



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N°72

Les démences en neurologie diagnostic et étiologies en milieu hospitalier

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/07/2014

PAR

M^{lle}. Mariam CHETTATI

Née le 12/05/1987 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES:

Syndrome démentiel – Maladie d'Alzheimer – Démences vasculaires –
Démences syphilitiques

JURY

Mr. MK.CHOULLI

Professeur de neurophysiologie– neuropharmacologie

PRESIDENT

Mr. N.KISSANI

Professeur de Neurologie

RAPPORTEUR

Mr. M.AMINE

Professeur d'épidémiologie clinique

M^{me}. L.CHABAA

Professeur de biochimie

M^{me}. F.MANOUDI

Professeur agrégé de psychiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

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.

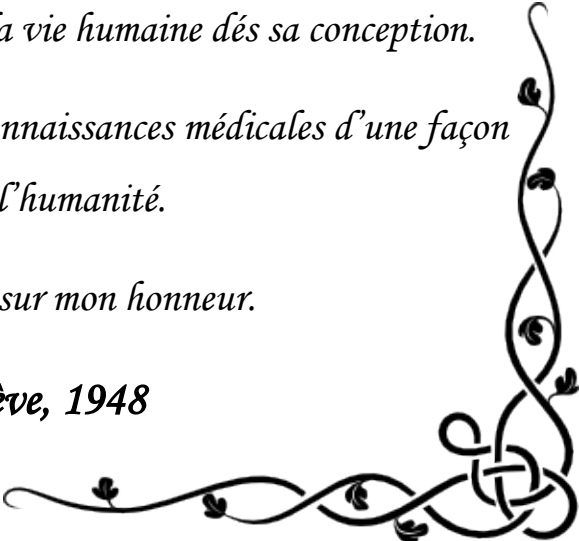
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie-pathologique	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie – Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie

ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo– phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUEIRAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro– entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation



DEDICACES



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse.....

A ma très chère maman et mon très cher papa:

A vous et à vous seuls, je m'incline avec tout le respect et l'amour pour vous dire merci et pour remercier Dieu de m'avoir donné les meilleurs parents au monde, pour mes parents, je vous aime.

A celle qui s'est sacrifiée pour moi ; celle qui m'a aidée du mieux qu'elle pouvait pour réussir ; celle qui m'a accompagnée tout au long de ce parcours périlleux ; celle qui a toujours été là dans mes moments de détresse, ma très chère mère Halima. A celui qui m'a donnée un magnifique modèle de labeur et de persévérance, celui qui m'a toujours encouragée et soutenue moralement dans tout ce que j'ai entrepris, a celui qui est toujours à mes côtés dans le malheur et le bonheur, mon très cher père Mohammed.

A mes très chers frères et sœurs:

Vous êtes les bougies de mon existence, toujours à mes côtés pour illuminer ma voie et mon parcours, votre soutien et amour était le pilier de ma réussite, a ceux qui m'ont énormément aidée et à qui je témoigne mon affection et ma profonde reconnaissance.

*A ma grand-mère Fatima ma tante Latifa
et à mon oncle Aziz*

Je vous exprime par ce travail tout mon respect et affection.

A toute ma famille

A tous mes amis (es)

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble en
témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère
que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

REMERCIEMENTS

À notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Mohammed Khaled CHOULLI
Professeur de Neurophysiologie et neuropharmacologie
Chef du département des sciences pré-cliniques à la faculté de
médecine et pharmacie de Marrakech

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration.

Veuillez accepter, cher Professeur, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Najib KISSANI
Professeur de Neurologie
Chef du service de neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Votre sérieux, votre compétence, votre sens du devoir et votre dévouement pour le développement de la recherche scientifique au Maroc nous ont énormément marqué, vous êtes l'exemple à suivre pour tout médecin digne de ce nom, « médecin moderne ... médecin scientifique ».

Vous nous avez soutenus dans notre parcours par vos admirables qualités d'enseignant et vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Mohammed AMINE
Professeur d'épidémiologie clinique, et vice doyen de la faculté de
médecine et de pharmacie de Marrakech

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

Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Laila CHABAA
Professeur de biochimie
Chef du service de biologie au CHU Mohammed VI

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Nous vous remercions pour ce grand honneur que vous nous faites.

Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.

À notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Fatiha MANOUDI
Professeur de psychiatrie

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de figurer parmi les membres de notre jury.

Nous vous remercions pour ce grand privilège que vous nous faites.

Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.

Nous exprimons également nos remerciements et notre immense gratitude

*A toute l'équipe du service de neurologie
du CHU Mohammed VI de Marrakech.*

A Mme le Professeur Nawal ADALI,

*Vous nous avez guidés tout au long de ce travail, vos conseils, votre
disponibilité, votre soutien et votre gentillesse ont été d'une aide précieuse.*

A madame le professeur Nissrine LOUHAB,

*Vous nous avez soutenus dans notre parcours, avec votre gentillesse et
encadrement précieux,*

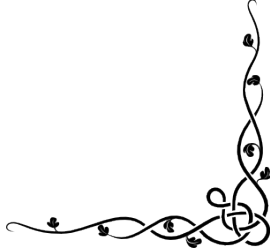
ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

OMS	: Organisation mondiale de santé.
MA	: Maladie d'Alzheimer.
CHU	: Centre hospitalo universitaire.
MMS	: Mini-Mental Status Examination
TDM	: Tomodensitométrie.
TSH	: Thyroid stimulating hormone.
VS	: vitesse de sédimentation.
TPHA-VDRL	: Sérologies tréponémiques dans le sang treponema pallidum hemagglutination- venereal disease research laboratory
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
LCR	: Liquide céphalo-rachidien.
EEG	: Electroencéphalogramme.
DSM-IV	: Diagnostic and statistical manual of mental disorders.
CIM-10	: Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement dans sa 10 ^{ème} révision.
PLED	: Periodic lateralized epileptiform discharges.
SCAM	: Sortie contre avis medical.
NS	: Neurosyphilis.
APA	: L'Association américaine de psychiatrie.
AVQ	: Activités de base de la vie quotidienne.
IST	: Infection sexuellement transmissible.
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquis.
PVVIH	: Personnes vivant avec le VIH.
SB	: La substance blanche.
DV	: La démence vasculaire.
AVC	: Accidents vasculaire cérébraux.
SPECT	: Scintigraphie monophotonique.
TEP	: Tomographie par émission de positron.
IVD	: Probable ischemic vascular dementia.
PS	: Les plaques séniles.
DNF	: Dégénérescences neurofibrillaires.
APP	: Amyloid Precursor Protein.
KPI	: Kunitz protease inhibitor.
MAP-kinases	: Mitogen Activated Protein.
MCI	: Mild cognitive impairment.
PIB	: Pittsburg Compound-B.
ADDTC	: Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers.
AIC	: Accident ischémique cerebral.

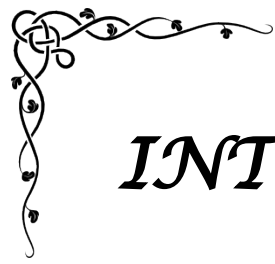


PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS & METHODES	4
I.Objectifs de l'étude:	5
1.Objectif principal:	5
2.Objectifs secondaires:	5
II.Présentation de l'étude:	5
1.Lieu de l'étude:	5
2.Type de l'étude:	5
3.Critères d'inclusion:	6
III.Les critères diagnostiques:	6
IV.Collecte de données :	13
1.Outils de la collecte :	13
2.Saisie et analyse des données:	13
3.Définition des variables analysées:	14
V.Saisie des résultats:	15
VI.Limites de l'étude:	15
RESULTATS	16
I.Fréquence de la démence en fonction des tranches d'âge:	17
II.Répartition du syndrome démentiel en fonction du sexe:	17
III.Le niveau de scolarité des patients:	18
IV. Facteurs de risques de la démence:	18
1.Les antécédents médicaux:	18
2.Usage de toxiques :	19
3.Antécédents de démence dans la famille :	20
4.Antécédent de chancre syphilitique :	20
V.La sévérité de la démence:	21
1.Croisement entre le niveau intellectuel des patients et la sévérité de la démence :	21
VI. Le délai de consultation des patients après le début des symptômes:	22
1.Croisement entre le délai de consultation et sévérité de la démence :	23
VII .Le degré de retentissement sur la vie quotidienne :	23
VIII. Aspects retrouvés à l'EEG :	24
IX.Aspects retrouvés à la TDM cérébrale :	24
X.Aspects retrouvés à l'IRM encéphalique:	25
XI.Répartition en fonction du mécanisme du syndrome démentiel:	26
XII.Mécanismes de démence par tranche d'âge:	27
XIII.Répartition en fonction de l'étiologie du syndrome démentiel, et du sexe:	27
XIV.Sémiologie du syndrome démentiel:	28
1.Atteinte de la mémoire:	28
2.Type de l'atteinte la mémoire	29
3.La présence de troubles de la praxie gestuelle:	30
4.La présence de troubles gnosiques:	30
5.La présence de désorientation temporo-spatiale (DTS):	31

6.La présence de troubles psycho comportementaux:.....	31
7. Les troubles neurologiques:	33
8. Les troubles des fonctions exécutives :.....	35
XV.La sévérité de la démence en fonction des étiologies:.....	36
XVI.Répartition des étiologies par tranche d'âge:.....	37
XVII.Sous population de démence précoce: (âge < 65 ans).....	38
XVIII.Sous population de démence tardive: (>65 ans).....	38
XIX.Traitement symptomatique:.....	39
XX.Évolution des patients:.....	40
XXI.Durée de Suivi:.....	41
DISCUSSION	42
I.HISTORIQUE DES DEMENCES:.....	43
II.Généralités:.....	45
1.Épidémiologie des démences:.....	45
2.Définition:	46
3.Diagnostic d'un syndrome démentiel:.....	49
III.DESCRPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE:.....	53
1.Profil des patients:.....	53
2.Sévérité de la démence:.....	53
3.Mécanismes de la démence:.....	54
4.Étiologies des démences:.....	55
IV.ETIOLOGIES DES DEMENCES:.....	56
1.Les démences dégénératives:	56
2.Les démences non dégénératives :	79
3.LES DEMENCES MIXTES:.....	100
4. LES AUTRES DEMENCES:	103
V. PRISE EN CHARGE DES DEMENCES:.....	105
1.Traitement médical:.....	105
2.Traitements non pharmacologiques:.....	110
3.impact des démences et difficultés de prise en charge:.....	111
RECOMMANDATIONS	114
CONCLUSION	116
ANNEXES	118
RESUMES	122
BIBLIOGRAPHIE	126



INTRODUCTION



A l'échelle mondiale, le vieillissement de la population s'accélère, avec une augmentation du nombre des personnes atteintes de maladies liées à l'âge. L'espérance de vie est passée de 40 à 75 ans en un peu plus d'un siècle et la population âgée de 85 ans et plus va quadrupler d'ici l'an 2050; ce vieillissement touchera aussi bien les pays en voie de développement que les pays développés, il suffit de savoir qu'en 2050 presque 70% des sujets âgés de plus de 80 ans vivront dans les pays sous-développés. Ce vieillissement est plus rapide dans les pays à moyen ou faible revenus que dans les pays à revenus élevés, ainsi la part des plus de 65 ans devrait doubler en 20 à 30 ans dans les pays du Sud. En 2020, on estime que 2/3 des plus de 60 ans vivront dans les pays en développement [1].

Au Maroc, on recense actuellement 10.5% de la population ayant un âge supérieur à 60 ans. La population âgée de plus de 65 ans est estimée à presque 3 millions avec une espérance de vie moyenne de 71.22 ans. En 2030, cette population serait de 7 millions de personnes; témoin de la tendance universelle du vieillissement qui touche le Maroc également.

Parallèlement au phénomène du vieillissement, les démences en général et la maladie d'Alzheimer (MA) en particulier ne font qu'augmenter de prévalence au niveau mondial. Les dernières estimations évaluaient le nombre de déments à 35,6 millions de personnes dans le monde en 2010. Ce chiffre devrait pratiquement doubler tous les 20 ans, atteignant 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050. La majeure partie de cette augmentation est attribuée aux pays à faible et moyen revenus; en 2050, 70,5% des déments dans le monde vivront dans ces pays [2]. Au Maroc, aucune statistique officielle sur les démences n'est disponible; en effet faute de données épidémiologiques sur l'incidence et la prévalence et en absence de toute étude de la morbidité des personnes âgées, on ignore le nombre exacte de patients atteints de la maladie, mais en appliquant les estimations de prévalence selon l'Organisation mondiale de santé (OMS) en fonction de l'âge aux projections démographiques

pour les personnes âgées, le nombre de personnes atteintes en 2012 serait autour de 150000 cas, sachant que c'est une pathologie qui reste nettement sous diagnostiquée [3].

Les conséquences humaines, sociales et économiques liées aux démences et à la MA sont lourdes: augmentation de la mortalité des sujets âgés, perte d'autonomie des sujets atteints nécessitant une aide et une prise en charge médicale, coûts directs et indirects de la prise en charge de ces maladies. Ces conséquences font des démences un problème de santé publique reconnu dans les pays développés, où des plans nationaux ont été progressivement mis en place, encouragés par l'OMS. Ce problème de Santé Publique va également toucher à très court terme les pays en voie de développement, encore peu conscients de la situation [4].

Notre étude s'est attachée à décrire le profil clinique, paraclinique et étiologique des patients hospitalisés pour syndrome démentiel entre 2000 et 2012, au service de Neurologie du centre hospitalo-universitaire Mohammed VI de Marrakech.



PATIENTS
&
METHODS



I. Objectifs de l'étude:

1. Objectif principal:

- Décrire les principales étiologies des démences chez les patients hospitalisés au service de Neurologie et rapporter les difficultés de prise en charge.

2. Objectifs secondaires:

- Décrire le profil épidémiologique de la population des patients déments hospitalisés.
- Etudier la présentation clinique.
- Etudier les aspects radiologiques.

II. Présentation de l'étude:

1. Lieu de l'étude:

Service de Neurologie du centre hospitalo universitaire (CHU) Mohamed VI de Marrakech, hôpital Ibn Tofail.

2. Type de l'étude:

L'étude est descriptive ayant porté sur 43 dossiers de patients ayant un syndrome démentiel, et qui ont été hospitalisés au service, sur une période de 12 ans allant du 1^{er} Janvier 2000 jusqu'au 1 décembre 2012.

3. Critères d'inclusion:

Nous avons retenu dans cette étude les dossiers des patients:

- Présentant un syndrome démentiel
- Et ayant été hospitalisés au service de neurologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

III. Les critères diagnostiques:

Le diagnostic du syndrome démentiel a été retenu après la réalisation de l'examen clinique neurologique avec évaluation cognitive grâce au Mini-Mental Status Examination (MMS). Le MMS est un test d'évaluation des fonctions cognitives, basé sur trente questions successives à choix ouvert. Ces questions explorent l'orientation temporo-spatiale, la mémoire à court et long terme, la praxie constructive, le langage, la lecture, le calcul, l'écriture, la compréhension des ordres simples et complexes. Le score obtenu va de zéro à trente, un sujet ayant un MMS supérieur à 27 étant considéré normal. Le MMS est un test d'utilisation courante, validé pour le dépistage et le suivi des troubles cognitifs. Il a été adapté en arabe marocain. Il a fait l'objet de critiques en raison du biais relatif au niveau socio-culturel du patient. Il explore les compétences cognitives d'un patient à un moment donné. Connaissant ses limites, il apporte des informations pertinentes dans le dépistage des démences, l'évaluation de leur sévérité et de leur suivi sous traitement.

Tableau I : Evaluation du mini mental state MMS pour le diagnostic de démence

	<i>Score</i>	
<i>Valeur seuil</i>		
	< 24	<i>Anormal</i>
	< 21	<i>Risque de démence augmenté</i>
	> 25	<i>Risque de démence diminué</i>
<i>Niveau d'instruction</i>		
<i>Primaire</i>	< 21	<i>Anormal</i>
<i>Secondaire</i>	< 23	<i>Anormal</i>
<i>Supérieur</i>	< 24	<i>Anormal</i>
<i>Gravité</i>		
	24-30	<i>Pas de démence</i>
	18-23	<i>Atteinte cognitive modérée</i>
	0-17	<i>Atteinte cognitive sévère</i>
<i>Normes selon l'âge</i>	<i>Moyennes</i>	<i>Extrêmes</i>
<i>40-49</i>	30	28-30
<i>50-59</i>	29	26-30
<i>60-69</i>	29	25-30
<i>70-79</i>	29	25-30
<i>80-89</i>	27	24-30

D'après Fleming et al. 1995

Le bilan étiologique a comporté la réalisation d'une imagerie cérébrale tomodensitométrie (TDM) et/ ou l'imagerie par résonance magnétique (l'IRM); d'un bilan biologique: Hémogramme, ionogramme sanguin avec dosage de la calcémie, de la protidémie et de la glycémie, fonctions rénale et hépatique, thyroid stimulating hormone (TSH), vitesse de sédimentation (VS), sérologies tréponémiques dans le sang treponema pallidum hemagglutination-veneral disease research laboratory (TPHA-VDRL), vitamine B12.

D'autres explorations plus spécifiques ont été réalisées en fonction de l'orientation diagnostique: sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), bilan immunologique, analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), électroencéphalogramme (EEG), examen ophtalmologique.

Un examen neuropsychologique a été réalisé chaque fois que le niveau d'instruction et l'état cognitif le permettaient. Le diagnostic de démence a été établi selon les critères de

Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)[6] et Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement (CIM-10) [7]; celui de la MA selon les critères de la NINCDS-ADRDA [8] et les critères NINDS-AIREN [9] pour le diagnostic des démences vasculaires; l'affirmation d'une démence fronto-temporale, a été faite selon les critères habituels [10].

Tableau II : Les critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV [6]

A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :
1-un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises);
2-une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes:
– aphasie (perturbation du langage);
– apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes);
– agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes);
– perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).
B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.
D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :
– autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p. ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale);
– affections générales pouvant entraîner une démence (ex.: hypothyroïdie, carence en vitamine B ₁₂ ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH);
– affections induites par une prise de substance.
E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium.
F. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou par une schizophrénie.

DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; 4th edition, 1994.

Tableau III: Critères de la CIM-10 pour le diagnostic de démence [7]

Le principal critère du diagnostic est la constatation d'un déclin touchant à la fois la mémoire et la pensée, d'un degré suffisant pour retentir sur les activités personnelles de la vie quotidienne.
A. Déficience mnésique affectant typiquement l'acquisition, le stockage et le rappel de nouvelles informations, mais des acquis antérieurs ou familiers peuvent être perdus aussi, particulièrement dans les formes sévères.
B. La démence est plus qu'une dysmnésie: il existe aussi une déficience des capacités de pensée et de raisonnement et une réduction du flux des idées.
C. Le traitement des informations qui se présentent est altéré, avec de plus en plus de difficultés à saisir plus d'un stimulus à la fois (comme prendre part à une conversation à plusieurs) et à déplacer l'attention d'un sujet à un autre.
D. État de vigilance normal. Cependant un diagnostic double de confusion surajoutée à une démence est fréquent.
E. Les symptômes et déficiences ci-dessus doivent avoir été présents pendant au moins 6 mois.

CIM : Classification Internationale des maladies.

Tableau IV: Critères NINCDS–ADRDA pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (d'après Mc Khann et *al.* 1984)[8]

1. Maladie d'Alzheimer probable
– Démence avérée sur la foi d'un MMS < 24 ou IMC* >8
– Atteinte d'au moins un autre secteur cognitif : aphasie, apraxie, agnosie
– Détérioration progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives
– Absence de troubles de la conscience et d'autres pathologies potentiellement causales
– Début après l'âge de 50 ans
<i>Arguments additionnels importants</i>
– Perturbations des activités de la vie quotidienne ou troubles du comportement
– Histoire familiale, a fortiori si elle est confirmée neuropathologiquement
– PL normale et EEG normal ou anomalies non spécifiques (ondes lentes)
– Atrophie au scanner X, avec progression sur plusieurs examens successifs
<i>Atypies cliniques acceptables après exclusion d'autres causes de démence</i>
– Paliers dans le cours de la maladie
– Présence de dépression, d'hallucinations, d'idées délirantes, d'amaigrissement, d'incontinence, de bouffées d'angoisse ou d'agitation, de troubles sexuels, d'insomnies
– Anomalies neurologiques d'apparition tardive : hypertonie, myoclonies, troubles de la statique, crises d'épilepsie
– Scanner X considéré comme << normal pour l'âge>>
<i>Atypies cliniques rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain</i>
– Début brutal
– Signes neurologiques survenant dans le cours de la maladie comme une hémiparésie, un déficit sensitif, un déficit du champ visuel, une incoordination
– Crises d'épilepsie ou troubles de la statique de survenue précoce
2. Maladie d'Alzheimer possible
– Syndrome atypique par : son mode de début, son évolution, sa présentation clinique mais en l'absence d'autre cause de démence
– En cas de pathologie associée, cérébrale ou générale, qui pourrait entraîner une démence mais, qui, dans le cas particulier, n'est pas considérée comme causale
– Déficit cognitif sévère, isolé, graduellement progressif (dans un cadre de recherche)

NINCDS–ADRDA: National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

***IMC: test << information–mémoire–concentration>> de Blessed; MMS: mini mental state; PL : ponction lombaire ; EEG : électroencéphalogramme**

Tableau V: Critères NINDS–AIREN pour le diagnostic des démences vasculaires (d'après Romàn et al.1993) [9].

