Lewis-Jones M, Scott D, Palazzi L.** Behavioral and psychiatric manifestations in dementia patients in a community: caregiver burden and outcome.
Alzheimer Dis Assoc Disord 1998; 12: 330-4
- [65] **Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K.** Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease.
JAMA 1997; 277: 806-12

- [66] **Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S.** The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients.
Int J Geriatr Psychiatry 2002; 17: 403-8
- [67] **Cummings JL.** Alzheimer's disease : The neuro-psychiatry of Alzheimer's disease and related dementias.
London: Martin Dunitz; 2003. p. 57-116
- [68] **Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JA, Norton MC.** An evidence-based proposal for the classification of neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease.
Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16: 1037-42
- [69] **Davous P, Lamour Y, Roudier M.** Étude neurologique standardisée dans la démence sénile de type Alzheimer.
Encéphale 1989 ; 15 : 387-396
- [70] **Funkenstein HH, Albert MS, Cook NR, West CG, Scherr PA.** Extrapyrarnidal signs and other neurologic findings in clinically diagnosed Alzheimer's disease.
Arch. Neurol. 1993; 50: 51-56
- [71] **Galasko D, Kwo-On-Yuen PF, Klauber MR, Thal LJ.** Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging. Arch. Neurol. 1990; 47: 625-627
- [72] **Huff FJ, Boller F, Lucchelli F, Querriera R, Beyer J, Belle S.** The neurologic examination in patients with probable Alzheimer's disease. Arch. Neurol. 1987; 44: 929-932

- [73] **Uhlmann RF, Larson EB, Rees TS, Koepsell TD, Duckert LG.** Relationship of hearing impairment to dementia and cognitive dysfunction in older adults. *JAMA* 1989; 261: 1916-1919
- [74] **Derouesne C.** Maladie d'Alzheimer : étude clinique. Maladie d'Alzheimer et autres démences. Paris : Flammarion, 1991 : 93-115
- [75] **P. Davous, A. Delacourt.** Maladie d'Alzheimer. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie 17-056-A-10; 1999
- [76] **Giacobini E.** Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy: from tacrine to future applications. *Neurochem Int* 1998; 32: 413-419
- [77] **Auld DS, Kar S, Quirion R.** Beta-amyloid peptides as direct cholinergic neuromodulators: a missing link? *Trends Neurosci* 1998; 21: 43-49
- [78] **Blennow K, Cowburn RF.** The neurochemistry of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996; 168: 77-86
- [79]
- [80]
- [81] **Morrison JH, Hof PR.**
Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997; 278: 412-419

- [82] **Mattson MP, Guo Q, Furukawa K** Presenilins, the endoplasmic reticulum, and neuronal apoptosis in Alzheimer's disease. J Neurochem 1998; 70: 1-14.
- [83] **Achach N.** Maladie d'Alzheimer: passage d'une entité clinico-pathologique à une entité clinico-biologique Thèse de pharmacie, Rabat, 2014
- [84] **Perl DP.** Neuropathology of Alzheimer's Disease. Mt Sinai J Med . 2010.77:32-42
- [85] **Najlerahim A, Bowen DM.** Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. Acta Neuropathol. 1988;75(5):509-12
- [86] **Yardin C.** Histopathologie de la maladie d'Alzheimer. Morphologie. 2007.91:199-201
- [87] **Delacourte A, Campion D, Davous P.** Maladie d'Alzheimer. EMC Neurologie. 2007
- [88] **Pang Z, Geddes JW.** Mechanisms of cell death induced by the mitochondrial toxin 3 nitropropionic acid, acute excitotoxic necrosis and delayed apoptosis. J Neurosci 1997; 17: 3064-3073.
- [89] **INSERM.** Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Expertise collective 2007