I – Démence vasculaire <i>probable</i> (tous les critères suivants doivent être présents)
1 – Démence : déficit mnésique associé à 2 ou plus déclin dans d'autres domaines cognitifs, répercussion sur la vie quotidienne non liée à un déficit neurologique.
Critères d'exclusion : délire, psychose, aphasie sévère, déficit sensitivomoteur sévère excluant une évaluation neuropsychologique. Sont également exclues toutes les pathologies cérébrales comme la maladie d'Alzheimer qui entraînent des troubles mnésiques et un déclin cognitif.
2 – Pathologie cérébrovasculaire : existence de signes focaux (hémiparésie, signe de Babinski, dysarthrie...) et des signes radiologiques au scanner ou à l'IRM (plusieurs infarctus territoriaux, un infarctus stratégique, multiples lacunes des noyaux gris et de la substance blanche, lésions extensives de la substance blanche)
3 – Une relation temporelle entre les deux troubles est évoquée par au moins un des signes suivants : (a) début de la démence dans les 3 mois qui suivent un AVC reconnu ; (b) détérioration intellectuelle brutale ou fluctuante, évolution en marches d'escalier
II – Les manifestations cliniques en accord avec le diagnostic de démence vasculaire probable sont:
(a) Troubles de la marche précoces (marche à petits pas)
(b) Histoire de troubles de l'équilibre et de chutes fréquentes
(c) Troubles urinaires
(d) Paralyse pseudobulbaire
(e) Troubles de l'humeur (aboulie, dépression, incontinence émotionnelle, troubles dysexécutifs)
III – Signes qui rendent le diagnostic de démence vasculaire <i>improbable</i> :
(a) Début précoce des troubles mnésiques avec aggravation progressive et association avec une apraxie, une aphasie, une agnosie sans lésion visible à l'imagerie cérébrale
(b) Absence de signe focal ou d'autres troubles cognitifs
(c) Absence de lésion cérébrale au scanner ou à l'IRM
IV – Le diagnostic clinique de démence vasculaire <i>possible</i> est évoqué devant l'existence d'une démence (section I – 1) avec des signes neurologiques focaux, sans lésion d'origine vasculaire à l'imagerie cérébrale ni relation temporelle claire entre la démence et l'AVC ou chez les patients dont le début est insidieux ou l'évolution des troubles cognitifs est fluctuante et l'existence d'un AVC
V – Démence vasculaire <i>certaine</i> :
(a) Critères cliniques de démence vasculaire probable
(b) Atteinte cérébrovasculaire prouvée à l'histopathologie (biopsie/autopsie)
(c) Absence de dégénérescence neurofibrillaire et de plaques séniles supérieures à ce que n'en voudrait l'âge
(d) Absence d'affection clinique ou pathologique responsable de démence
VI – La classification des démences vasculaires est basée sur la clinique, une évaluation neuroradiologique et neuropathologique : démence vasculaire corticale, démence vasculaire sous-corticale, maladie de Binswanger, démence thalamique
Le terme de maladie d'Alzheimer avec maladie cérébrovasculaire est réservé au diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer possible associé à des signes cliniques ou radiologiques d'AVC

NINDS–AIREN : National Institute of Neurological Disorders and Stroke– Association internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences

Tableau VI: Critères diagnostiques des démences frontotemporales (d'après Neary et al.)(10]

Liste 1 : Critères diagnostiques cliniques de DFT
– Les modifications comportementales et des conduites sociales sont les critères principaux en début et tout au long de l'évolution de la maladie.
– Les fonctions instrumentales, les épreuves visuo spatiales, les praxies et la mémoire sont intactes ou relativement préservées.
Critères diagnostiques majeurs (<i>doivent tous être présents</i>)
– Début insidieux et évolution progressive
– Troubles précoces des convenances sociales
– Troubles précoces du contrôle de soi
– Troubles précoces du contrôle des émotions
– Désintérêt précoce
Critères en faveur du diagnostic
<i>Troubles comportementaux</i>
– Négligence physique
– Rigidité mentale et inflexibilité
– Distractibilité, instabilité motrice
– Hyperoralité, modification des goûts alimentaires
– Comportements stéréotypés et persévératifs
– Comportement d'utilisation
<i>Langage et discours</i>
– Altération progressive du débit
– Asponanéité et réduction du discours
– Logorrhée
– Stéréotypie
– Écholalie
– Persévérations
– Mutisme
<i>Signes physiques</i>
– Réflexes archaïques
– Incontinence
– Akinésie, raideur, tremblement
– Hypotension, tension artérielle labile
<i>Examens complémentaires</i>
– Neuropsychologie : altérations significatives des fonctions sous-tendues par le lobe frontal en l'absence d'amnésie sévère, d'aphasie ou de troubles de perception visuospatiale
– EEG : normal malgré signes évidents de démence
– Imagerie cérébrale (morphologique et/ou fonctionnelle) : anomalies à prédominance frontale et/ou temporale antérieure
Liste 2 : Critères diagnostiques cliniques de l'aphasie progressive non fluente
Les troubles de l'expression verbale sont prédominants au début et tout au long de l'évolution de la maladie. Les autres aspects des fonctions cognitives sont intacts ou relativement préservés.

Tableau VII: Critères diagnostiques des démences frontotemporales (d'après Neary et al.) « suite »

Critères diagnostiques majeurs
– Début insidieux et évolution progressive
– Discours spontanément non fluent avec au moins l'un des signes suivants : agrammatisme, paraphasies phonémiques, manque du mot
Critères en faveur du diagnostic
<i>Discours et langage</i>
– Bégaiement, apraxie buccofaciale
– Répétition altérée
– Alexie, agraphie
– Préservation initiale de la compréhension
– Mutisme tardif
<i>Comportement</i>
– Préservation initiale des conduites sociales
– Troubles comportementaux tardifs ressemblant à une DFT
<i>Signes physiques : réflexes archaïques tardifs, akinésie, raideur, tremblement</i>
<i>Examens complémentaires</i>
– Neuropsychologie : aphasie non fluente en l'absence d'amnésie ou de perturbation des fonctions visuospatiales
– EEG : normal ou ralentissement asymétrique mineur
– Imagerie cérébrale (morphologique et/ou fonctionnelle) : anomalies asymétriques affectant l'hémisphère majeur

IV. Collecte de données :

1. Outils de la collecte :

Le recueil des données a été réalisé sur une fiche d'exploitation qui a été remplie à partir du dossier médical des patients.

2. Saisie et analyse des données:

La saisie et l'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSS version 11.5

3. Définition des variables analysées:

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation qui renseignait sur:

- L'épidémiologie (âge, sexe, origine, antécédents, profession, niveau socio-économique, niveau intellectuel, statut matrimonial).
- Les antécédents médicaux notamment de syphilis ou de chancre syphilitique, chirurgicaux, toxiques, et de démence dans la famille.
- La symptomatologie clinique: ont été précisés : le mode d'installation, le délai de consultation la recherche de trouble de mémoire, le type du trouble de mémoire, trouble des fonctions exécutives, troubles de langage, trouble des praxies, trouble des gnosies, une désorientation temporo-spatiale, trouble du comportement, trouble de l'humeur, trouble du sommeil, la présence d'idées délirantes, de troubles sphinctériens, de déficit neurologique, les signes de focalisation neurologiques, le score du MMS, déclin global des fonctions cognitives, l'atteinte de la mémoire verbale épisodique, les troubles de l'habilité viséo-constructive, la difficulté de résolution des problèmes complexes, la présence de syndrome parkinsonien, de signe de pathologie cardio-vasculaires, de signes de pathologie cérébro-vasculaires, de trouble métabolique, de signes de maladie générale, évaluation du retentissement sur la vie quotidienne.
- Les résultats des explorations paracliniques: notamment de la TDM, de l'IRM encéphalique, l'électro-encéphalogramme (EEG), et le bilan biologique.
- Les traitements reçus: Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les antiglutamates, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les anxiolytiques, l'antibiothérapie.
- L'évolution, et la durée de suivi.

V. Saisie des résultats:

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

VI. Les limites de l'étude:

Ce travail présente certains points qui méritent d'être soulignés.

- Notre étude est une étude rétro-prospective où on a exploité des dossiers préexistants pour réaliser des fiches standardisées. [A travers la difficulté de la réalisation d'une étude purement prospective et l'uniformisation dès le début de l'étude des données à exploiter].
- Notre étude inclue les patients qui ont été hospitalisés au service, et exclu les patients de la consultation donc elle ne donne pas d'idée sur la prévalence générale, ou sur la fréquence des étiologies.
- L'absence de moyens dans la majorité des cas n'a pas permis d'approfondir les explorations paracliniques notamment la réalisation de l'IRM encéphalique chez tous les patients.



RESULTATS



I. Fréquence de la démence en fonction des tranches d'âge:

Le nombre total des patients inclus dans la série était de 43; l'âge des patients varie de 30 à 87 ans, avec une moyenne d'âge de 58.5 ans, 47% d'entre eux avaient moins de 50 ans; la fréquence de la démence en fonction des tranches d'âge est illustrée dans la figure 1.

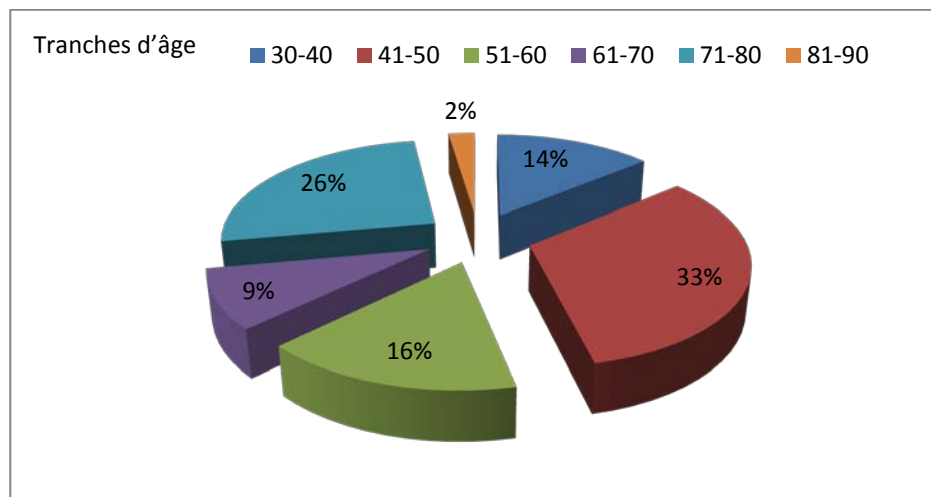


Figure1: Fréquence de la démence en fonction des tranches d'âge

II. Répartition du syndrome démentiel en fonction du sexe:

La majorité des patients de était de sexe masculin (70%). Le sex-ratio était de 2,3.

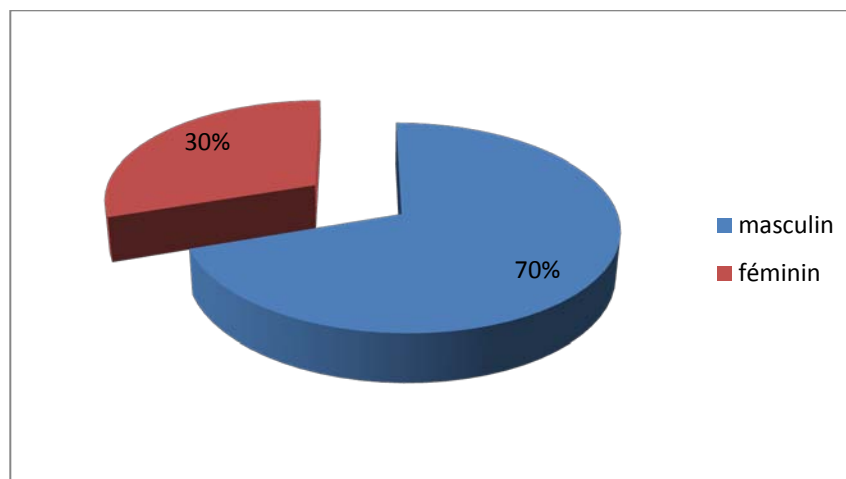


Figure2: Répartition du syndrome démentiel en fonction du sexe

III. Le niveau de scolarité des patients:

- Presque la moitié des patients était illettré; la répartition des patients en fonction du niveau de scolarité est illustrée au niveau de la figure 3.

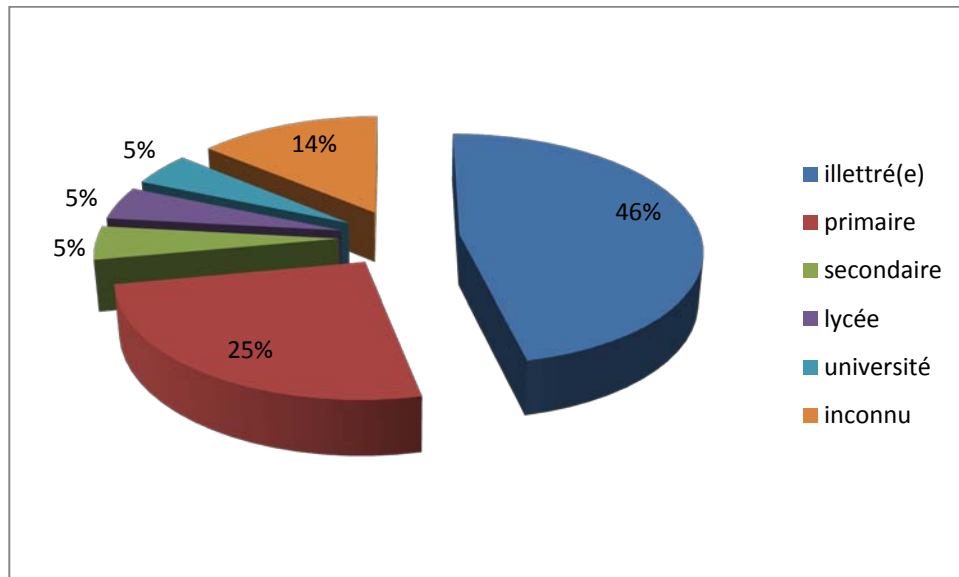


Figure3: Le niveau de scolarité des patients

IV. Facteurs de risque de la démence:

1. Les antécédents médicaux:

63% des patients n'avaient pas d'antécédents médicaux connus, (Figure 4)

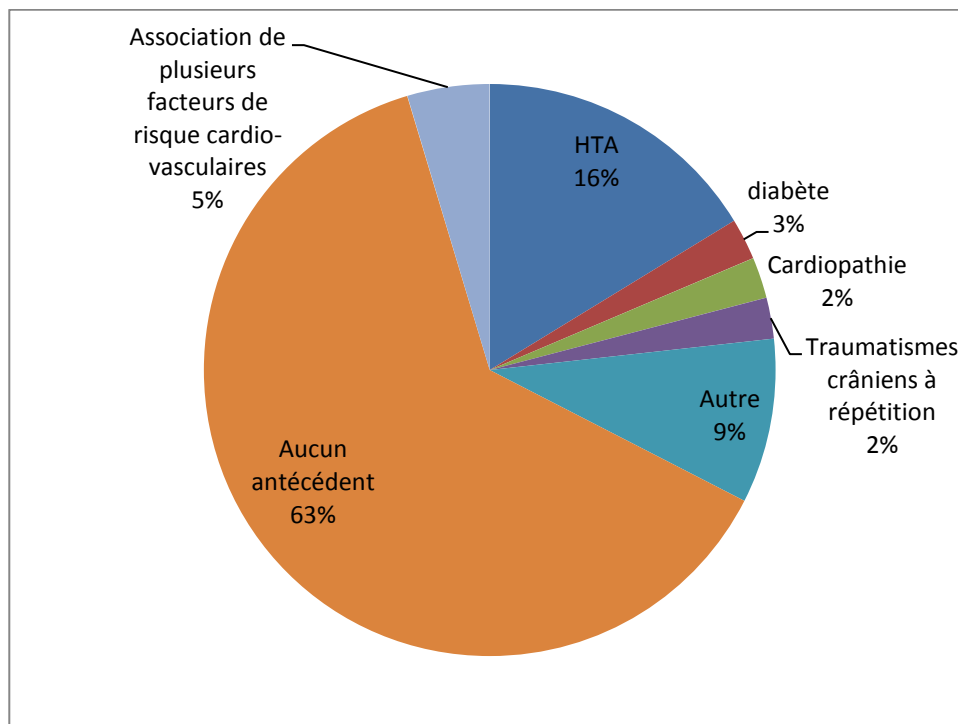


Figure4 : Les antécédents médicaux

2. Usage de toxiques :

La majorité des patients ne rapportaient pas de prise de toxique. (Figure 5)

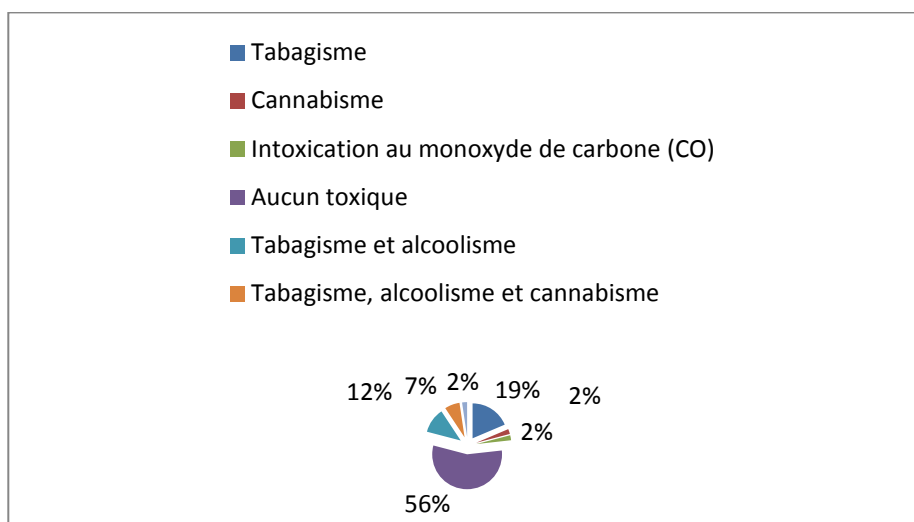


Figure 5: Usage de toxiques chez les patients

3. Antécédents de démence dans la famille :

- 14 malades rapportaient la présence d'au moins un parent atteint de démence.

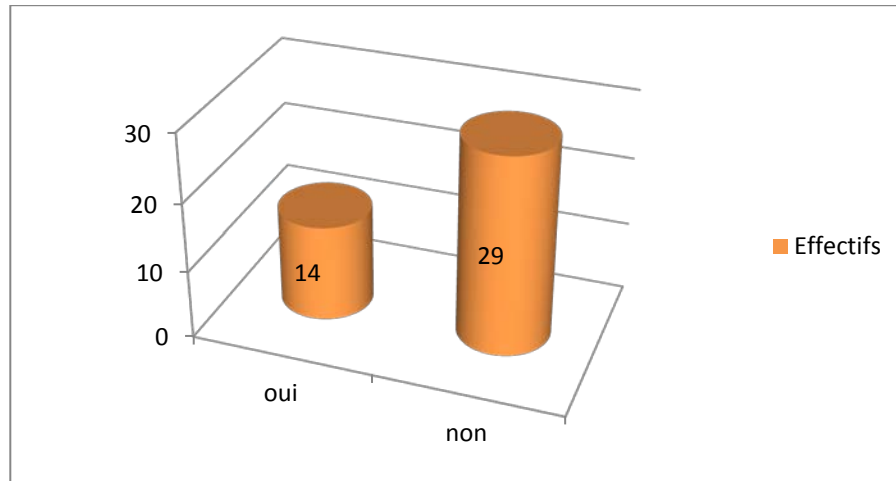


Figure 6 : Antécédents de démence dans la famille

4. Antécédent de chancre syphilitique:

- La notion de chancre syphilitique dans les antécédents a été rapportée par 6 patients.

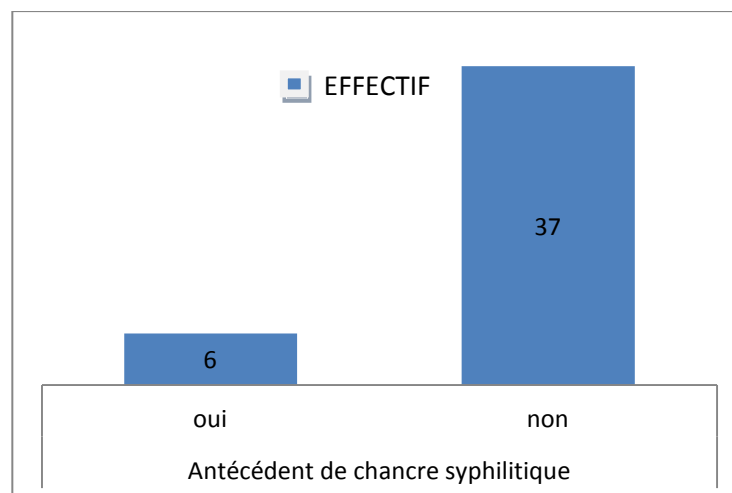


Figure 7: Antécédent de chancre syphilitique chez les patients

V. La sévérité de la démence:

- Au moment du diagnostic de syndrome démentiel était sévère (MMS [0-17]) chez la majorité de nos patients, aucun patient ne présentait un syndrome démentiel léger (figure 8).

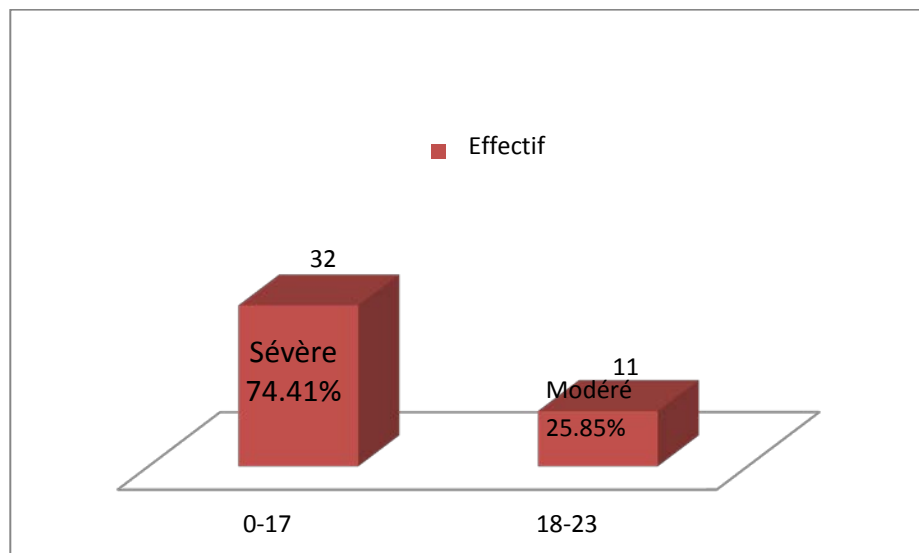


Figure 8: La sévérité de la démence

1. Croisement entre le niveau de scolarité des patients et la sévérité de la démence:

- Sur les 32 cas de démence sévère, la moitié des patients étaient illettrés, alors que sur les 11 cas de démence modérée 4 patients étaient illettrés (figure9).