- [90] **Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF.** Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord* 2002;68:261–71.
- [91] **Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ** Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham study. *Neurology* 1993 ; 43 : 515-519.
- [92] **Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F.** Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 949-954
- [93] **Scheltens P, Leys D, Barkhof F.** Contribution de l'imagerie morphologique au diagnostic des démences. *Maladie d'Alzheimer.*
Rev Méd Interne 1994; 15: 415-422
- [94] **Baron JC.** Démences et troubles de la mémoire d'origine dégénérative. Apport de l'imagerie fonctionnelle. *Rev Neurol* 1998; 154: 122-130
- [95] **Haxby JV.** Cognitive deficits and local metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Berlin: Springer Verlag, 1990: 109-119*

- [96] **Cardebat D, Demonet JF, Puel M, Agniel A, Viallard G, Celsis P.**
Brain correlates of memory processes in patients with dementia of Alzheimer's type: a SPECT activation study J Cereb Blood Flow Metab 1998; 18: 457-462
- [97] **Jonkman EJ.** Modifications EEG au cours du vieillissement normal et dans les démences de type Alzheimer. Alzheimer Actual 1998; 130: 6-12
- [98] **Mauguiere F.** Électro-encéphalographie et potentiels évoqués, maladie d'Alzheimer et autres démences. Paris : Flammarion, 1991: 39-49
- [99] **Bakchine S, Habert MO.** Classification des démences : aspects nosologiques.Médecine Nucléaire 31 (2007) 278-293
- [100] **Paulin M, Pasquier F.** Syndrome démentiel : diagnostic et prise en charge.EMC.2010;5-0745
- [101] **Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S.**
Frontotemporal lobardegeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria.Neurology 1998 Dec;51(6):1546-54
- [102] **Deramecourt V, Leber H, Pasquier F.** Démences frontotemporales. EMCNeurologie.2007
- [103] **Vidailhet M, Cochen V.** Critères cliniques de diagnostic des dégénérescences corticobasales. EMCNeurologie.2006

- [104] **Dubas F, Cassereau J, Lejeune P.** Paralyse supranucléaire progressive . EMC Neurologie.2006
- [105] **Guy M McKhann** , « The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's The Journal of the Alzheimer's Association 7, no. 3 (mai 2011): 263-269.
- [106] **Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT,** Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science 1982; 215: 1237-9
- [107] **J. Belmin.** Efficacité de la galantamine dans la démence vasculaire et dans la maladie d'Alzheimer avec lésions cérébrovasculaires.
Presse Médicale Vol 31, N° 24- Juillet 2002.
- [108] **Sarazin M. Maladie d'Alzheimer.** EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-540-B-30, 2006
- [109] **F. Schenk, G. Leubla, C. Büla.** Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer autour de la notion de plasticité.
Edition De Boeck Université : 2004 ; 275-273.
- [110] **Sarazin M, Lehericy S.** Imagerie par résonance magnétique et maladie d'Alzheimer. Paris: Expressions Santé éditions; 2002. p. 15-27

- [111] **J.J Hauw, M. Vermy, B.Dubois, C.Duyckaerts.** La maladie d'Alzheimer Pathologie science 1997 : 25-29.
- [112] **P.Pancrazi, P. Metais,** Maladie d'Alzheimer, traitement des troubles psychologiques et comportementaux,
Masson, Paris, Presse Med 2005; 34: 667-72
- [113] **American** Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and other dementias of late life.
Am J Psychiatry 1997 (suppl): 1-38.
- [114] **Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L.** Management of dementia. Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology.
Neurology 2001; 56: 1154-66
- [115] **Pancrazi MP.** Place de la psychothérapie dans le prise en charge des sujets déments. Marseille 2000: 281-302.
- [116] **Le Goues G.** Le psychanalyste et le vieillard. Paris, Puf, 1991.
- [117] **Charazac PM.** La Psychothérapie des patients déments.Paris, Dunod, 2001: 122-5.
- [118] **Bizzini L, Campus Souche D.** Spécificités du traitement à l'âge avancé : Psychothérapies cognitives In Troubles Psychiatriques à l'âge avancé. Cahiers psychiatriques genevois 1998; 25: 257-77.

- [119] **119 Herrmann N.** Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28 Suppl 1: S96-1
- [120] **Pancrazi MP, Métais P.** Approches non pharmacologiques dans la maladie d'Alzheimer. *La Revue du Généraliste et de la Gériatrie* 2002; 83: 148-52.
- [121] **Touchon J, Portet F, Ritchie K.** Troubles psychocomportementaux dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Prat* 1998; 48: 1898-905.
- [122] American Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997 (suppl): 1-38
- [123] **Proulx G, Fontanier D. Clément J-P, Lafont V, Robert P.** Traitements non pharmacologiques des troubles cognitifs et comportementaux chez le sujet âgé. *Encyclopédie Médico Chirurgicale de Psychiatrie* 37-540-C-45, 2001, 6 p.
- [124] **Zanetti O, Trabucchi M.** Non-pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Ed Springer, 1999
- [125] **Cohen-Mansfield J.** Non pharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 361-81.
- [126] **Yliff M.** Analyse et traitements comportementaux : *La Maladie d'Alzheimer*. Medsi/Mac Graw- Hill 1989: 303 - 16.

- [127] **Proulx G, Fontanier D, Clément J-P, Lafont V, Robert P.** Traitements non pharmacologiques des troubles cognitifs et comportementaux chez le sujet âgé.
Encyclopédie Médico Chirurgicale de Psychiatrie 37-540-C-45,2001, 6 p.
- [128] **128 Beck CK.** Psychosocial and behavioral interventions for Alzheimer's disease patients and their families.
Am J Geriatr Psychiatry 1998 Spring; 6(2 Suppl 1): S41-8.
- [129] **Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C.** Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9: 448-52
- [130] **Sink K M, Holden KM, Yaffe K.** Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia *JAMA*, 2005; 293:596-608.
- [131] **Haley WE, Bailey S.** Recherche sur la prise en charge par la famille dans la maladie d'Alzheimer : implications pratiques et de santé publique. Paris, Serdi, 2001 : 81-93.
- [132] **Teri L.** Behavior and caregiver burden: behavioral problems in patients with Alzheimer disease and its association with caregiver distress.
11 Suppl 4: S35-8.

- [133] **American Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment** of patients with Alzheimer's Disease and other dementias of late life.
Am J Psychiatry 1997 (suppl): 1-38.
- [134] **Gwyther LP.** Family issues in dementia: finding a new normal.
Neurol Clin 2000; 18: 993-1010.
- [135] **Gormley N, Lyons D, Howard R.** Behavioural management of aggression in dementia: a randomized controlled trial.
Age Ageing 2001; 30: 141-5.
- [136] **Reisberg B, Borenstein J, Salob S, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A.** Behavioral symptoms in Alzheimer's disease. Phenomenology and treatment.*J Clin Psychiatry* 1987; 48(Suppl): 9-15.
- [137] **Hugo jalinère** , la mémoire s'en va, les émotions restent ,
mensuel 825 , sciences et avenir , 3 octobre 2014
- [138] **Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM Barclay TR, Cummings JL.** The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease.
ArchNeurol 1999; 56: 1388-93.
- [139] **Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA.** A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia.*J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 553-63.

- [140] **Schneider LS.** Meta-analysis of controlled pharmacologic trials. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 375-9.
- [141] Pancrazi MP. Impact des neuroleptiques sur les fonctions cognitives chez le sujet âgé. *Revue du généraliste et de la gériatrie* 1999; 59: 22-6.
- [142] Jeste DV, Rockwell E, Harris MJ, Lohr JB, Lacro J. Conventional vs. newer antipsychotics in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7: 70-6.
- [143] Tariot PN, Profenno LA, Smail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 11): 11-15.
- [144] Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445.
- [145] De Strooper B, Vassar R, Golde T. The secretases : enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2010 Feb;6(2):99
- [146] **Checler F, Buée L.** Données fondamentales sur les pathologies amyloïdes et Tau dans la maladie d'Alzheimer : quelles perspectives thérapeutiques *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2009.67 ; 136-153