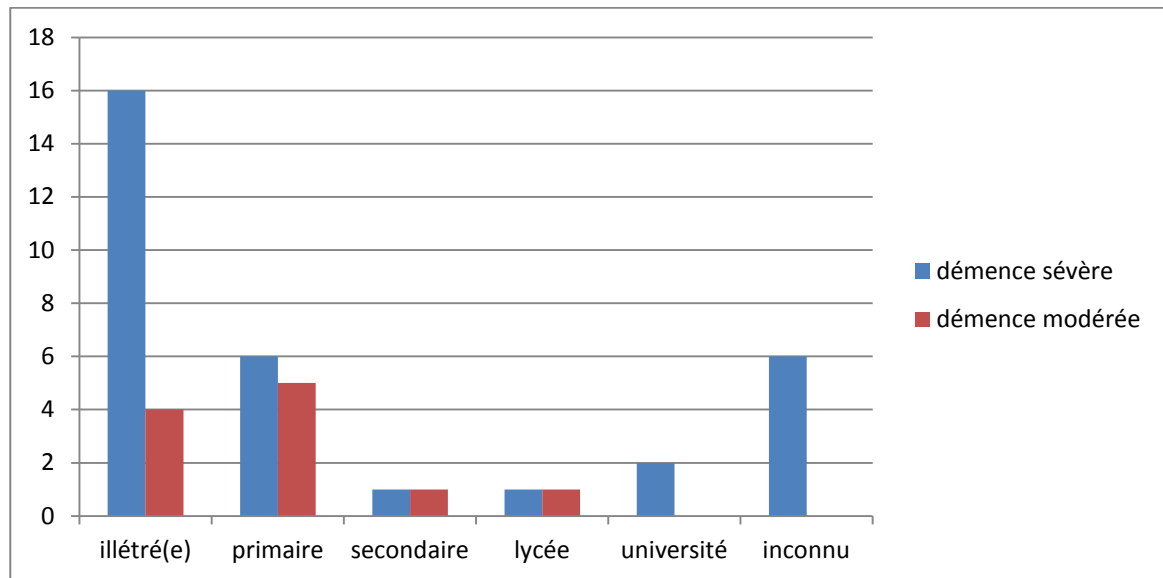


Figure 9: Croisement entre le niveau intellectuel et la sévérité de la démence

VI. Le délai de consultation des patients après le début des symptômes:

- 74% des patients n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes, (figure 10)

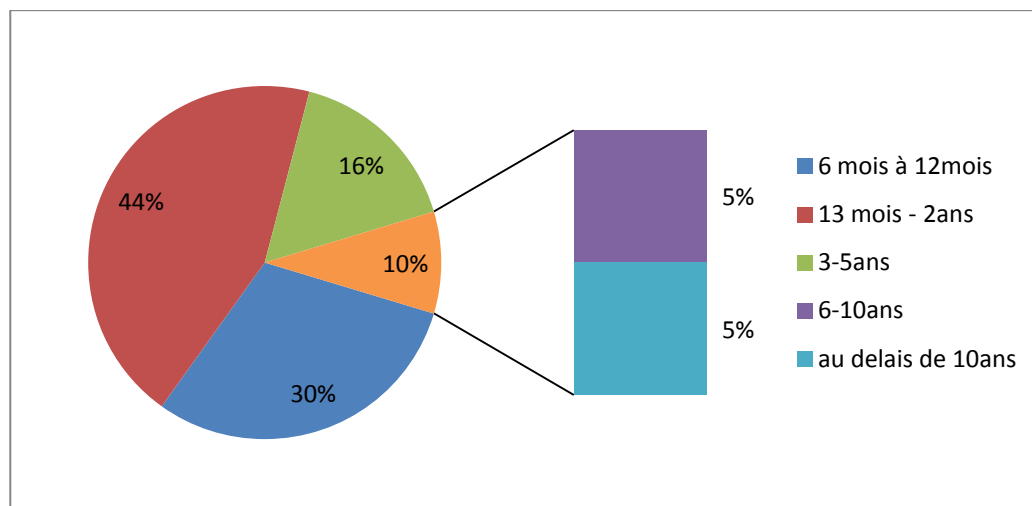


Figure 10: Délai de consultation

1. Croisement délai de consultation et sévérité de la démence :

- La majorité des patients quelque soit la sévérité de leur syndrome dementiel ont consulté dans un délai inférieur à 2 ans après le début des symptômes, (figure 11).

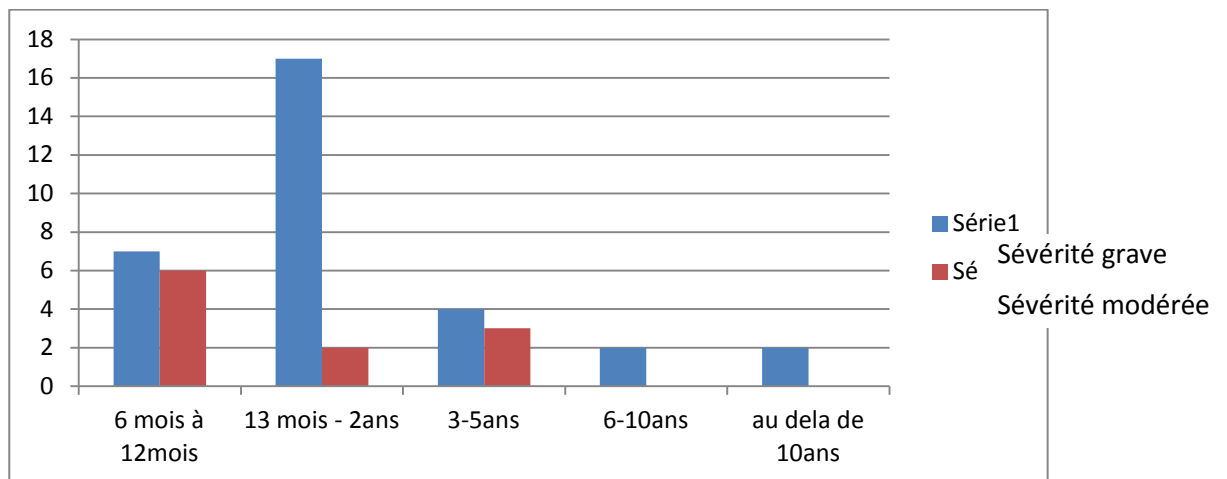


Figure 11: Croisement entre le délai de consultation et sévérité de la démence

VII. Le degré de retentissement sur la vie quotidienne :

- Le retentissement du syndrome dementiel sur le déroulement de la vie quotidienne des patients était important dans 81.39% des cas soit chez 35 patients, (figure 12)

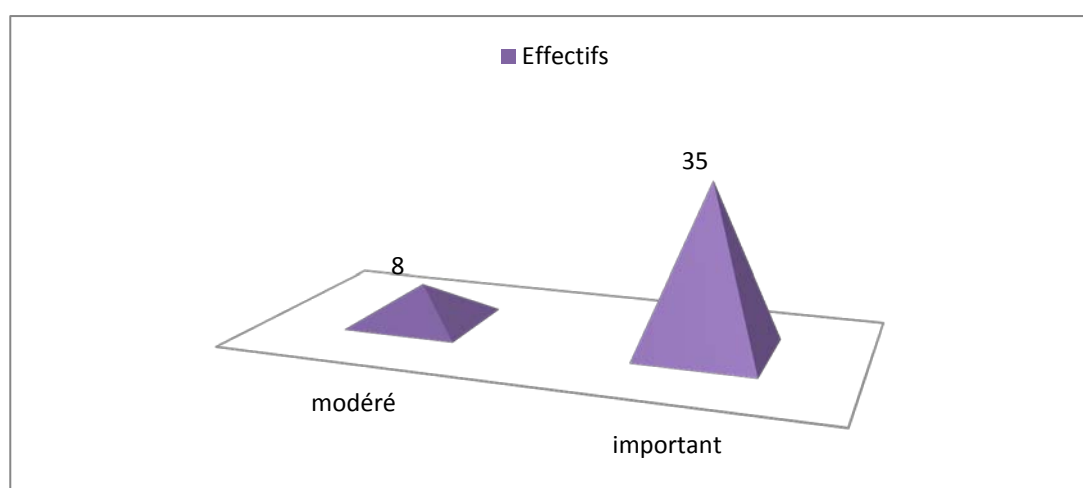


Figure 12: Le degré de retentissement sur la vie quotidienne

VIII. Aspects retrouvés à l'EEG:

- 47% des patients soit 20 avaient un EEG d'aspect normal, alors que le reste avaient des anomalies épileptiques partielles et de « Periodic lateralized epileptiform discharges (PLED) ». (Figure 13)

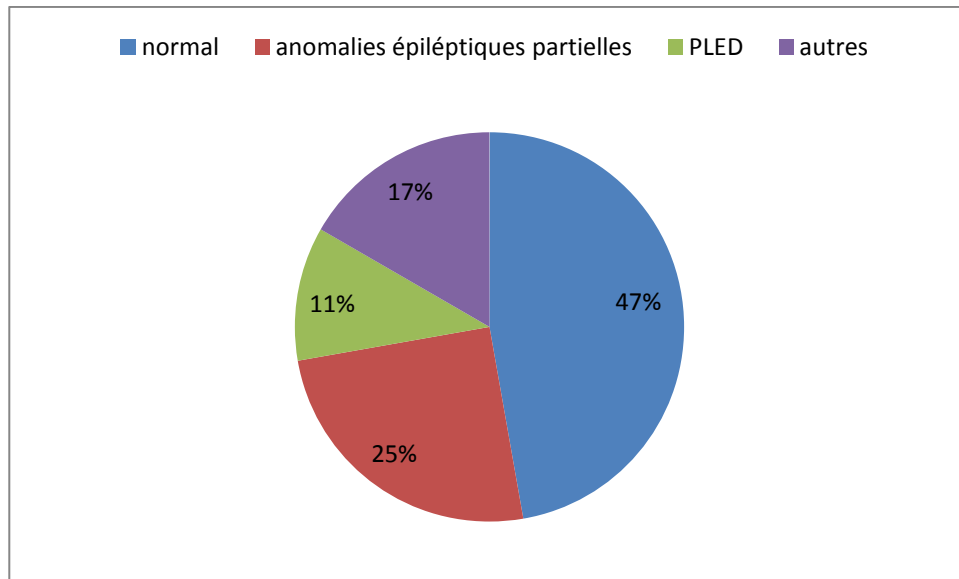


Figure13: Aspects EEG.

IX. Aspects retrouvés à la TDM cérébrale :

- La TDM cérébrale a objectivé une atrophie cortico sous corticale Chez 18 patients, (41,8 % des cas), les différents aspects de la TDM chez nos patients sont illustrés dans (la figure 14).

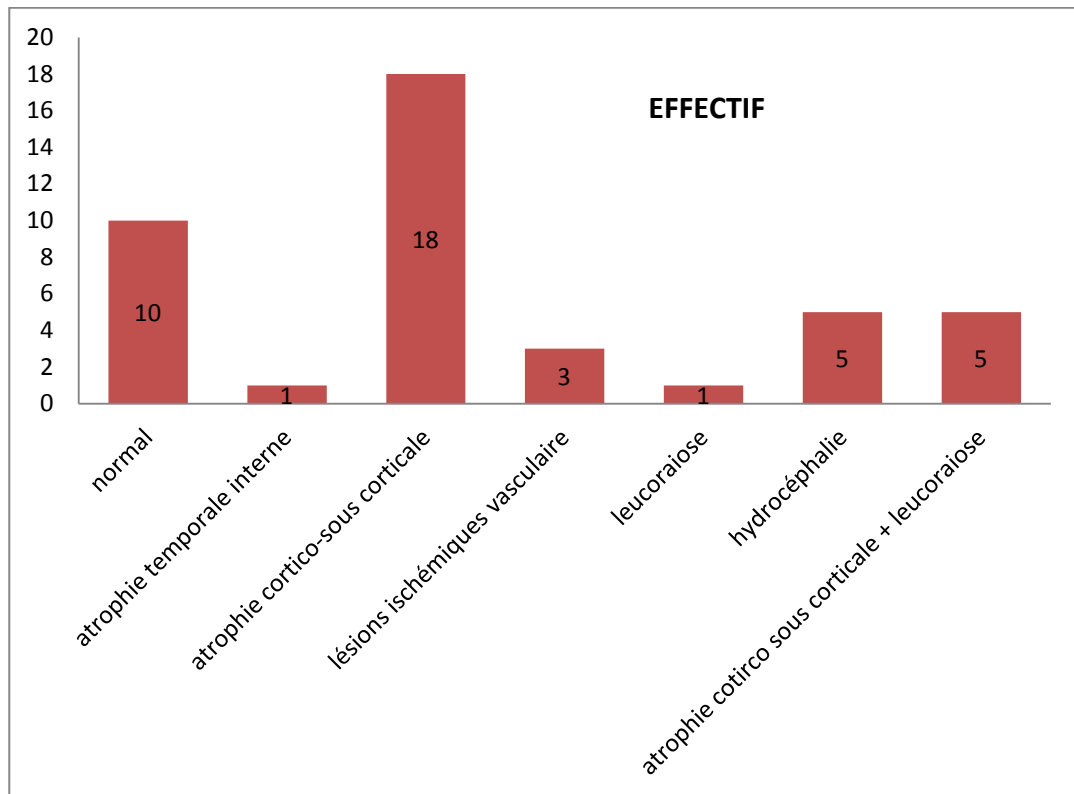


Figure 14: Aspects retrouvés à la TDM cérébrale

X. Aspects retrouvés à l'IRM encéphalique:

- L'IRM encéphalique a été réalisée chez 12 patients.
- Les aspects retrouvés sont: une atrophie temporale interne chez 2 patients, une atrophie cortico sous corticale chez 2 patients, des lésions ischémiques vasculaires chez 2 patients et une hydrocéphalie chez 2 patients, une atrophie fronto-temporale chez un patient, une atrophie cortico sous corticale associée à des lésions de leucoraiose chez un patient, et des lésions de leucoraiose seule chez un patient.

XI. Répartition des patients en fonction du mécanisme du syndrome déméntiel:

- Le mécanisme infectieux était prédominant chez 44% des patients, la répartition des patients en fonction du mécanisme du syndrome déméntiel est illustrée dans la figure 15.

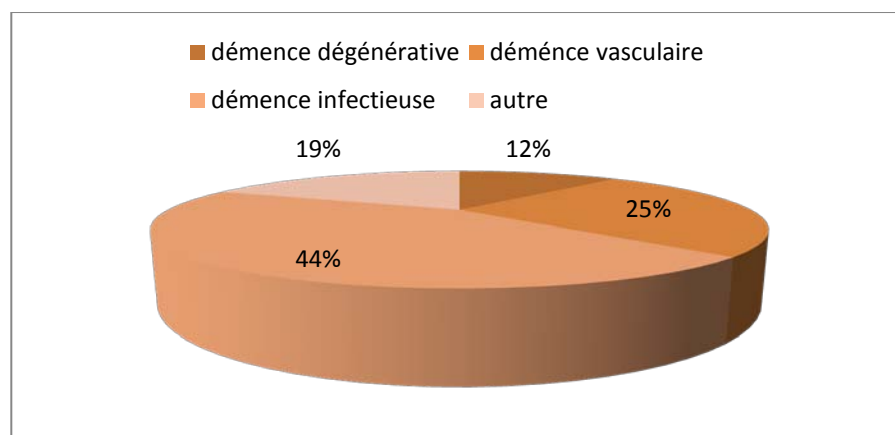


Figure 15: répartition en fonction du mécanisme de la démence

XII. Mécanismes de la démence par tranche d'âge:

- Le mécanisme infectieux était prédominant chez les moins de 50 ans, alors que le mécanisme vasculaire prédominait chez les plus de 50 ans. (Figure 16)

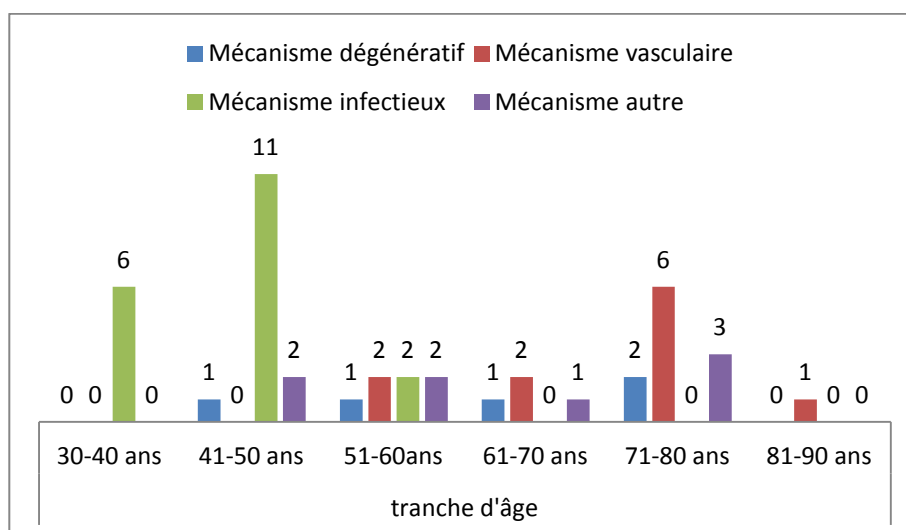


Figure 16: répartition des mécanismes par tranche d'âge

XIII. Répartition des patients en fonction de l'étiologie du syndrome démentiel, et du sexe:

- L'étiologie prédominante dans notre série était la neurosyphilis (NS) chez 44.18% des patients (19 patients), dont 2 femmes et 17 hommes, suivie par la démence vasculaire (DV) qui a été retenue dans (27.90%) soit chez 11 patients, dont 7 hommes, et 6 femmes, alors que la maladie d'Alzheimer (MA) a été diagnostiquée chez 4 patients dont 2 femmes et 2 hommes, (figure 17,18 18).

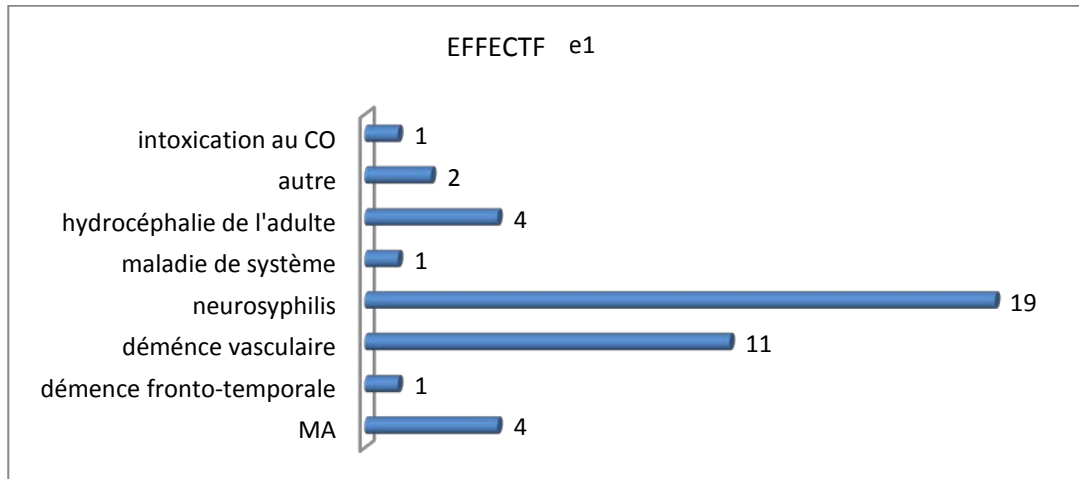


Figure 17: Répartition des démences en fonction des étiologies

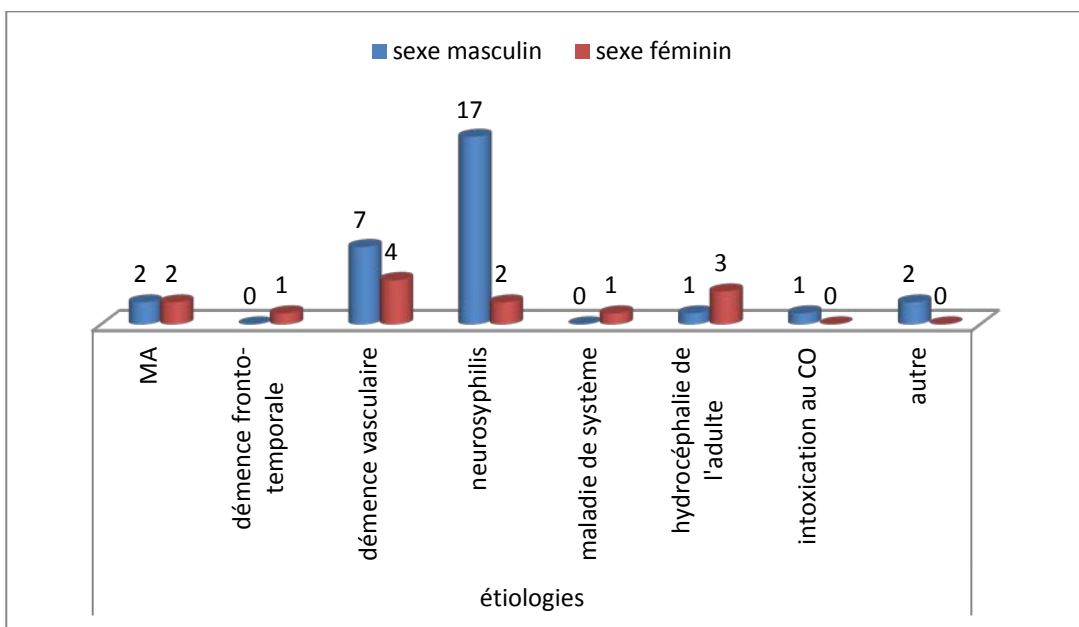


Figure 18: répartition des étiologies en fonction du sexe

XIV. La séméiologie du syndrome démentiel:

1. Type du trouble de mémoire:

- 86% des patients avaient une atteinte de la mémoire, dont 44% qui présentaient une amnésie globale, (figure 19).

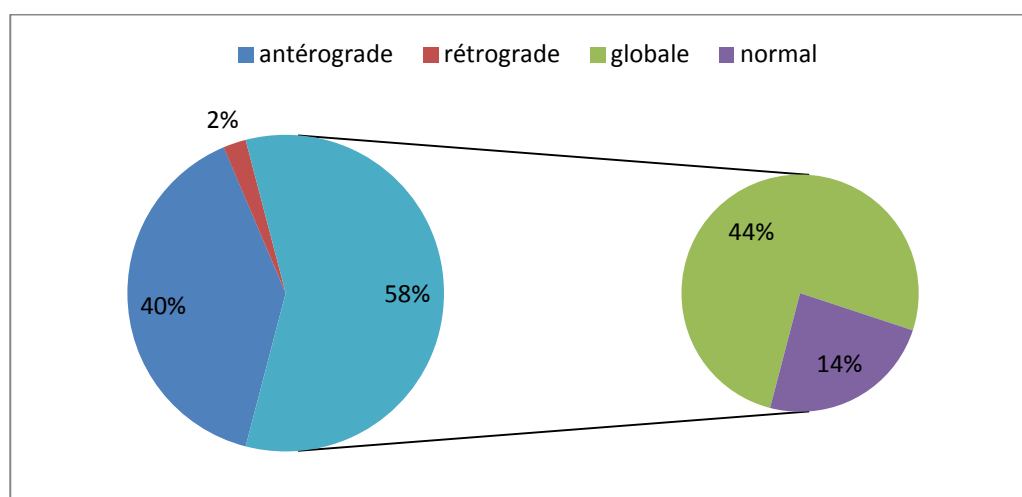


Figure 19: Type de trouble de mémoire

2. Atteinte de la mémoire:

Tableau VII: Le type d'atteinte de la mémoire

Etiologie de la démence	Type du trouble de la mémoire			
	Amnésie antérograde	Amnésie rétrograde	Amnésie globale	Pas d'atteinte de la mémoire
Neurosyphilis	6	1	7	5
Démence vasculaire	8	–	4	–
Maladie d'Alzheimer	1	–	3	–
Hydrocéphalie chronique	2	–	2	–
Démence fronto-temporale	–	–	1	–
Intoxication au CO	–	–	1	–
Etiologies inconnue	1	–	–	1
Total	16	1	18	5

3. La présence de troubles de la praxique gestuelle:

- L'apraxie a été retrouvée chez 8 patients, (Figure 20)

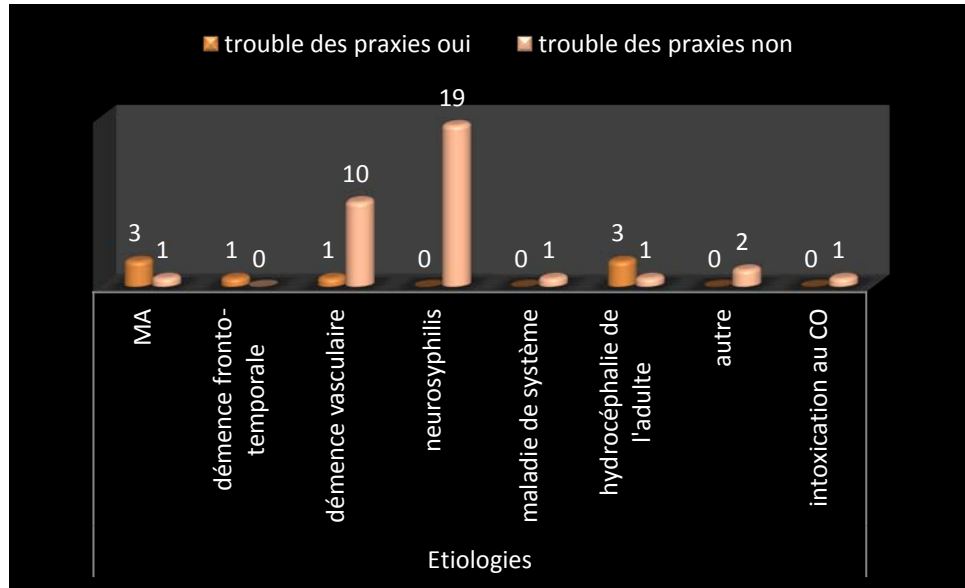


Figure 20: La présence de trouble praxique en fonction des étiologies

4. La présence de troubles gnosiques:

- L'agnosie a été retrouvée chez 12 patients (figure 21).