- [147] **Wollen KA.** Alzheimer's Disease : The Pros and Cons of Pharmaceutical, Nutritional, Botanical, and Stimulatory Therapies, with a Discussion of Treatment Strategies from the Perspective of Patients and Pratictionners. *Alternative medicine review*. 2010;15(3) : 223-44
- [148] **Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA,** Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2011;7:257–62.
- [149] **Godbolt AK, Cipolotti L, Watt H, Fox NC, Janssen JC, Rossor MN.** The natural history of Alzheimer disease: a longitudinal presymptomatic and symptomatic study of a familial cohort. *Arch Neurol* 2004;61:1743–8.
- [150] **Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM.** Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature* 2009;461:916–22.
- [151] **Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H.** Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:131–44.
- [152] **Cummings JL, Doody R, Clark C.** Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology* 2007;69:1622–34.

- [153] **Albert M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C.** (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.
- [154] **Dubois, B., & Albert, M. L.** Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 3(4), 246-248. (2004)
- [155] **Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF.** Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord* 2002;68:261–71.
- [156] **Hervé Ratel,** Baclofène : en association, il pourrait un jour être utile contre Alzheimer, *sciences et avenir*, numéro du 2 Février 2015
- [157] **Hugo Jalinière,** Alzheimer : des ultrasons restaurent la mémoire chez les souris, *sciences et avenir*, numéro du 13 Mars 2015
- [158] **Carol Colton,** Alzheimer : une piste originale offre un nouvel espoir de traitement, *sciences et avenir*, numéro du 15 Avril 2015-05-2015
- [159] **Nikolaos Scarmeas MD,** Actualités Alzheimer Professeur Assistant de Neurologie, Centre Médical de l'Université de Columbia, New York, USA *Equation Nutrition* n°71 - octobre 2007.
- [160] **M. Benabdeljlil.** Synthèse Neurologie : Actualités sur la maladie d'Alzheimer. *Rev. Espérance Médicale* 2000, 58, 63-64.

- [161] **Eberling JL, Reed BR, Baker MG**, Cognitive correlates of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. Arch Neurol 1993 ; 50 : 761-766.
- [162] **Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Heston L**, Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 1990; 47: 753-760.
- [163] **Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch** The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. Neurology 1999 ; 52 : 1158-1165.
- [164] **F. Schenk, G. Leubla, C. Büla**. Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer autour de la notion de plasticité. Edition De Boeck Université : 2004 ; 275-273.
- [165] **Lemonick MD, Park A**. The Nun Study. How one scientist and 678 sisters are helping unlock the secrets of Alzheimer's. Time 2001 May 14; 157(19) : 54-9, 62, 64.
- [166] **J.J Hauw, M. Vermy, B. Dubois, C. Duyckaerts**. Pathologie science ; La maladie d'Alzheimer 1997 : 25-29.
- [167] **Le Bars PL, Velasco FM**. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. Neuropsychobiology. 2002; 45(1): 19-26.

- [168] **Kanowski S, Herrmann WM.** Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in out patients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1996 Mars; 29(2):47-56.
- [169] **Wettstein A.** Cholinesterase inhibitors and Gingko extracts-are they comparable in the treatment of dementia? Comparison of published placebo-controlled efficacy studies of at least six month's duration. *Phytomedicine* 2000 Jan; 6(6): 393-401.
- [170] **Elena Sender,** Alzheimer : réduire les risques est désormais possible, sciences et avenir, numéro du 26 Septembre2014
- [171] **Elena Sender,** Alzheimer : les 5 clés pour repousser l'apparition de la maladie, sciences et avenir, numéro du 15octobre2014
- [172] **Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS.** Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women Women's Health Initiative Memory Study. *Jama* 2004; 291(24):2947-2958.
- [173] **Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S,** Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999; 65:664-70.
- [174] **Ghebranious N, Mukesh B, Giampietro PF, Glurich I, Mickel SF.** A pilot study of gene/gene and gene/environment interactions in Alzheimer disease. *Clin Med Res*. 2010 Aug 3.