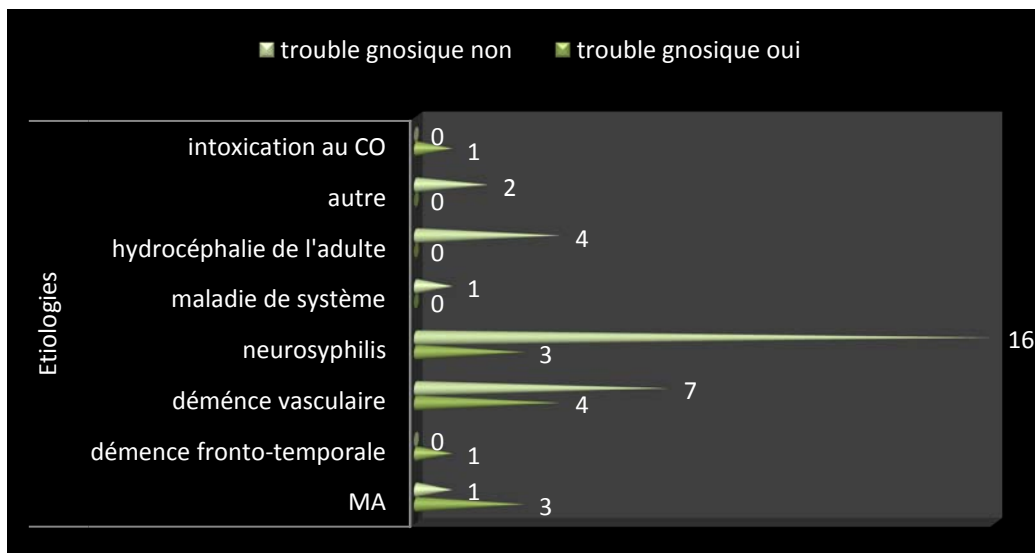


Figure 21: La présence de troubles gnosiques en fonction des étiologies

5. La présence de désorientation temporo-spatiale (DTS):

- La désorientation temporo-spatiale a été retrouvée dans la majorité des cas (65,11%) soit chez 28 patients. (Figure 22)

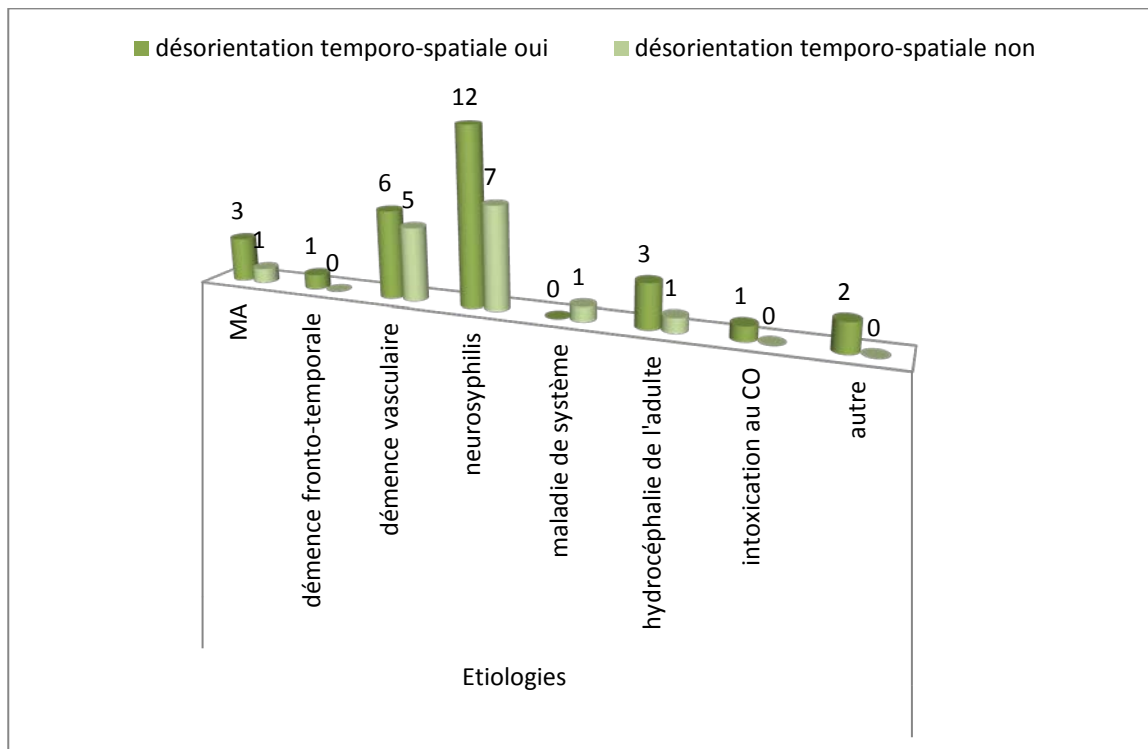


Figure 22:La présence de désorientation temporo-spatiale en fonction des étiologies

6. La présence de trouble psycho-comportementaux:

6-1 Les troubles du comportement:

- Les troubles du comportement à type de « fugue, agressivité, irritabilité, et apathie » étaient présents chez 80% des patients, la majorité d'entre eux étaient atteints de neurosyphilis et de démence vasculaire, (Figure 23).

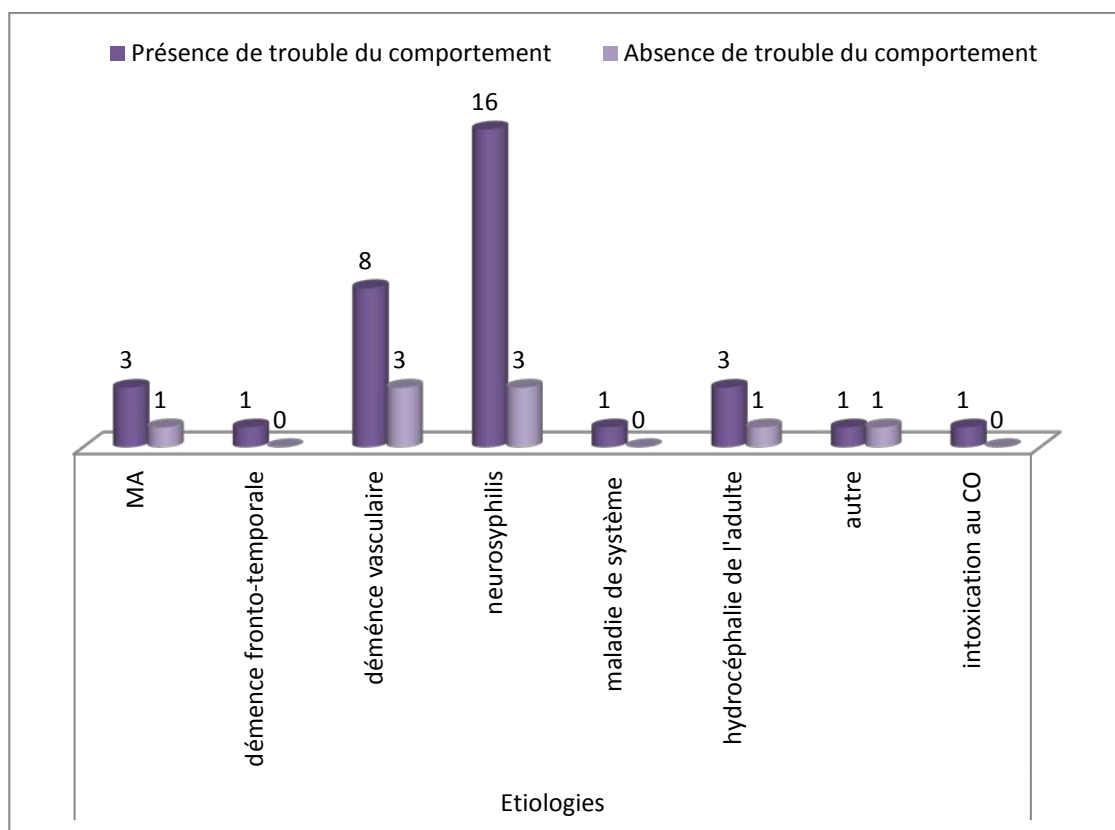


Figure 23: la présence de trouble de comportement en fonction des étiologies

6-2 La symptomatologie délirante:

- 19 patients présentaient une symptomatologie délirante à type de délire de persécution et/ou d'hallucinations visuelles, la majorité d'entre eux sont atteints de NS. (Figure 24).

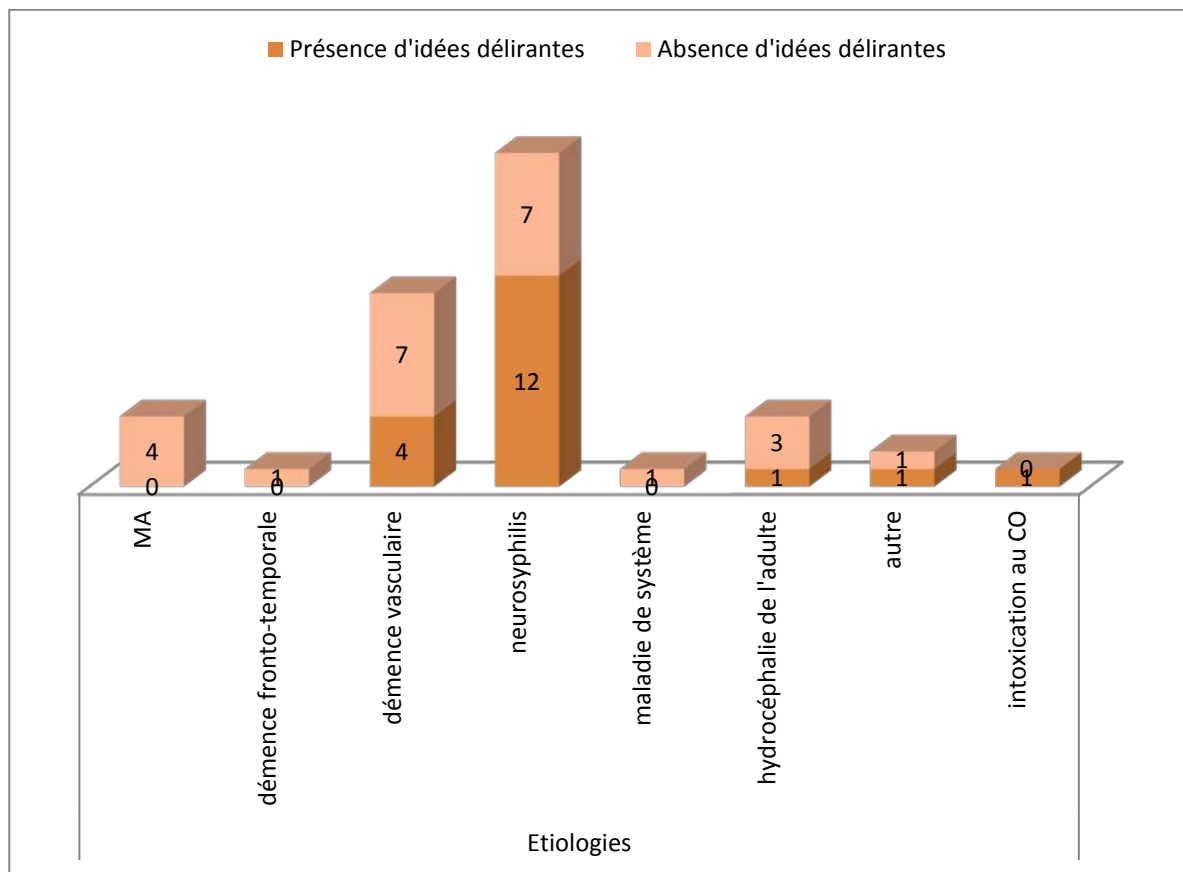


Figure 24: La présence d'idées délirantes en fonction des étiologies

7. Les troubles neurologiques:

- Un déficit neurologique a été objectivé à l'examen clinique dans 29% des cas soit chez 12 patients, la majorité d'entre eux étaient atteints de DV, (Figure 25).
- Les différents troubles neurologiques observés chez les patients sont illustrés dans la figure 26 et le tableau IX.

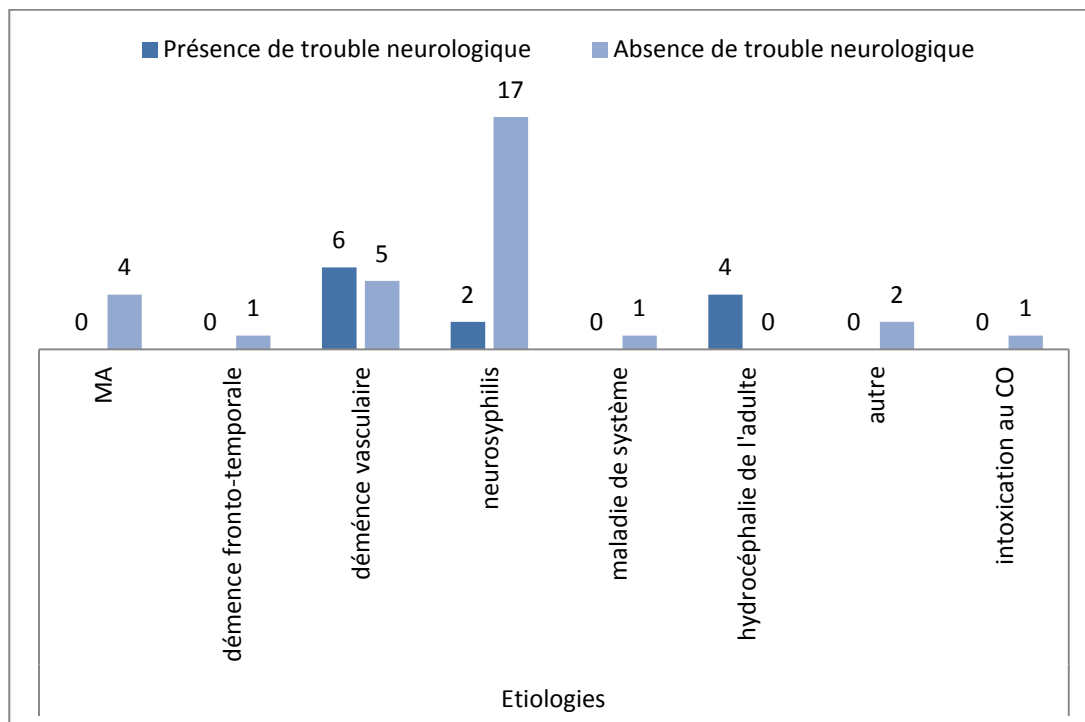


Figure 25: La présence de troubles neurologiques

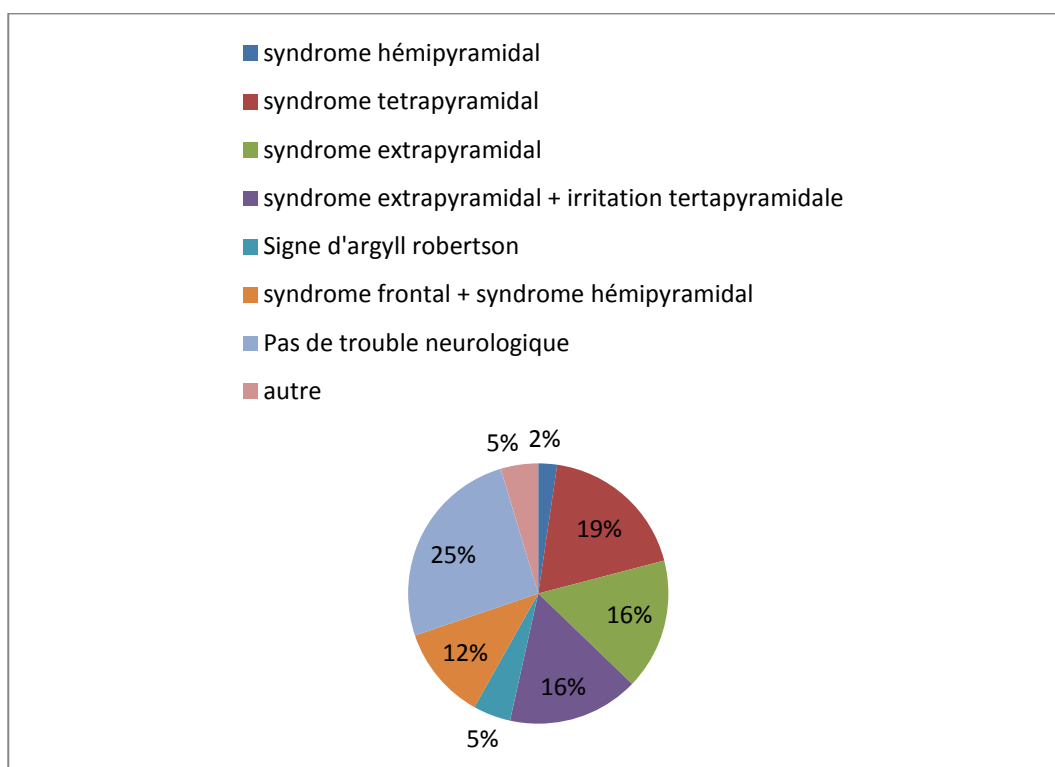


Figure 26 : Les types de troubles neurologiques

Tableau IX: Les différents types de troubles neurologique pour chaque étiologie de démence

		Types de troubles neurologiques								Total
		syndrome hémipyrimal	syndrome tetrapiyramidal	syndrome extrapyramidal	syndrome extrapyramidal + irritation tetrapiyramidale	Signe d'argyll robertson	syndrome frontal + syndrome hémipyrimal	autre	Absence de trouble neurologique	
Etiologies des démences	MA	-	-	-	-	-	-	-	3	4
	démence fronto-temporale	-	1	-	-	-	-	-	-	1
	démence vasculaire	-	2	3	2	-	1	1	2	11
	neurosyphilis	1	4	3	4	2	-	-	5	19
	maladie de système	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	hydrocéphalie de l'adulte	-	-	-	-	-	4	-	-	4
	autre	-	1	-	-	-	-	1	-	2
	Intoxication au CO	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Total		1	8	7	7	2	5	2	11	43

8. Le trouble des fonctions exécutives:

- Les troubles des fonctions exécutives ont été trouvés chez 19 patients (44% des cas), chez la majorité des patients atteints de DV, et chez tous les patients atteints de MA. (Figure 27)

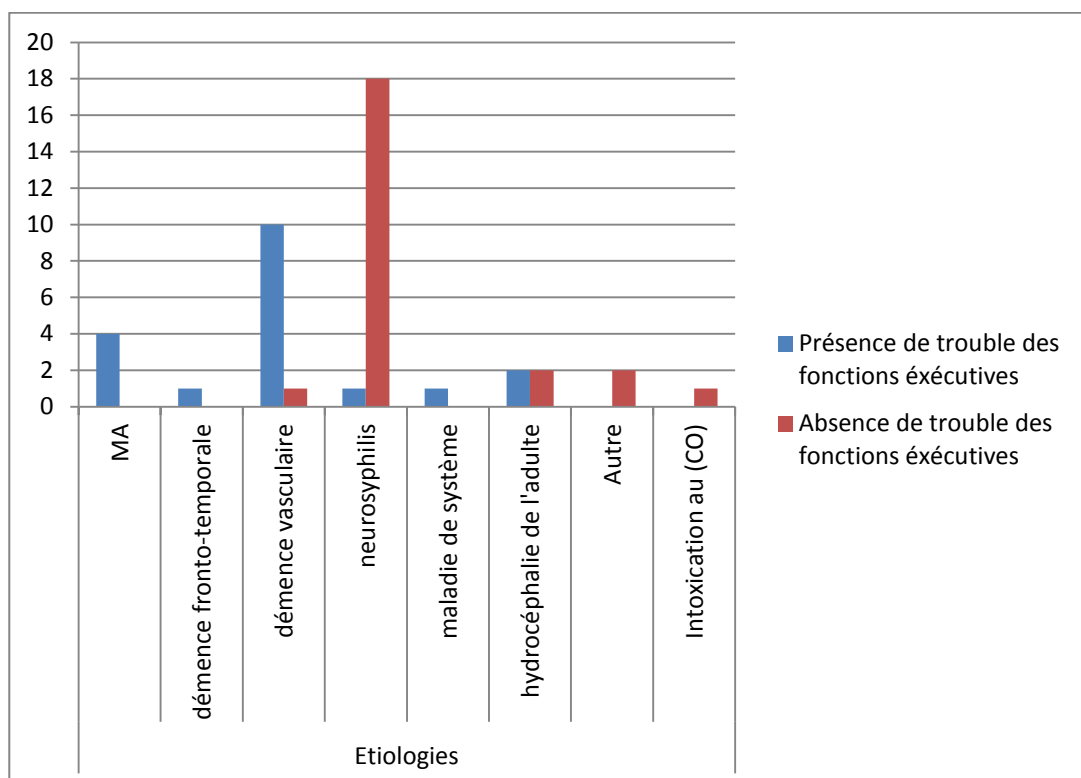


Figure 27 : la présence de trouble des fonctions exécutives

XV. La sévérité de la démence en fonction des étiologies:

- Presque la moitié des patients qui ont un syndrome démentiel sévère, étaient diagnostiqués porteurs de NS ou de DV, (figure 28).

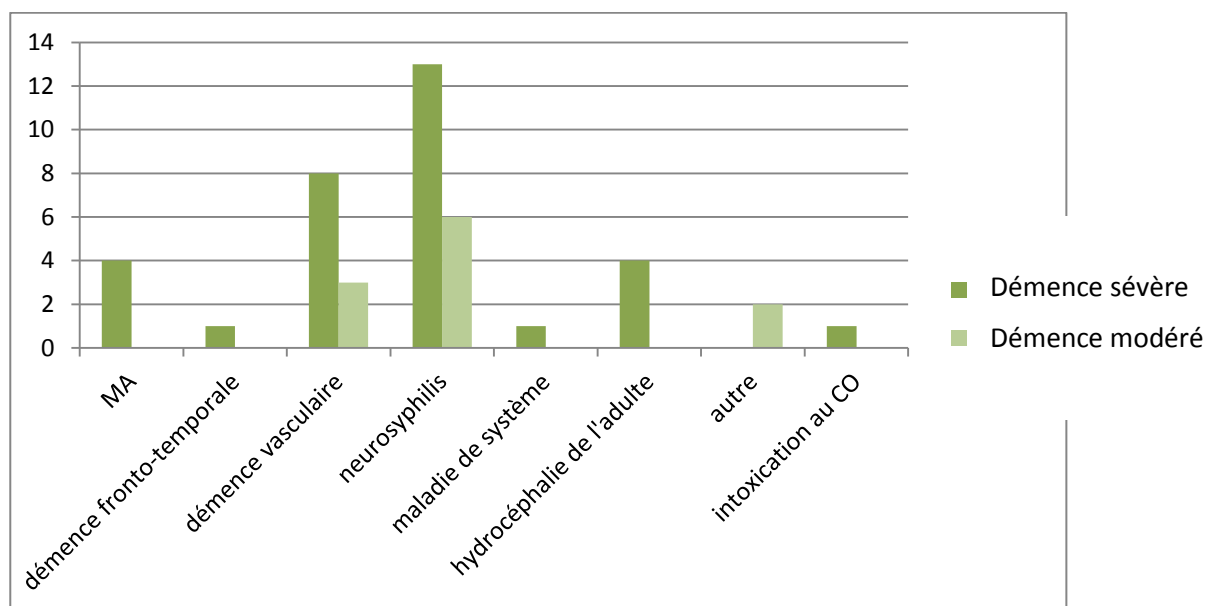


Figure 27: La sévérité de la démence pour chaque étiologie

XVI. Répartition des étiologies par tranche d'âge:

Afin de faire ressortir la distribution des différents étiologies de la démence selon l'âge des patients, celui-ci a été réparti en tranches de 10 ans (Figure 28).

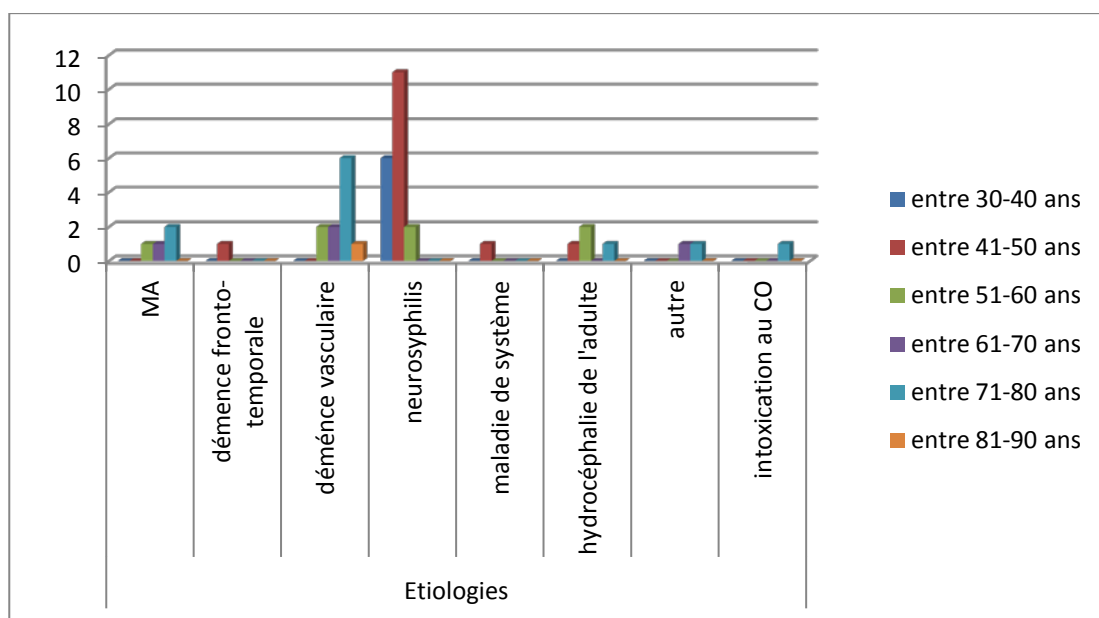


Figure 29: répartitions des étiologies des démences par tranche d'âge

XVII. Sous population de démence précoce: (âge < 65 ans)

- La démence précoce représentait (62,79%) des cas soit 27 patients l'étiologie prédominante chez la sous population de démence précoce était la NS, le reste des étiologies est illustré dans la (figure 30).

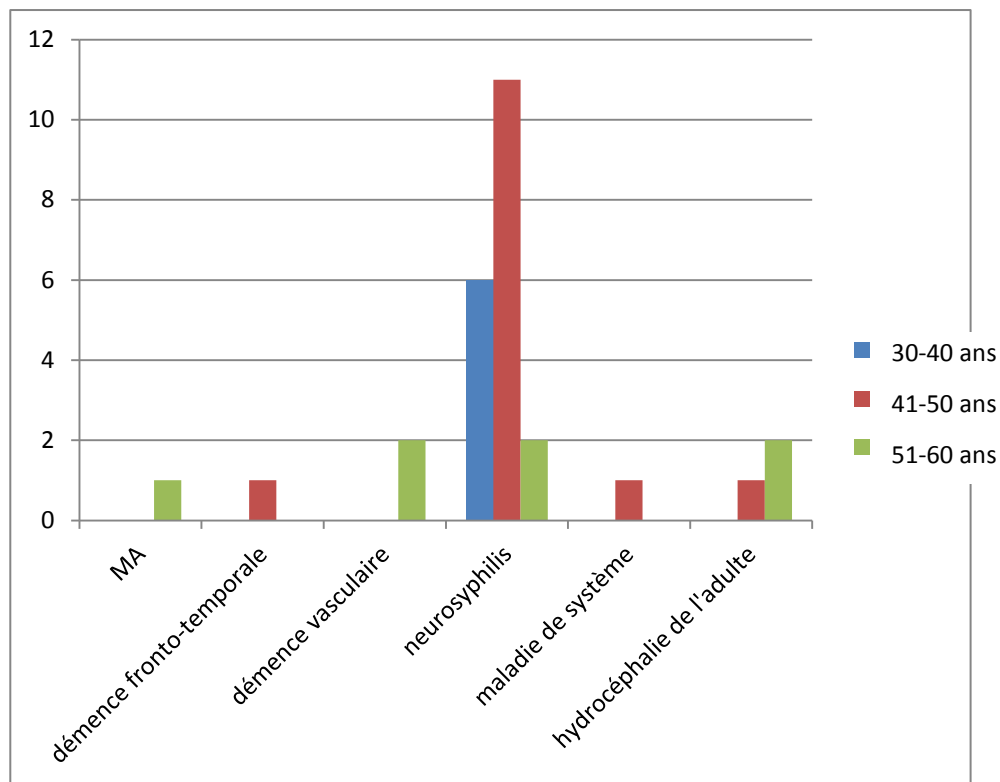


Figure 30: Sous population des démences précoces

XVIII. Sous population de démence tardive: (>65 ans)

- Les démences tardives représentaient 37.21 % de l'ensemble des démences avec 16 patients, l'étiologie prédominante était la démence vasculaire, suivie de la MA. (Figure 31)

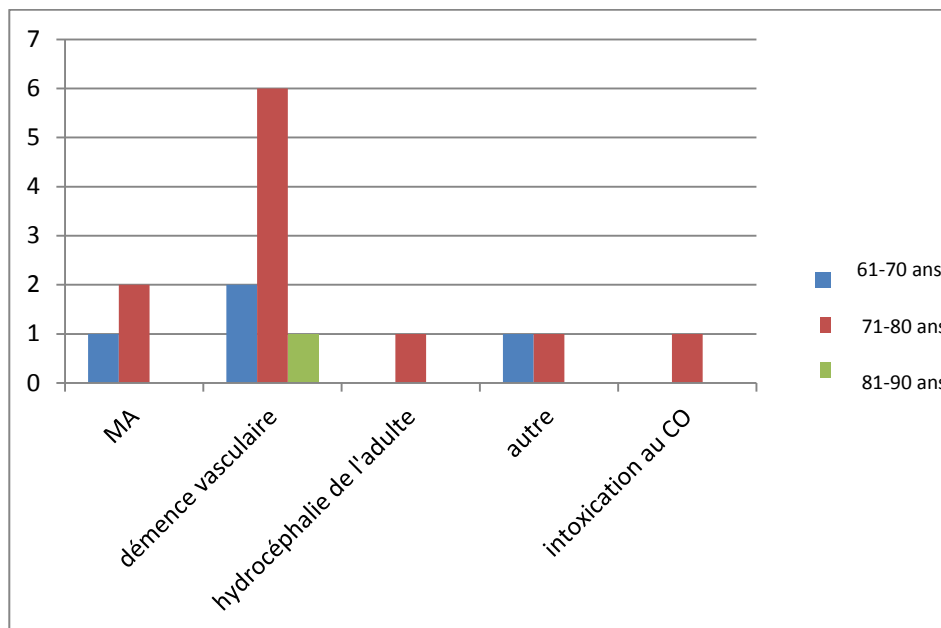


Figure 31: sous population de démence tardive

XIX. Traitement symptomatique:

- 60% des patients ont été mis sous traitement neuroleptique, «l'haldopéridol, la Chlorpromazine et l'amisulpride » étaient les molécules les plus utilisées. (Figure 32)

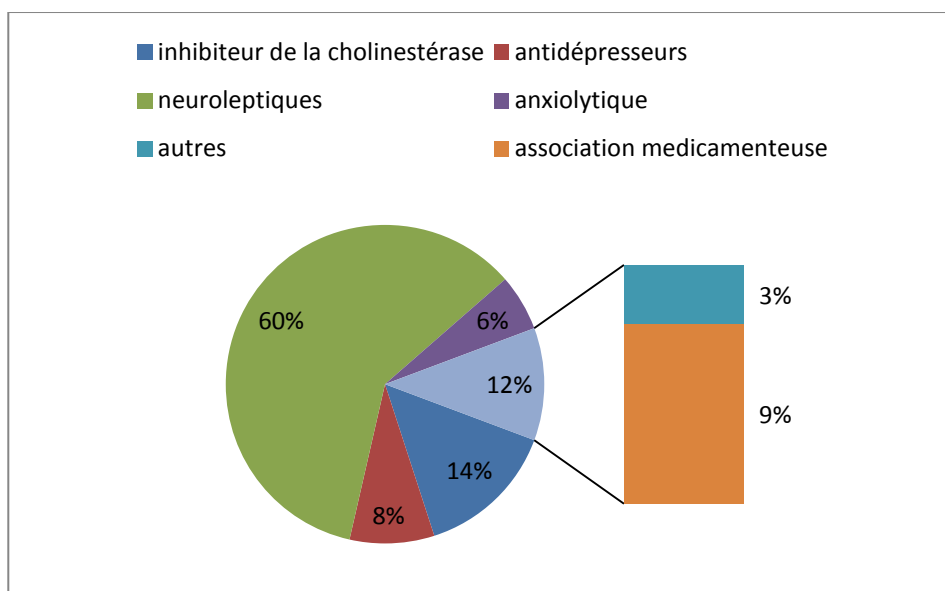


Figure 32: Traitement symptomatique prescrit pour les patients

XX. Évolution des patients:

- L'évolution des patients était favorable dans 26% des cas soit 11 patients tous atteints de neurosyphilis, alors que 35% des patients étaient perdus de vue (15 patients). L'évolution des patients en fonction de l'étiologie du syndrome démentiel est illustrée dans les figures 33 et 34.

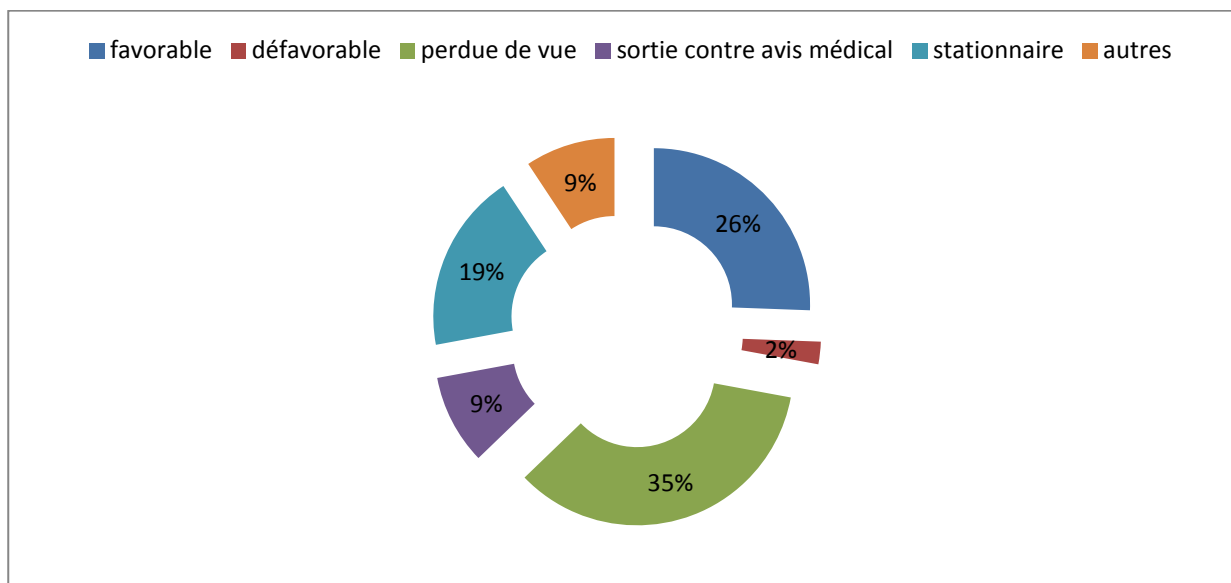


Figure 33: l'évolution des patients

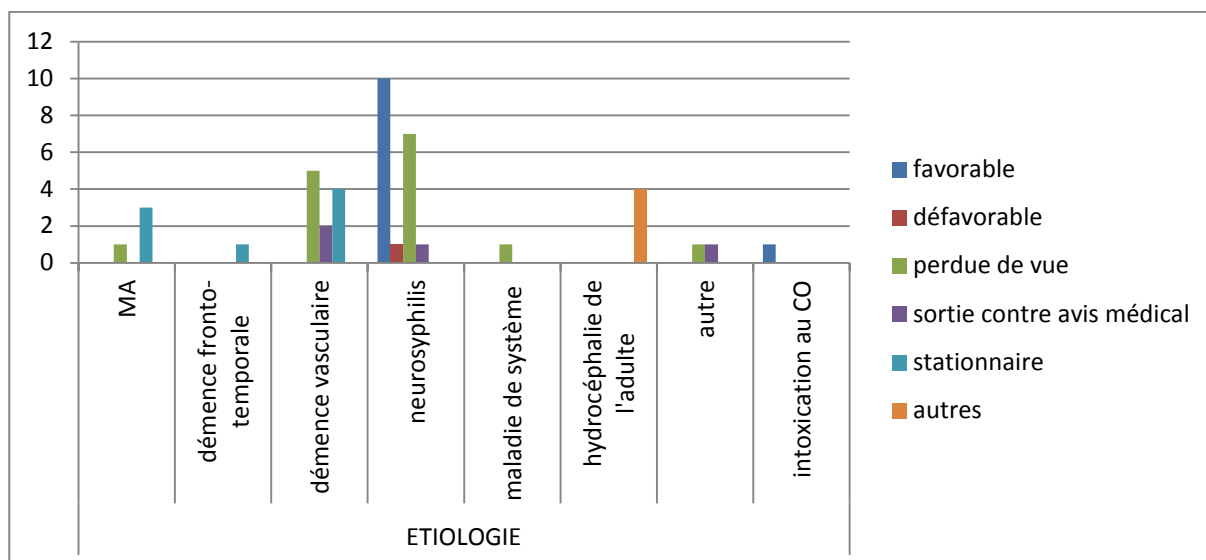


Figure 34: l'évolution des patients pour chaque étiologie

XXI. Durée de Suivi:

- La plupart des patients était suivis jusqu'à deux ans dans (51,16 %) des cas soit 22 patients, (Figure 35).

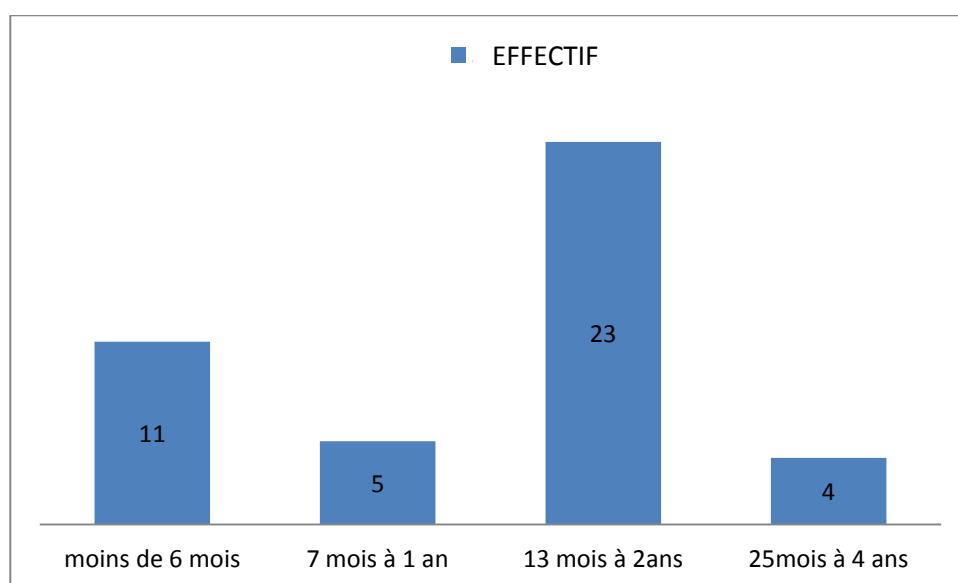


Figure 35: La durée de suivi des patients



DISCUSSION



I. HISTORIQUE DES DEMENCES:

Le terme de démence apparaît au début du XIX^e siècle dans le domaine médical, mais le mot existerait depuis le XIV^e siècle et serait d'origine latine avec la signification de perte de l'esprit. Il est dans les écrits de Pinel avec là comme signification l'existence d'une abolition de la pensée. Les démences faisaient partie à cette époque de l'aliénation mentale, comme les schizophrénies et les oscillations de l'humeur [11].

Esquirolle fit rapidement faire à la nosographie un pas en avant en séparant la démence des psychoses fonctionnelles et des oligophrénies. Il en donna la première description rigoureuse, "La démence est une affection cérébrale caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence, de la volonté". Une des caractéristiques principales aujourd'hui des démences, les troubles de mémoire, apparut seulement plus tard dans la sémiologie. Etaient aussi précisés la présence de troubles de l'affectivité, du caractère, du sommeil, ainsi que l'âge tardif d'apparition [12].

C'est Georget quelques années plus tard qui insista sur la notion d'irréversibilité de la démence, en la distinguant de la confusion et des mélancolies; l'hypothèse étiologique d'alors fut l'usure de l'organe par effet de l'âge ou de la maladie mentale. A cette époque il y avait 2 causes principales, la démence sénile et la paralysie générale. L'origine de la démence sénile va rapidement être mise sur le compte des lésions vasculaires, on parle de démence arthritique. Ce n'est qu'au début du 20^e siècle que Klippel et Lhermitte rapportaient l'existence de cas de démence sénile sans athérome. Apparaissent à cette époque diverses entités de dégénérescence, la presbyophrénie de Wernicke, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Pick et la maladie de Creutzfeldt-Jakob. L'irréversibilité des démences est rediscutée avec la mise en évidence d'un traitement de la démence syphilitique, mais le terme de démence curable ne sera accepté que dans les années soixante dix [12].

Alois Alzheimer fut à l'origine de la prise en compte de l'âge puisqu'il décrivit des lésions déjà connues chez une femme de 51 ans. Kraepelin, le maître d'Alois Alzheimer, distingua ces

formes jeunes des maladies de la sénilité et lui donna le nom de son élève. Si Arnold Pick donna son nom à la maladie, il dérivait d'abord des atrophies circonscrites qui n'étaient en fait pas toutes des maladies de Pick. La maladie de Pick dans sa définition histologique fut en fait décrite par Alois Alzheimer. Les critères cliniques de distinction entre maladie d'Alzheimer et maladie de Pick ont longtemps été flous jusqu'aux travaux de Delay, Brion et Escourolle durant les années 50-60 [13].

La conception actuelle de la démence ne date que de ces vingt dernières années avec la parution de la troisième édition du manuel de DSM par l'APA. La grande différence est que le trouble de la mémoire est devenu un symptôme cardinal alors que la diminution des capacités intellectuelles n'était plus obligatoire et passe au second plan. Par ailleurs la définition a pris en compte le retentissement sur la vie sociale. Dans cette 3ème version, la maladie d'Alzheimer n'est pas différenciée des autres démences dégénératives primaires. Ce n'est qu'en 1984 qu'apparaissent les critères de la (NINCDS-ADRDA). Avec la révision du DSM III en 1987 apparaît le terme de démence dégénérative primaire de type Alzheimer en distinguant 2 formes préséniles (avant 65 ans) et séniles. En matière de maladie de Pick le consensus diagnostique qui fait encore aujourd'hui référence est celui de Lund et Manchester, datant de 1994, dans lequel la maladie de Pick n'est pas individualisée des autres démences fronto-temporales cliniquement non distinctives et dues à une spongieuse aspécifique sans corps de Pick [14].