- [175] **Christianna P, Sujuan G, Christopher MC, Hugh CH.** Cardiovascular Risk Factors and Incident Alzheimer Disease. A Systematic Review of the Literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23(1):1-10.
- [176] **Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P.** Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet. Neurol.* 2006; 5(1):64-74.
- [177] Den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46(12):1604-10.
- [178] Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010; 75(9):764-70.
- [179] **Reynolds CF, Kupfer DJ, Hoch CC, Stack JA, Houck PR, Sewitch DE.** Two year follow-up of elderly patients with mixed depression and dementia: clinical and electroencephalographic sleep findings. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34:793-799.
- [180] **Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman ATF.** Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease: results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry* 2000; 176:568-575.

- [181] **Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y.** The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population based study. *Neurology* 1999; 53:1998-2002.
- [182] **Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D.** Depression as a risk factor for Alzheimer disease. The MIRAGE study. *Arch. Neurol.* 2003; 60(5):753-9.
- [183] **Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE** Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2005; 57:381-387.
- [184] **Gatz JL, Tyas SL, St. John P.** Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *Gerontol* 2005; 60:744-747.
- [185] **Morgan MD, Mielke MM, O'Brien R, Troncoso JC, Zonderman AB,**
Rates of depression in individuals with pathologic but not clinical Alzheimer disease are lower than those in individuals without the disease: findings from the Baltimore Longitudinal Study on Aging (BLSA). *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007; 21(3):199-204.
- [186] **Fratiglioni L, Paillard Borg S, Winblad B.** An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology* 2004; 3(6):343-353.
- [187] **Whalley LJ, Dick FD, McNeill G.** A life-course approach to the etiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol* 2006; 5(1):87-96.
- [188] **Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ.** Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol.* 2006; 101(4):1237-42.

- [189] **Li J, Ding YH, Rafols JA, Lai Q, McAllister JP, Ding Y.** Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neurosci Lett.* 2005; 386(3):160-4.
- [190] **Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R.** Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(11):1166-70.
- [191] **Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM.** Exercise plus behavioral management in patients 172 étude Paquid, *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001.
- [192] **Iqbal K, Flory M, Khatoon S, Soininen H, Pirttila T,** Subgroups of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid molecular markers. *Ann Neurol* 2005; 58:748-5
- [193] **Ismail Berrada** Editio , Doctinews N°72 Décembre 2014
- DUBOIT B.** Séance thématique : Actualités sur la maladie d'Alzheimer Update on Alzheimer's disease, elseviermasson, 2009
- [194] **Birks J.** Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. n° 005593
- [195] **Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S,** Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210-6

- [196] **Lingler JH, Martire LM, Schultz R.**Caregiver-specific outcomes in antimentia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *Jam. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 983-90
- [197] **Bullock R, Touchon J, Bergman H,** Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1317-27
- [198] **Lopez OL, Becker JT, Winieswski S.** Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 310-4
- [199] **Dubois B, Albert ML.** Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 44: 236-41
- [200] **Windblad B, Jones RW, Wirth Y.** Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24: 20-7
- [201] **Courtney C, Farrel D, Gray R**Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease :randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-15
- [202] **National Institute for health and Clinical Excellence (NICE).** Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. <http://www.nice.org.uk/TA111>

- [203] **Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT.** Memantine study group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24
- [204] **Lopez OL, Becker JT, Whaled A.** Long term effect of the concomitant use of Memantine cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 600-7
- [205] **Rogers SL, Doody RS, Pratt RD.** Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur. neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203
- [206] **Blennow K, De Leon MJ.** Alzheimer's disease. *Lancet* 2007; 368: 387-403
- [207] http://www.larousse.fr/encyclopedia/images/Hippocampe_et_amygdale
- [208] **Brain Bus Instituts des neurosciences des universités et écoles polytechniques suisses, Life Science Communication (2010)**

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأبأن أأمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرع في جأعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

مرض ألزهايمر:
التشخيص ووجهات النظر العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: آية صبحي

المزودة في 15 ماي 1989 بأسفي

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : متلازمة العته – التشابك الليفي العصبي – لويحات أميلويد –
الوسائل العلاجية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالبية

السيدة: منى معمر

أستاذة في الطب الباطني وأمراض الشيخوخة