La démence à corps de Lewy a été individualisée beaucoup plus récemment. Les premières observations datent du début des années soixante par l'équipe de H.Okazaki. Ils décrivent 2 cas de démence progressive avec quadriplégie en flexion et hypertonie. L'examen microscopique du cortex de ces patients révéla des inclusions circonscrites, polychromes, argyrophiles dans le corps cellulaire des neurones. Ces inclusions ressemblaient à celles habituellement présentes dans la substance noire et le locus coeruleus des maladies de Parkinson, mais elles n'avaient pas de halo clair et ces corps étaient associés à des plaques séniles [15].

Jusqu'à dans les années 50, la majorité des démences étaient attribuée à l'artériosclérose cérébrale. À partir des années 70, avec la reconnaissance de la maladie d'Alzheimer, le concept de démence vasculaire fut délimité aux démences multi-infarctus soulignant que la présence

d'infarctus était nécessaire pour qu'il y ait démence. En fait la démence vasculaire fait référence à un état clinique imputable à des lésions cérébrales d'origine vasculaire, de type, de nombre et de taille parfois très différents. Un des problèmes majeurs est de pouvoir établir une relation causale de certitude entre la présence de lésions vasculaires et l'existence d'un état démentiel et, du vivant du malade, d'anomalies en imagerie morphologique et de symptômes cognitifs ou comportementaux. Des états démentiels similaires peuvent être dus à des lésions très différentes (multi-infarctus versus infarctus stratégique). Il a fallu d'ailleurs longtemps pour accepter l'idée qu'un état démentiel puisse résulter de lésions cérébrales focalisées [24].

II. Généralités:

1. Épidémiologie des démences:

Les dernières estimations évaluaient le nombre de patients ayant une démence à 35,6 millions de personnes dans le monde en 2010. Ce chiffre devrait pratiquement doubler tous les 20 ans, atteignant 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050. La majeure partie de cette augmentation est attribuée aux pays à faible et moyen revenu; en 2050, 70,5% des patients ayant une démence vivraient dans les pays en voie de développement [2].

D'après l'étude PAQUID, la prévalence de la démence en France est estimée à 8,7% chez les sujets âgés de 65 ans et plus, et à 17,8% chez ceux âgés de 75 ans et plus. Cette étude a été réalisée en Gironde et en Dordogne à partir de 1988: devant le sous diagnostic de syndrome démentiel, l'objectif était de suivre un échantillon représentatif de personnes âgées et d'évaluer leur déclin cognitif éventuel avec les années. Ceci permettait de faire un diagnostic actif de démence lorsqu'il y avait lieu de le faire. Ces pourcentages, appliqués à la population française estimée au 01/01/09 d'après l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, permettent d'évaluer le nombre de sujets déments âgés de plus de 75 ans à plus de 850 000. L'incidence annuelle de la démence est estimée à 2% chez les patients âgés de 65 ans et plus, et

ce chiffre double ensuite par tranche de 5 ans. Ces données appliquées à la population française estimée au 01/01/09 permettent d'évaluer à 220 000 le nombre annuel de nouveaux cas de démence chez les patients âgés de 65 ans et plus [16].

L'augmentation de la prévalence et de l'incidence de la démence peut s'expliquer par le fait que l'espérance de vie en France ne cesse de croître; or la démence touche davantage les tranches d'âges les plus élevées; cependant le vieillissement de la population n'explique pas à lui seul l'augmentation de l'incidence avec l'âge d'après cette même étude PAQUID. De plus, 75% des démences sont représentées par la maladie d'Alzheimer, or la maladie d'Alzheimer touche davantage les femmes que les hommes, et en France l'espérance de vie des femmes est supérieure à celle des hommes [17].

La répartition de la prévalence des différents types de démences d'après l'étude du Consortium Européen sur la maladie d'Alzheimer serait de 68,5% pour la maladie d'Alzheimer, de 10,3% pour la démence vasculaire, de 5,6% pour la démence fronto-temporale, de 4,1% pour la démence à corps de Lewy, de 5,6% pour les démences mixtes. La répartition de la prévalence des différents types de démences, après examen anatomopathologique, était selon certains auteurs: 42% pour la maladie d'Alzheimer, 23,7% pour la démence vasculaire, 21,6% pour les démences mixtes, et 4% pour la démence fronto-temporale [18].

2. Définition:

Les recherches dans le domaine des démences se sont multipliées à partir des années 1990. Plusieurs équipes des pays développés dans un premier temps, puis des pays émergents et enfin des pays en développement se sont lancés dans les études sur la démence. Le phénomène de la démence est très préoccupant au point où l'utilisation de multiples outils et critères a conduit de nombreux auteurs à proposer une multitude de définitions. Sur l'ensemble, les quatre suivantes ont été considérées dans le cadre de notre recherche. Le terme de démence en médecine est un terme technique qui ne doit

pas être confondu avec la signification commune de ce terme dans le langage courant (folie furieuse). Elle est classiquement définie comme un affaiblissement psychique profond, global et progressif qui altère les fonctions intellectuelles basales et désintègre les conduites sociales. Elle atteint la personnalité dans sa structure d'"être raisonnable", c'est-à-dire dans le système de ses valeurs logiques, de connaissances, de jugement et d'adaptation au milieu social. La démence a d'abord été définie par son caractère de déchéance progressive, incurable. Les progrès thérapeutiques depuis le début du 20ème siècle (par exemple avec traitement de la paralysie générale) ont permis de relativiser cette image. Il n'en reste pas moins que "spontanément" la démence évolue vers une aggravation progressive et la déchéance psychique terminale [19].

Syndrome de détérioration cognitive acquise, chronique et progressive intéressant l'intellect, la mémoire, le langage, les fonctions visuo-perceptive et visuo-constructive, l'affect et la personnalité. Il résulte de diverses étiologies et de divers processus neuro-pathologiques: dégénératif, traumatique, vasculaire, tumoral, toxique, nutritionnel, anoxique ou infectieux [20].

Dans la CIM-10, l'OMS définit la démence comme étant une "Altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins six mois et avec la présence d'au moins un trouble suivant: langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modification de la personnalité. C'est donc une définition large qui ne suppose pas une détérioration intellectuelle importante mais une dégradation par rapport à l'état antérieur et une gêne dans le fonctionnement quotidien [21].

Selon les critères du DSM IV, la démence est un syndrome insidieux et progressif se caractérisant par des déficits multiples, à la tête desquels figurent nécessairement les troubles de la mémoire qui doivent être accompagnés au moins d'un autre type de déficit (langage, praxie, gnosie ou fonction exécutive). Ces déficits cognitifs doivent constituer un déclin par comparaison aux capacités antérieures et ils doivent

compromettre les activités professionnelles ou sociales de la personne. Enfin, ils ne doivent pas être liés à un delirium ou à une affection psychiatrique [22].

Les deux dernières définitions sont au plan international les plus utilisées pour la réalisation des études épidémiologiques sur la démence. Elles permettent de faire des comparaisons entre les résultats obtenus par les différentes équipes.

On peut donc retenir que la démence d'un commun accord est une affection qui touche le mental du sujet, une altération progressive de la fonction intellectuelle induisant chez le sujet des déficits comportementaux. On pourra même adopter sous forme standard ou universelle la définition suivante: Syndrome de détérioration Cognitive Acquis Chronique et Progressive de la Mémoire. Cependant, toutes ces définitions manquent de précision relative à la tranche d'âge touchée. Elles paraissent beaucoup plus globalisantes, ce qui porte à croire que cette affection peut toucher toutes les tranches d'âge sans exception. Pour ce qui est de la signification commune dans le langage courant (folie furieuse et autres concepts) seule la première définition en a fait cas. Apparaît alors la dernière édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) qui introduit plusieurs modifications dans les critères diagnostiques de la démence et d'autres désordres cognitifs. Ces changements peuvent s'avérer utiles pour les praticiens cliniques et médico-légaux, en particulier lors de l'évaluation des troubles cognitifs moins sévères. Le changement le plus important est que le trouble cognitif non spécifique trouvé dans les éditions précédentes a été éliminé; les troubles qui ne causent pas de détérioration de valeur suffisante pour se qualifier pour un diagnostic de démence sont maintenant définies comme des troubles neurocognitifs et placés sur un spectre avec les conditions plus sévères; le concept de la cognition sociale est également présenté comme l'un des domaines fonctionnels de base qui peuvent être affectés par un trouble neurocognitif; ce concept peut être particulièrement important dans l'évaluation des patients atteints de démences non-Alzheimer, comme la démence fronto-temporale. Avec le vieillissement de la population et de la reconnaissance croissante de la possibilité de déficits cognitifs durables après une lésion cérébrale traumatique, il y aurait d'avantage de recours à une

évaluation des troubles cognitifs dans des contextes médico-légaux; Les psychiatres légistes qui effectuent ces évaluations devraient comprendre la conceptualisation des troubles neurocognitifs, tel que présenté dans le DSM V et en quoi elle diffère de systèmes de diagnostic antérieures [23] .

3. Diagnostic d'un syndrome démentiel:

3-1 Le dépistage d'un syndrome démentiel:

Les tests d'évaluation des fonctions supérieures sont les éléments de dépistage qui se mettent en place dès le cabinet du médecin généraliste. Ils doivent être interprétés en fonction du contexte clinique. En particulier, un trouble de vigilance, des troubles de compréhension de nature aphasique, un état confusionnel aigu, un état dépressif manifeste ou l'utilisation de psychotropes, peuvent les rendre ininterprétables. Le mini mental state (MMS) de Folstein et *al.* est un des plus robustes et des plus universellement employés. Le MMS a été adapté en arabe marocain, validé dans la population générale et il est en cours d'extension de normalisation. On retiendra cependant que le MMS permet un dépistage de la démence, mais non un diagnostic étiologique. Les scores sont principalement dépendants de l'âge et du niveau d'instruction. Le tableau indique selon quels critères on peut faire varier les valeurs du MMS à des fins diagnostiques. Ce test demande 10 minutes. Il est reproductible d'une consultation à l'autre. Lorsqu'il est anormal, il indique presque toujours d'importants troubles mnésiques et d'orientation. Si les scores sont normaux, la détérioration intellectuelle est trop discrète pour être reconnue par le test, ou bien elle porte sur des troubles non explorés par le MMS (syndrome dysexécutif au cours des démences vasculaires, troubles psycho-comportementaux inauguraux des démences frontales). Si le contexte clinique y incite, il faut adresser le malade au spécialiste pour un examen plus détaillé [5].

Tableau I: Évaluation du mini mental state MMS pour le diagnostic de démence

	<i>Score</i>	
<i>Valeur seuil</i>		
	< 24	<i>Anormal</i>
	< 21	<i>Risque de démence augmenté</i>
	> 25	<i>Risque de démence diminué</i>
<i>Niveau d'instruction</i>		
<i>Primaire</i>	< 21	<i>Anormal</i>
<i>Secondaire</i>	< 23	<i>Anormal</i>
<i>Supérieur</i>	< 24	<i>Anormal</i>
<i>Gravité</i>		
	24-30	<i>Pas de démence</i>
	18-23	<i>Atteinte cognitive modérée</i>
	0-17	<i>Atteinte cognitive sévère</i>
<i>Normes selon l'âge</i>	<i>Moyennes</i>	<i>Extrêmes</i>
40-49	30	28-30
50-59	29	26-30
60-69	29	25-30
70-79	29	25-30
80-89	27	24-30

D'après Fleming et al. 1995

3-2 Critères diagnostiques de démence:

Les critères diagnostiques de démence font référence au DSM-IV [6]. Le diagnostic de démence est un diagnostic syndromique, il ne présuppose pas du mécanisme causal.

La Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement (CIM-10), parue en français début 1993, est la classification officielle des maladies de l'OMS. Une adaptation à la psychiatrie a été publiée en 1993, qui précise les critères de démence du chapitre F (Psychiatrie). Elle insiste sur la nécessité que les troubles interfèrent avec les activités de la vie quotidienne et prend des exemples basés sur les activités de base de la vie quotidienne (AVQ). Ces critères sont moins précis que les précédents et conviennent mieux à la classification diagnostique qu'à la recherche clinique ou thérapeutique. Certains points sont communs à ces différentes séries de critères: le syndrome démentiel comprend obligatoirement l'association d'un trouble de la mémoire et de l'atteinte d'au moins une autre fonction cognitive, d'un degré suffisant pour perturber les activités habituelles du patient, en l'absence de trouble de la

vigilance. Les critères CIM-10 et DSM IV précisent bien la notion de déclin par rapport à un état antérieur et pour la CIM-10, les troubles doivent évoluer depuis au moins 6 mois [7].

La CIM-10 mentionne le « trouble du traitement de l'information », qui est particulièrement pertinent en clinique, et bien étudié sur le plan neuropsychologique. Les difficultés « à saisir plus d'un stimulus à la fois » et à « déplacer l'attention d'un sujet à l'autre » sont rarement absentes d'un syndrome démentiel, et ce quelle que soit son étiologie. De même, le DSM IV mentionne un « trouble des fonctions exécutives », qui n'existait pas dans le DSM III-R [24]. Ce trouble est décrit comme une « difficulté d'abstraction, planification, initiation, séquençage et monitoring d'actions complexes ». Enfin, le critère « d'altération de la personnalité » du DSM III ne figure plus, malheureusement, dans le DSM IV, et, à l'encontre des recommandations actuelles, les symptômes psychiatriques et comportementaux sont complètement absents de ces critères. Or les troubles de l'humeur et du comportement, qu'il s'agisse de dépression, d'anxiété, de symptômes psychotiques (hallucinations, idées délirantes souvent de type paranoïaque), d'agitation avec déambulation et fugues, de comportements agressifs, ou au contraire d'apathie – et comme on l'a mentionné en haut – sont fréquents dans les syndromes démentiels [6].

Tableau X : Critères DSM-III-R du diagnostic de démence [24]

A – Altération de la mémoire à court et long termes.
– Incapacité à se rappeler trois objets après 5 minutes.
– Incapacité à se rappeler des informations personnelles ou des faits connus de tous.
B – Au moins une des manifestations suivantes:
- altération de la pensée abstraite (incapacité à identifier des similitudes et des différences, à définir des mots, etc.) ;
- altération du jugement (incapacité à affronter des difficultés ou situations interpersonnelles, etc.) ;
- aphasie, apraxie, agnosie, troubles des « fonctions constructives », en l'absence de déficits sensoriels ;
- altérations de la personnalité, c'est-à-dire modification ou accentuation de traits prémorbides.
C – Handicaps dans les domaines professionnel, social et/ou relationnel interpersonnels dus aux perturbations décrites en A et B.
D – Ne survenant pas de façon exclusive au cours d'un état confusionnel aigu.
E – Soit 1), soit 2)
1) tout argument en faveur d'un (ou des) facteur(s) organique(s) pouvant être étiologiquement lié à la démence ;
2) à défaut absence de tout trouble mental non organique pouvant expliquer les symptômes

Tableau IV : Critères de DSM IV pour le diagnostic de démence [6]

A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :
1 – un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises);
2 – une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes:
– aphasie (perturbation du langage);
– apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes);
– agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes);
– perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).
B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
E. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.
F. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :
– autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p. ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale);
– affections générales pouvant entraîner une démence (ex.: hypothyroïdie, carence en vitamine B ₁₂ ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH);
– affections induites par une prise de substance.
G. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium.
H. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou par une schizophrénie.

En pratique courante, plusieurs difficultés peuvent se poser pour évaluer correctement certains de ces critères: absence de proche pour informer sur l'histoire des troubles, prévalence élevée du délirium lors d'une hospitalisation, méconnaissance par les proches de difficultés plus subtiles rencontrées dans les activités instrumentales de la vie quotidienne, troubles sensoriels ne permettant pas une évaluation fiable.

III. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE:

1. Profil des patients:

Dans cette étude, la première du genre au sud Marocain; les hommes étaient plus nombreux que les femmes, 70% versus 30%. La plupart des études européennes et asiatiques retrouvent une prédominance féminine [16]. Une étude tunisienne a retrouvé une légère prédominance masculine en milieu psychiatrique [25]. L'âge moyen était de 58,5 ans, il est bas par rapport aux séries retrouvées dans la littérature, Ceci peut être expliqué par l'espérance de vie moyenne nationale. La prédominance de la démence secondaire à la neurosyphilis qui est de (44%) dans notre série et qui touche une population jeune.

2. Sévérité de la démence:

Soixante quatorze pour cent des patients ont été diagnostiqués au stade de démence sévère contre seulement 25% au stade de démence de sévérité modérée alors que aucun patient n'a été diagnostiqué au stade de démence légère (cf. Fig 7). En effet, alors que les démences sont fréquentes, le diagnostic de démence n'est porté qu'à des stades sévères de la maladie. A partir des cas recherchés systématiquement en population générale, seule une démence sur deux est diagnostiquée, tous stades confondus, même en France (données de l'étude PAQUID) comme dans d'autres pays [16]. Aux stades légers de la maladie, seul un cas sur trois est connu par le patient ou son médecin. En pratique, peu d'estimations ont été publiées en Europe selon la sévérité des cas alors que cette approche est à la fois indispensable pour comprendre les différences de taux d'une étude à l'autre mais aussi pour réaliser des études économiques et planifier la prise en charge. Outre ces obstacles généraux au diagnostic précoce de la démence, il ne faut pas passer sans signaler des difficultés spécifiques au contexte national et qui peuvent

nous aider à placer dans leur contexte les résultats de notre étude dont la sensibilisation faible de la société par rapport aux troubles cognitifs du sujet âgé et du sujet jeune.

3. Mécanismes de la démence:

Les démences syphilitiques représentaient 44% suivies par les démences vasculaires (26%) et les démences dégénératives (12%) (cf. Fig 16). Ces résultats sont discordants avec les faits établis dans la littérature médicale et ceci revient au fait que notre population ne représente pas la population générale des démences mais plutôt les démences ayant nécessité l'hospitalisation.

Des mécanismes diverses représentent 16% dont le mécanisme inflammatoire, l'hydrocéphalie chronique et l'intoxication au CO.

En répartissant les mécanismes responsables de démence par tranche d'âge de 10 ans (cf. Fig 18), on remarque les faits suivants:

- le mécanisme infectieux est prédominant jusqu'à l'âge de 50 ans. En effet dans la tranche d'âge 30–49 ans, ce mécanisme est le plus fréquent avec une prévalence de 55% de l'ensemble des démences.
- On retrouve le mécanisme dégénératif chez les patients âgés de plus de 45 ans; et représente 19% si chez les patients âgés entre 71 à 80 ans.
- Les démences vasculaires apparaissent dès la tranche 51–60 ans. Ce mécanisme est prédominant pour la tranche d'âge 71 à 80 ans et représente 46%.

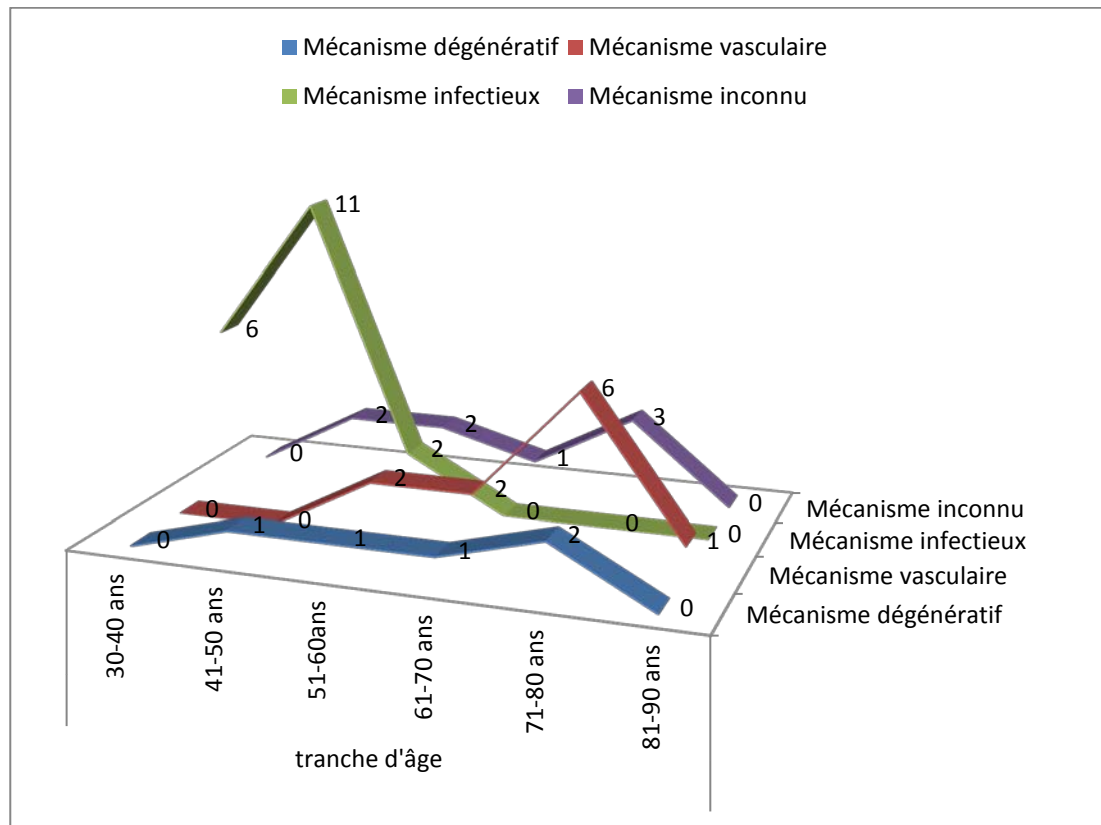


Figure 38: Répartition des mécanismes vasculaire, dégénératif et infectieux par tranches d'âge

Une cause responsable de la démence n'a pu être établie chez 4.65% des patients au terme des examens clinique, neuropsychologique et des évaluations paracliniques possibles.

4. Étiologies des démences:

- Les démences infectieuses ont été représentées par une seule étiologie qui est la démence syphilitique soit 44% de l'ensemble des démences dans l'étude.
- Les démences vasculaires étaient classiques en relation avec les facteurs de risque cardio-vasculaires avec 11 patients soit 25.58% de l'ensemble des démences.
- Pour les démences dégénératives 4 patients étaient atteints de MA soit 9.3% seulement des cas et un cas de DFT chez une seule patiente.

- Dans le chapitre suivant nous allons détailler la neurosyphilis puisque c'est l'étiologie la plus fréquente dans notre étude, la démence vasculaire qui est la 2^{ème} étiologie en termes de fréquence chez nos patients, et la maladie d'Alzheimer en étant l'étiologie la plus fréquente dans le monde et la 3^{ème} étiologie dans notre série, on va parler également des démences mixte qui se situent au 3^{ème} rang mondial après les démences vasculaires.

IV. ETIOLOGIES DES DEMENCES:

1. DEMENCES DEGENERATIVES:

1-1 La maladie d'Alzheimer (MA):

Dans notre travail on a diagnostiqué la MA uniquement chez 4 patients dont 2 hommes âgés de 57 et 65 ans et 2 femmes âgées de 70 ans, les aspects à l'IRM ont révélé une atrophie temporale interne chez deux patient, une atrophie cortico- sous corticale chez un patient et chez le 4^{ème} patient l'IRM est non faite à cause du manque de moyen.

a. Généralités

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives (aphasie, apraxie, agnosie).

Le diagnostic clinique de MA est confirmé lorsque l'examen neuropathologique permet de démontrer la présence de deux types de lésions cérébrales, les plaques amyloïdes et les neurones en dégénérescence neurofibrillaire (DNF), en abondance dans la substance grise du néocortex.

b. Épidémiologie :

La maladie d'Alzheimer représente: 36% des causes de démence chez les 65–74 ans, 64% des causes de démence chez les 75–84 ans, 96% des causes de démence chez les 85 ans et plus. L'incidence est estimée à 100 000 nouveaux cas chaque année. PAQUID a montré le rôle du niveau d'étude et de la profession sur le risque de démence, suggérant que les " réserves " cognitives ou les stratégies cognitives liées au niveau d'éducation permettent de retarder l'expression clinique. PAQUID a également permis de mettre au point des tests de dépistage simples des troubles démentiels [16].

Les études épidémiologiques ont montré l'augmentation exponentielle de la prévalence et de l'incidence de la MA en fonction de l'âge. En effet, la MA est rare avant 65 ans (1.6% des hommes et 0.5% des femmes), mais sa fréquence double tous les 5 ans après 70 ans pour atteindre, chez les hommes, 20% après 85ans et 32% après 95ans et, chez les femmes respectivement 29 et 49%. Aussi, une plus forte prévalence féminine a été rapportée.

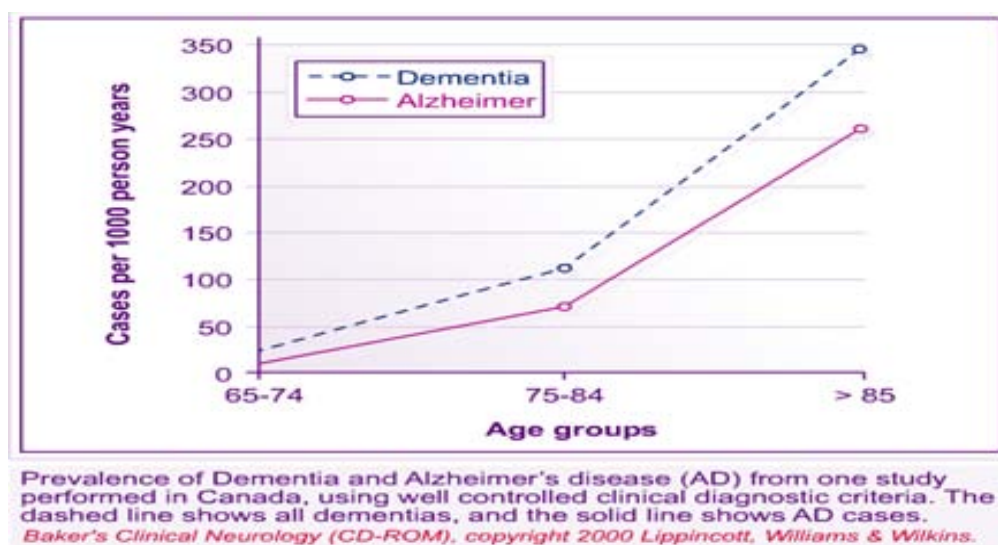


Figure 39 : Prévalence de la démence et de la MA selon une étude réalisée au CANADA

1-2 Physiopathologie de la MA:

a. Les lésions spécifiques:

La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par des lésions histopathologiques bien précises qui sont les plaques séniles (PS) et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

a-1 L'atrophie corticale:

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

a-2 Les plaques séniles:

Ce sont des dépôts extracellulaires de substance amyloïde de forme sphérique. La substance amyloïde est constituée de filaments d'un polypeptide de 39 à 43 aminoacides (42 AA dans sa forme la plus toxique) appelée protéine bêta-amyloïde (ou peptide b-A4 ou Ab) et dont la conformation en feuillets bêta plissés lui confère son caractère insoluble et probablement, sa toxicité. Ce peptide provient d'un clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire appelée Amyloid Precursor Protein (ou APP). Les amas amyloïdes sont entourés de prolongements neuronaux et de cellules gliales, preuves de la mort cellulaire.

a-3 Les dégénérescences neurofibrillaires:

A l'inverse des plaques séniles, les DNF se situent à l'intérieur des neurones. Ce sont des écheveaux de filaments anormaux constitués, entre autres, d'une forme hyperphosphorylée de la protéine tau qui prend alors l'aspect de paires de filaments hélicoïdaux. La protéine tau normalement phosphorylée (2 ou 3 fois contre 5 à 9 fois dans la MA) joue un rôle dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal et de fait, dans le transport axonal. La substance bêta-amyloïde semble jouer un rôle indirect dans

l'hyperphosphorylation de la protéine tau alors que les Apolipoprotéines E2 et E3 empêchent cette phosphorylation en formant un complexe avec la protéine tau. A l'inverse, l'Apo E4 n'a pas d'affinité pour la protéine tau et ne peut donc jouer ce rôle de protection.

b. La biochimie de la MA:

Plusieurs molécules interviennent dans le processus physiopathologique de la MA. Leur rôle dans le déclenchement de ce processus n'est pas bien établi à l'heure actuelle.

b-1 La cascade amyloïde:

L'APP est une protéine très répandue dans l'organisme jouant plusieurs rôles dans les cellules, dans le SNC en particulier. C'est une molécule d'interaction cellule-cellule, un récepteur de surface et un facteur de croissance (formation du cytosquelette, régulation du calcium intracellulaire, formation des synapses, modulation des cholinestérases ...). Elle est véhiculée dans l'axone vers l'extrémité nerveuse et la synapse où elle joue un rôle important dans la plasticité neuronale et la neurotransmission. Cette molécule existe sous trois formes provenant du splicing de l'ARN messager : l'APP 695 (majoritaire dans le cerveau), l'APP 751 et l'APP 770 (toutes deux minoritaires mais possédant un domaine similaire aux inhibiteurs de protéases de la famille Kunitz). Ces deux dernières isoformes sont sur exprimées dans la trisomie 21 et dans la maladie d'Alzheimer. Le clivage anormal de l'APP pourrait être dû soit à une mutation du gène codant (cette mutation n'est ni nécessaire, ni suffisante), soit à la présence d'un inhibiteur de protéase KPI (Kunitz-type protease inhibitor) qui pourrait empêcher l'action de l'alpha-sécrétase (protéase assurant le clivage non pathologique de l'APP) laissant ainsi le champ libre aux bêta-sécrétases et gamma-sécrétases produisant le fragment bêta-A4. Ainsi, l'altération du transport de l'APP vers la synapse ou l'altération de son métabolisme aboutit à des pertes synaptiques se traduisant par un dysfonctionnement précoce dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Enfin, la mutation du gène de l'APP diminue la production de l'APP soluble sécrétée qui protège le neurone contre le stress oxydatif. Les radicaux libres ont également été cités pour expliquer la formation de la protéine Ab et son agrégation via l'augmentation excessive de

l'oxydation protéique et du potentiel redox. La protéine bêta-amyloïde s'accumule dans le milieu extracellulaire puis s'agrège avec différentes substances (l'Apolipoprotéine E, l'alpha-antichymotrypsine, l'acétylcholinestérase, la laminine, la fibronectine, l'ubiquitine, des protéoglycannes, l'aluminium, le fer, la protéine tau). L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes serait à la fois direct et indirect, par induction d'une entrée massive de calcium dans la cellule (altération de la membrane cellulaire et stimulation des aminoacides excitateurs comme le glutamate) et par activation de la microglie qui provoque une augmentation des radicaux libres et des réactions inflammatoires. Le résultat final de cette cascade est la mort neuronale (par nécrose) [27].

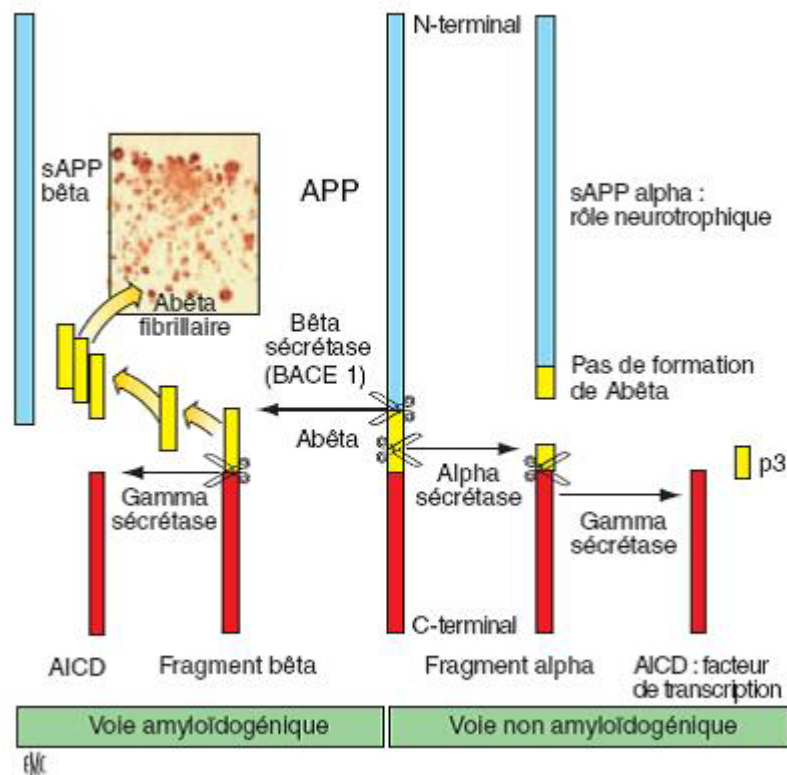


Figure 40: Métabolisme de l'APP

b-2 L'hyperphosphorylation de la protéine tau:

La protéine tau est une protéine associée aux microtubules du cytosquelette. Son affinité pour ces structures est régulée par phosphorylation. Une hyperphosphorylation de la protéine

tau empêche celle-ci d'exercer son rôle de polymérisation et de stabilisation des microtubules du cytosquelette neuronal. Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal. L'atteinte de ce système vital entraînerait la dégénérescence du neurone. Il se forme 3 variantes intracellulaires insolubles et pathologiques de la protéine tau (tau 55, tau 64, tau 69) qui s'agrègent par paires hélicoïdales de filaments et qui, après glycosylation, constituent les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Les kinases impliquées dans l'hyperphosphorylation de la protéine tau sont essentiellement des MAP-kinases (Mitogen Activated Protein). L'activation de ces MAP-kinases peut être due à différents facteurs: diffusion intraneuronale de substance amyloïde soluble, stimulation du glutamate induisant une entrée calcique. Il existe un mécanisme de dégradation de la protéine tau anormale: liaison à l'ubiquitine qui signale ainsi les protéines à dégrader aux protéasomes 26 S ATP-dépendants. Il a été montré que les taux d'ubiquitine libre et conjuguée augmentent lors de la réponse cellulaire normale aux stress de types oxydatifs, ischémiques et excitotoxiques. Cependant, dans la maladie d'Alzheimer, l'Ab inhibe le fonctionnement du protéasome conduisant ainsi à l'accumulation et à l'agrégation des protéines tau hyperphosphorylées dans les DNF [28].

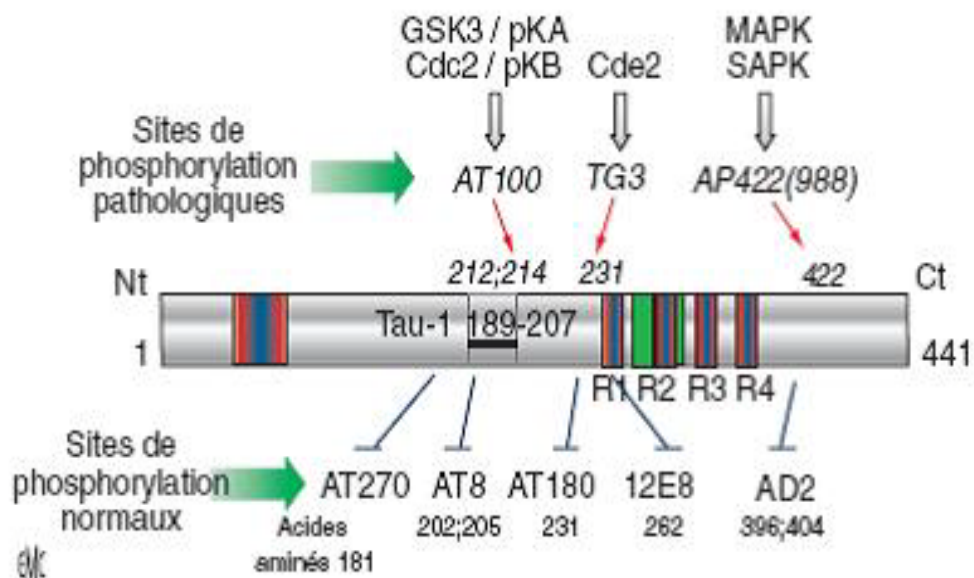


Figure 41: phosphorylation normale et pathologique de la protéine tau.

b-3 L'hypométabolisme cérébral:

Aux stades précoces de la MA, des études par PET-Scan (Tomographie par Emission de Positron) ont montré une réduction de l'utilisation du glucose dans le cerveau des patients. Dans certaines formes de démences, une mutation dans un gène mitochondrial codant pour la cytochrome oxydase semble être la cause à la fois d'une production de radicaux libres et d'un dysfonctionnement métabolique du neurone qui le fragilise face aux différents stress.

b-4 Le stress oxydatif:

Une corrélation entre des mutations héréditaires de l'ADN mitochondrial et certaines formes de la MA a été mise en évidence. Les gènes mis en cause sont ceux des cytochromes oxydases (CO) I et II qui font partie de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie. Ces mutations ont pour conséquence une réduction de l'activité des CO et donc une accumulation des radicaux oxygénés actifs. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec la baisse des taux des CO dans le cerveau des patients atteints de MA, les déficits du métabolisme énergétique et le rôle des radicaux libres dans cette pathologie. Le schéma physiopathologique serait le suivant : mutation du mtDNA ==> baisse des CO ==> augmentation des RL ==> augmentation de la peroxydation lipidique membranaire ==> diminution de l'entrée du glucose dans le neurone ==> baisse de l'activité des ATPases ==> augmentation de la vulnérabilité des neurones à l'excitotoxicité et à l'apoptose [29].

b-5 L'inflammation:

Des études épidémiologiques ont montré un effet protecteur des anti-inflammatoires contre la survenue de la MA chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. A partir de cette donnée, il a été mis en évidence la présence en abondance de cytokines (en particulier l'interleukine-1-béta) dans le cerveau atteint de MA. Cette cytokine ou un autre médiateur de l'inflammation (complément...) pourrait jouer un rôle dans la neurotoxicité de la protéine amyloïde. L'accumulation de cette cytokine semble induire une activation locale de la microglie et des astrocytes qui libèrent alors les cytokines et des protéines de phase aiguë. L'interleukine-1 active la synthèse de l'APP. Sa

production en excès pourrait saturer l'a-sécrétase et dévier le métabolisme de l'APP vers la bêta-amyloïde. D'autre part, les cellules gliales sont responsables de la synthèse des Apo E qui elles-mêmes jouent un rôle important dans l'amyloïdogenèse. En effet, l'isoforme la plus fréquente apoE3, se lie à la forme a de l'APP soluble en masquant le(s) domaine(s) responsable(s) de l'activation de la microglie. De ce fait, la réaction inflammatoire n'a pas lieu. L'apoE4 possède une affinité beaucoup plus faible pour l'APP-alpha permettant ainsi l'inflammation. Ce processus inflammatoire peut enfin générer une augmentation locale des radicaux libres.

b-6 Les neurotransmetteurs:

Les lésions de la MA touchent principalement les voies cholinergiques mais d'autres régions sont atteintes également. Il en résulte une diminution parfois massive des taux de neurotransmetteurs circulant dans le cerveau. Le déficit cholinergique peut atteindre jusqu'à 90 % dans les stades sévères de la maladie et concerne le néocortex, l'hippocampe, le noyau basal de Meynert, la bandelette diagonale de Broca, le septum, le striatum et le thalamus. Le déficit somatostatinergique touche le néocortex et l'hippocampe. La baisse des concentrations peut atteindre 60 %.

Tableau XI: Déficits en neurotransmetteurs autres que cholinergiques et somatostatineramiques

Neurotransmetteur	Évolution dans la maladie d'Alzheimer
Neuropeptide Y	Diminution dans le cortex temporal, hippocampe
Substance P	Diminution dans le néocortex de l'hippocampe
Corticolibérine (CRF)	Diminution dans le cortex, le noyau caudé
Noradrénaline	Diminution de 30 à 40% dans le cortex, hippocampe
Sérotonine	Diminution dans les structures corticales et sous corticales
Dopamine	Pas d'altération
Gaba	Diminution modeste dans le cortex de l'hippocampe

Il existe également des modifications concernant les récepteurs, en particulier à l'acétylcholine. La densité des récepteurs nicotiniques baisse au niveau du cortex, alors que celle des récepteurs muscariniques se maintient dans les régions corticales et hippocampiques. Ceci a résulté dans le développement d'agonistes muscariniques. La répercussion de la MA sur plusieurs systèmes de neurotransmission explique les limitations des traitements exclusivement cholinomimétiques [30].

c. La génétique de la MA:

Plusieurs mutations génétiques ont été associées à la MA grâce à l'étude de cas familiaux de cette maladie. Cependant, l'existence de formes familiales ne doit pas conduire à conclure que c'est une maladie héréditaire. Quatre gènes ont été identifiés.

Tableau XII: Mutations génétiques corrélées à la MA et leurs conséquences

Gène	Chromosome	Molécule	Age moyen de survenue	Conséquence biologique	Conséquence clinique
APP	21	APP	50 aines	Augmentation de la production d'Ab totale et Ab42	MA familiale et/ou angiopathie amyloïde
S182	15	Préséniline-1	40 aines 50aines	Augmentation de la production d'Ab42	MA familiale
STM2 ou E5-1	1	réséniline-2	50aines	Augmentation de la production d'Ab42	MA familiale
ApoE 4	19	Apo E4	60aines et plus	Augmentation de la densité des plaques d'Ab et des dépôts vasculaires	Risque supérieur de MA
CO I, CO II	mtDNA	Cytochrome oxydases I et II	60aine et plus	Stress oxydatif Déficits métaboliques	Risque supérieur de MA

Dans les formes familiales, les mutations sur le gène de la PS-1 sont les plus fréquentes aboutissant en règle générale à un début précoce de la maladie (il a été rapporté des cas de début à 30 ans). L'évolution est rapide et peut comporter des myoclonies et des crises d'épilepsie. Les mutations du gène de la PS-2 sont plus rares (cas des "allemands de la Volga"). La maladie se déclare vers 55 ans mais ne montre aucune différence clinique avec la forme sporadique. Les mutations des gènes des présénilines auraient pour conséquence une altération de l'homéostasie calcique dans le réticulum endoplasmique, une augmentation du stress oxydatif mitochondrial et de l'apoptose. Le gène de l'APP présente de rares mutations (moins de 30 familles connues aujourd'hui dans le monde). La maladie débute vers 50 ans et présente une

évolution classique. Les formes héréditaires de la MA représentent 10–15 % de l'ensemble. L'Apolipoprotéine E est une molécule très répandue dans l'organisme où elle joue, notamment, un rôle de transporteur du cholestérol. Le gène de l'Apo E existe sous la forme de trois allèles: e2, e3, e4. L'ApoE4 est un facteur de risque majeur de la MA tardive, qu'elle soit familiale ou sporadique. Inversement, l'Apo E2 semble être un facteur protecteur. L'isoforme la plus répandue de cette protéine est l'Apo E3. L'Apo E4, après oxydation, forme un complexe avec la protéine amyloïde qui se retrouve dans les plaques séniles [31], [32].

c-1 Autres théories:

❖ **Toxicité:**

L'aluminium a été incriminé comme agent toxique, notamment sous forme alimentaire. En effet sa présence est retrouvée en quantité importante au niveau des plaques séniles et de la dégénérescence neurofibrillaire. Cependant des expériences ont montré que la prévalence de la maladie d'Alzheimer n'est pas plus élevée au sein d'une population de dialysés chroniques, qui présentent des taux intra cérébraux très élevés d'aluminium, que dans la population générale. (4)

❖ **Hypothèse infectieuse:**

L'hypothèse d'une contamination précoce par un micro-organisme, tel qu'un prion a longtemps été discutée. Actuellement aucune expérience réalisée n'a permis d'identifier un tel agent pathogène [33].

❖ **Œstrogènes:**

L'action bénéfique de l'oestrogénothérapie substitutive en post-ménopause a été démontrée sur le tissu osseux. La maladie d'Alzheimer semble plus fréquemment associée à une diminution des œstrogènes endogènes de la femme [34]. De nombreux travaux épidémiologiques rapportent un effet bénéfique des œstrogènes dans le déclin intellectuel, mais les résultats sont controversés [35].

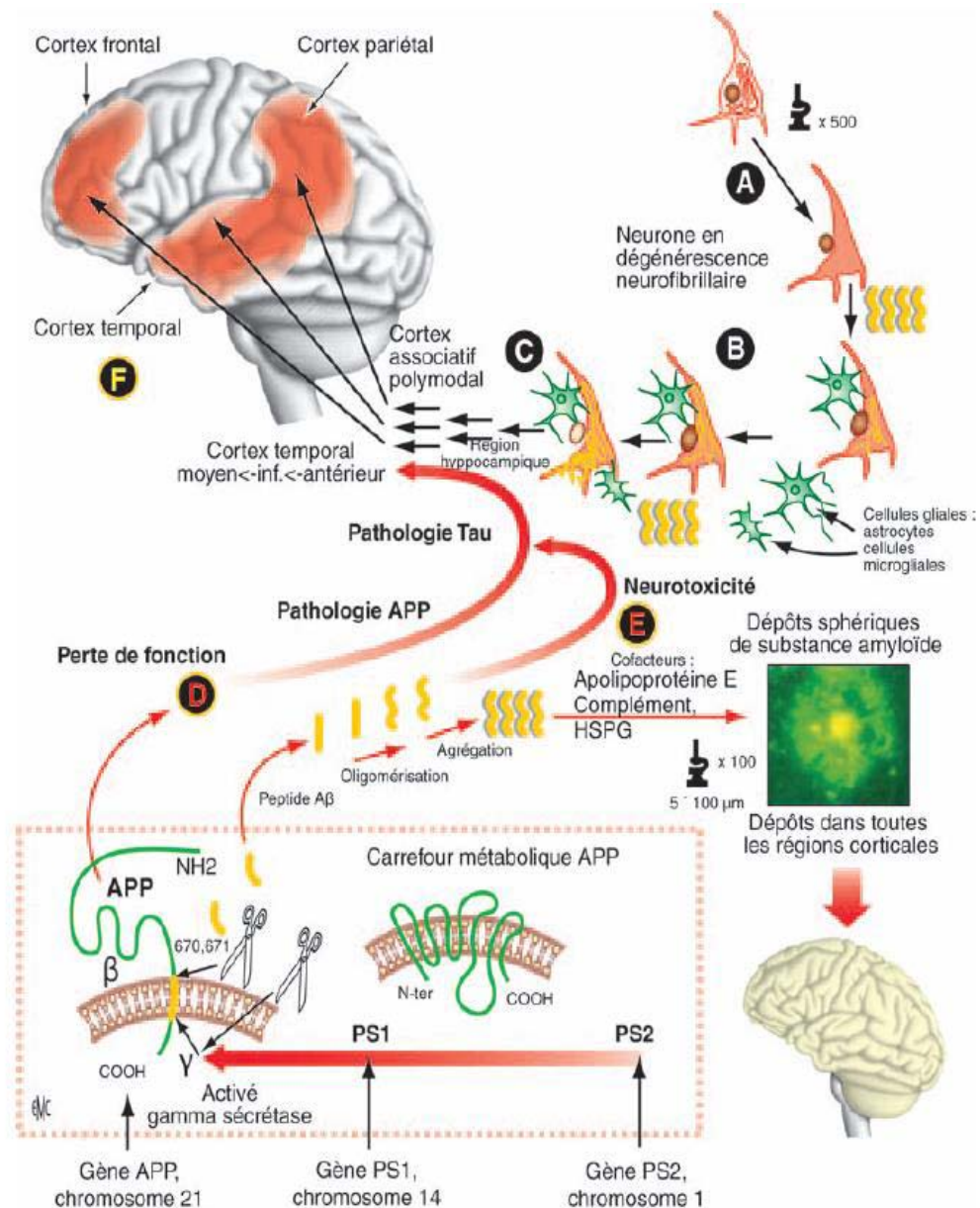


Figure 42 : modèle physiopathologique de la MA

1-3 Facteurs de risque et de protection de la MA:

a- Facteurs de risque:

De nombreux facteurs de risque ont été mis en cause restent discutés: les antécédents d'épisodes dépressifs, l'anesthésie générale, les traumatismes crâniens, l'aluminium contenu dans l'eau de boisson, le tabac, le syndrome d'apnées du sommeil.

D'autres ont été plus clairement identifiés. C'est le cas du sexe féminin, des facteurs de risque vasculaire, des anomalies génétiques.

Pour ce qui est du sexe féminin, la prévalence plus élevée de la maladie d'Alzheimer observée chez les femmes n'est pas seulement due à la différence d'espérance de vie mais aussi à un risque plus grand, surtout à partir de 75 ans. Le risque relatif des femmes serait de 1,5 à 2 fois supérieur à celui des hommes. Le facteur hormonal peut être évoqué. Les facteurs de risque vasculaires ne favorisent pas seulement le développement de la démence vasculaire, mais aussi celui de la maladie d'Alzheimer. C'est le cas notamment de l'artériosclérose, de la sténose carotidienne, de la fibrillation auriculaire, de l'hypertension artérielle, du diabète sucré, de l'hypercholestérolémie [36].

Enfin, trois facteurs de risque jouent un rôle particulièrement important :

L'âge tout d'abord, mais aussi les antécédents de maladie d'Alzheimer chez les ascendants, et la forme E4 de l'apolipoprotéine E, L'âge est le facteur de risque le plus important. La prévalence et l'incidence progressent de façon exponentielle avec l'âge.

Un nombre important de maladie d'Alzheimer ou de syndrome apparenté chez les parents d'un sujet atteint est régulièrement observé. Lorsqu'un des parents au premier degré a présenté une démence, le risque de développer une maladie d'Alzheimer est plus du double de celui observé dans la population générale [37].

Enfin, dans 7 % environ des cas, la maladie d'Alzheimer est familiale, c'est-à-dire qu'il existe une transmission génétique sur le mode autosomique dominant (cf génétique de la MA).

b- Facteurs protecteurs:

Un certain nombre de facteurs sont considérés au contraire comme protecteurs.

La présence de l'allèle epsilon 2, contrairement à l'allèle epsilon 4, serait protectrice.

Un niveau socioculturel élevé, une vie sociale riche auraient un effet protecteur. Celui-ci pourrait s'expliquer par le développement de connexions neuronales plus nombreuses du fait de la richesse des stimulations cognitives. Une « réserve cérébrale » serait ainsi constituée, permettant de retarder, par des processus de compensation, l'apparition des symptômes.

L'activité physique, L'alimentation riche en poissons, la prise régulière d'antioxydants, tels que la vitamine E, alimentaire ou médicamenteuse, pourrait ralentir l'évolution de la maladie d'Alzheimer [38] [39].

Une consommation modérée d'alcool, sous forme de vin ou de bière, est associée à un risque moindre de démence et de maladie d'Alzheimer. Le mécanisme d'action de l'effet protecteur du vin reste inconnu: effet antioxydant, action sur le métabolisme des lipides. Le débat reste ouvert en ce qui concerne le rôle protecteur d'une prise régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'estrogènes. Ce rôle par contre pourrait être retenu pour le traitement des facteurs de risque vasculaires, en particulier l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie.

1-4 Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer:

a- Les critères diagnostiques

Parmi les critères diagnostiques de la MA, trois ont fait l'objet d'un développement spécifique et d'une utilisation internationale: le DSM IV [6], la classification CIM-10 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [7] et les critères *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS/ADRDA). Pour ces derniers trois niveaux de probabilité, certaine, probable et possible rappellent la difficulté de conclure cliniquement en l'absence de marqueur spécifique biologique ou d'imagerie, seule l'étude pathologique ayant une valeur formelle, pour un diagnostic «certain». Le diagnostic «probable» qui a le meilleur niveau de fiabilité en l'absence de vérification anatomique suppose l'apparition insidieuse de troubles touchant la mémoire et une autre fonction cognitive, une évolution progressive, l'absence de troubles de vigilance, l'exclusion de toute autre cause de démence. On remarquera que le NINCDS, comme le DSM IV, font référence au concept clinique de démence qui est en fait rarement présent au début de la maladie à un stade où les perturbations sont perceptibles cliniquement et font de plus en plus souvent l'objet d'une consultation. Les informations nécessaires au diagnostic font appel à l'interrogatoire, à l'examen

clinique et aux examens complémentaires. Plusieurs études anatomiques prospectives ont validé, à l'aide de l'imagerie, les critères cliniques, ceux du DSM III [40], du *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* CERAD, du NINCDS, mais beaucoup de ces études ont accepté le diagnostic de MA malgré des lésions vasculaires de petite taille.

Les critères CIM-10 de la MA ne précisent pas la probabilité du diagnostic, mais font une distinction selon l'âge du début.

Tableau III: Critères CIM10 de la maladie d'Alzheimer

F00 Démence dans la maladie d'Alzheimer (MA)
La MA est une maladie dégénérative primaire du cerveau d'étiologie inconnue avec des anomalies neuropathologiques et neurochimiques caractéristiques. L'affection est habituellement de début insidieux et évolue vers une aggravation lente mais régulière sur une période de plusieurs années.
La démence dans la MA est actuellement irréversible.
Les éléments suivants sont essentiels pour un diagnostic de certitude:
A: présence d'une démence, comme définie précédemment.
B: début insidieux avec détérioration lente. Alors que la date de début est souvent difficile à préciser, l'entourage peut s'apercevoir soudainement de l'existence des déficits. Une stabilisation apparente peut se produire au cours de l'aggravation.
C: absence d'arguments cliniques ou de résultats d'examens complémentaires suggérant que l'état mental peut être dû à une autre maladie générale ou cérébrale pouvant induire une démence (par exemple hypothyroïdie, hypercalcémie, carence en vitamine B ₁₂ , neurosyphilis, hydrocéphalie à pression normale ou hématome sous dural).
D : absence de début soudain, ictal, ou de signes neurologiques de lésions focales, tels qu'une hémiparésie, un déficit sensitif, une amputation du champ visuel ou une incoordination, à la phase précoce de la maladie.
F00.0 Démence dans la MA de début précoce
Démence due à la MA commençant avant l'âge de 65 ans, d'aggravation relativement rapide, avec atteintes multiples et marquées des fonctions corticales supérieures. Aphasie, agraphie, alexie et apraxie surviennent relativement tôt dans l'évolution de la démence dans la plupart des cas.
F00.1 Démence dans la MA de début tardif
Démence due à la MA commençant après l'âge de 65 ans, habituellement à la fin de la 7 ^e décennie ou plus tard, d'évolution lente, et dont le déficit mnésique est l'élément principal.

b- Validation des critères

La reproductibilité inter-observateur des critères NINCDS-ADRDA est modérée à bonne dans la plupart des études. L'étude Hogervorst et *al.* a évalué la concordance entre deux médecins

indépendants en utilisant les critères NINCDS-ADRDA chez 82 sujets âgés enrôlés dans l'étude longitudinale OPTIMA (*Oxford Project to investigate Memory and Aging*). La concordance pour séparer les déments des non-déments est excellente mais la concordance pour catégoriser les types de démences est modérée: environ 37% des patients étaient mal catégorisés [41].

En comparant ces critères diagnostiques avec les résultats anatomo-pathologiques CERAD, on constate que chez les sujets classés non déments, 26% ont des signes anatomo-pathologiques de MA définitive et 52% de MA possible, 87% d'entre eux rencontraient effectivement les critères anatomo pathologiques lors de l'autopsie. Parmi les patients ayant des critères anatomo-pathologiques de démences non-Alzheimer, 59% pourtant rencontraient des critères cliniques NINCDS-ADRDA. La sensibilité est faible pour chaque catégorie isolée (possible et probable) de 39 à 49% et indique qu'il y a beaucoup de faux négatifs. Si on combine les deux catégories probable et possible, la sensibilité est améliorée (79 à 88%) mais au prix d'une spécificité faible (56 à 61%). Si on ne regarde que la catégorie « maladie d'Alzheimer probable » la sensibilité est faible mais la spécificité est élevée de 83 à 100%.

La valeur prédictive positive des critères NINCDS-ADRDA de MA possible et probable est élevée (76% à 100%) indiquant que le nombre de faux positifs est faible. Par contre, la valeur prédictive négative est faible (18-76%) indiquant que le nombre de faux négatifs est élevé [42]

1-5 L'imagerie dans le diagnostic de la MA:

a- IRM anatomique:

Dans le cadre de la MA, l'examen IRM va principalement rechercher les signes *positifs* d'atrophie temporale médiale et l'éventuelle présence de signes de pathologie vasculaire associée. Actuellement, les acquisitions IRM tridimensionnelles pondérées en T1 qui fournissent un contraste important entre la substance grise et la substance blanche, représentent le meilleur compromis pour étudier l'atrophie cérébrale. Différentes études mesurant l'atrophie hippocampique au cours du temps ont montré que le taux annuel d'atrophie de l'hippocampe est plus élevé dans la MA (de 2.2 à 5.9%) que dans le vieillissement normal (de 0.2 à 1.7%). Au stade précoce de la maladie, avec un MMS

supérieur à 20, le volume hippocampique est réduit de 20 à 30% par rapport aux sujets âgés témoins. Une atrophie du cortex entorhinal marquerait aussi le stade précoce de la MA. Dans l'ensemble, la sensibilité et la spécificité des mesures hippocampiques et entorhinales sont de l'ordre de 80% à 100%. Bien que l'atrophie temporale médiale soit retrouvée dans d'autres types de démences telles que la maladie de Parkinson, la DCL, et les démences vasculaires ; mais elle est plus importante dans la MA que dans les autres démences [43].

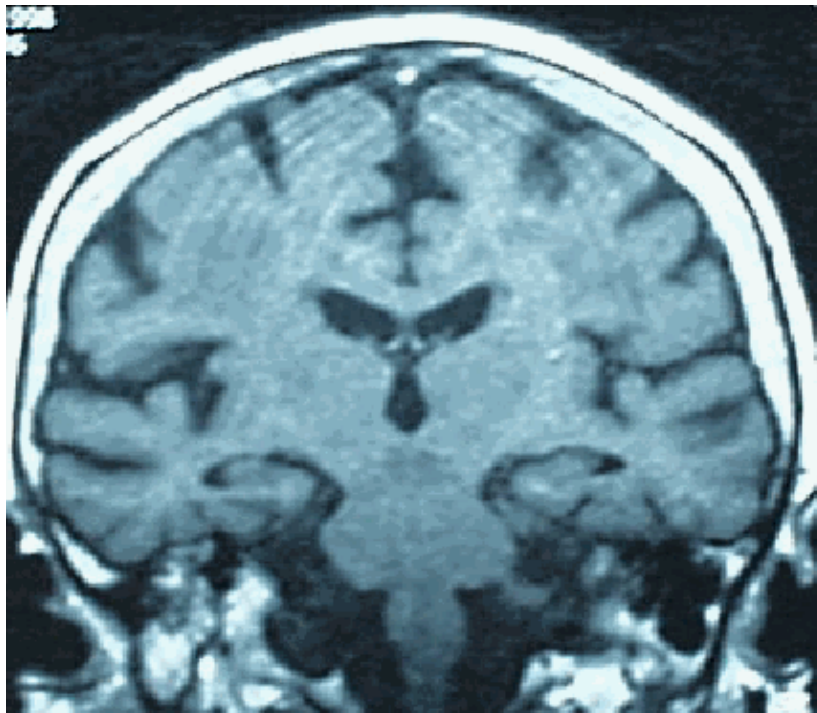


Figure 43: IRM encéphalique, séquence T1 en coupe coronale chez l'un des quatre patients atteints de MA dans notre série, qui montre une atrophie temporale interne

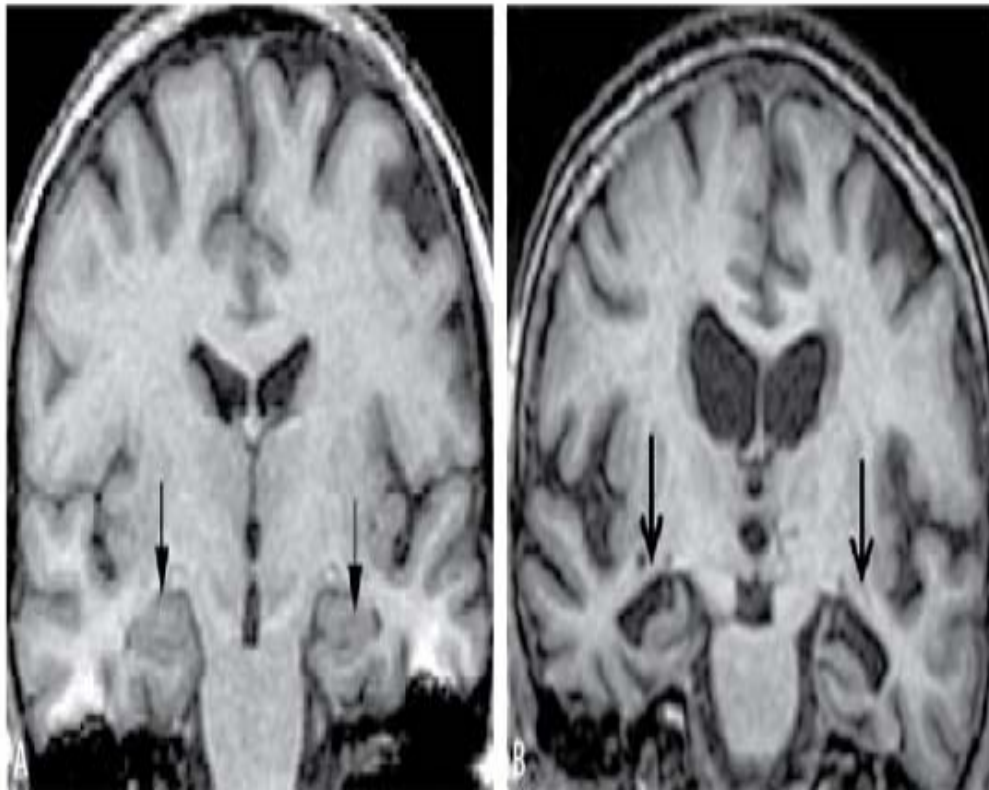


Figure 44: IRM encéphalique, séquence T1 en coupe coronale chez un autre patient atteint de MA qui montre une atrophie temporale interne

b- Imagerie fonctionnelle et métabolique:

b-1 Tomographie par émission de positrons (TEP)

La TEP repose sur la mesure de l'émission des rayonnements gamma d'un traceur radioactif préalablement injecté. La TEP au ^{18}F -2-fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) permet une mesure de la consommation régionale de glucose qui est un reflet du métabolisme neuronal.

Les études s'accordent sur la baisse du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène et de glucose dans la MA, indépendamment de l'atrophie. Cette baisse est corrélée au déficit neuropsychologique et touchant les cortex frontal, pariéto-temporal, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur. L'imagerie métabolique peut révéler des déficits de perfusion ou de

métabolisme là où l'imagerie morphologique paraît encore normale. Elle s'avère aussi anormale chez les sujets à risque et encore asymptomatiques [44].

b-2 Tomographie par émission monophotonique

La Tomographie par émission monophotonique ou SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) est aussi un moyen d'exploration du débit sanguin cérébral. La MA est caractérisée par une hypoperfusion au niveau du cortex temporal médial, du cortex associatif pariétal postérieur et du cortex frontal. La SPECT peut avoir aussi un intérêt dans la détection précoce des patients MCI avec un risque élevé de conversion vers une MA [45].

b-3 La TEP-PIB

Récemment, de nouveaux traceurs radioactifs permettant de marquer spécifiquement la protéine amyloïde ont été développés, notamment le PIB (Pittsburg Compound-B), un traceur marqué au C¹¹, ce qui représente une avancée majeure en neurosciences, en permettant la détection et la quantification des dépôts de protéine amyloïde dans le cerveau. L'avènement de l'imagerie amyloïde intervient au bon moment pour la recherche dans la MA, vu que l'hypothèse «amyloïde» est de plus en plus contestée en raison de l'échec des thérapies ciblant la protéine bêta-amyloïde au cours des essais cliniques. En plus, les études autopsiques de la dernière décennie ont montré la présence d'importants dépôts amyloïdes chez 25% – 45% des sujets âgés avec cognition normale avec une étendue et une distribution qui ne peuvent être distinguées de celles retrouvées dans d'authentiques MA [46].

1-6 Les marqueurs biologiques de la MA:

a- Biomarqueurs du LCR :

a-1 Protéine β -amyloïde

Chez les patients atteints de MA, on observe une diminution de la concentration intrathécale de la protéine β amyloïde 1-42 (A β 1-42), également observée dans d'autres pathologies neurodégénératives comme la DCL, la démence vasculaire ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob,

maladies dans lesquelles sont également observées des plaques séniles (PS). Les concentrations de la protéine A β 1–42 dans le LCR sont déterminées grâce à un test ELISA, les concentrations en A β 1–42 étant comprises entre 600 et 1230 pg/mL chez les sujets sans processus neurodégénératif, et entre 260 et 500 pg/mL chez les patients atteints de MA. Le dosage de l'A β 1–42 dans le LCR permettrait de discriminer les patients atteints par une MA des sujets ne souffrant pas de maladie neurodégénérative avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 89% [47] [48].

a-2 Tau et tau phosphorylée (p-tau)

Une augmentation de la concentration intrathécale de la protéine tau totale est observée chez les patients atteints de MA. La concentration de cette protéine dans le LCR serait corrélée avec la quantité de DNF intracérébrale. Cependant, cette augmentation de la protéine tau dans le LCR n'est pas spécifique de la MA puisqu'elle est aussi observée, à des concentrations différentes, dans la MCJ ou encore après un accident vasculaire cérébral. Dans la MA, les lésions étant constituées par des protéines tau anormalement phosphorylées, des outils immunologiques de type ELISA ont été récemment développés afin de pouvoir doser dans le LCR ces protéines tau phosphorylées en différents sites et étayer le diagnostic de MA. Une augmentation de la concentration des tau phosphorylées dans le LCR est observée au stade démentiel de la MA ainsi qu'au stade MCI. De plus, le déclin cognitif serait corrélé à l'augmentation intrathécale des p-tau; le dosage des p-tau dans le LCR a permis un gain de spécificité comparativement aux dosages des protéines tau totales et de la protéine β amyloïde1–42. Certains épitopes de phosphorylation seraient plus spécifiques de la MA. Ainsi la concentration de la protéine tau phosphorylée sur l'acide aminé 181 (p-tau181) augmente de façon significative chez les patients atteints par la MA par rapport aux sujets atteints par d'autres démences neurodégénératives ou n'étant pas affectés par une maladie neurodégénérative, avec une sensibilité de 80% et une spécificité de plus de 75%. Le dosage ELISA de cette protéine phosphorylée révèle des valeurs comprises entre 30 et 50 pg/mL chez les sujets sains et entre 75 et 100 pg/mL chez les patients atteints de MA [49].

a-3 Combinaison des marqueurs

L'utilisation de combinaisons de marqueurs du LCR pourrait permettre d'augmenter la performance du diagnostic biologique des démences, que ce soit en termes de diagnostic différentiel ou de précocité diagnostique. La combinaison de la protéine tau et du peptide β amyloïde₁₋₄₂ permet de distinguer les patients atteints d'une MA des patients ayant une DFT avec une sensibilité et une spécificité de 85%. L'utilisation de cette combinaison permet aussi d'obtenir une sensibilité de 95% et une spécificité de 83% pour la détection des patients MCI atteints d'une MA pré-démentielle [50].

b- Biomarqueurs sériques:

La recherche de biomarqueurs sériques est très active. Une étude récente a rapporté, dans les plaquettes, une augmentation de la concentration de la protéine β amyloïde₁₋₄₀ chez les patients atteints de MA, ainsi qu'une augmentation de l'activité enzymatique de la β -sécrétase couplée à une diminution de l'activité de l' α -sécrétase. Cette observation va en outre dans le sens d'un dérèglement de la balance enzymatique des sécrétases dans la formation des dépôts amyloïdes dans la MA. Des formes tronquées de la protéine β amyloïde ont également été mises en évidence dans le plasma de sujets sains et de patients atteints de MA. Une élévation de la concentration plasmatique de la protéine β amyloïde₁₋₄₀ associée à une faible concentration plasmatique de la protéine β amyloïde₁₋₄₂ multiplierait le risque d'avoir une MA par 10 [51].

Tableau XIII : Catégorisation des marqueurs de la MA les plus validés

	Marqueurs physiopathologiques	Marqueurs topographiques
LCR		
β Amyloïde 1-42	Oui	Non
Tau totale, phospho-tau	Oui	Non
TEP		
PIB	Oui	Non
Fluorodeoxyglucose	Non	Oui
IRM morphologique		
Atrophie temporale médiale	Non	Oui

1-7 Nouveaux critères diagnostiques:

De nouveaux critères de la MA ont été récemment proposés par Dubois et *al.* (2007) [23].

Tableau XIV: Critères de la MA selon Dubois et al. [23]

A. Présence d'un syndrome amnésique de type hippocampique, en recourant à des tests qui en permettent l'identification, comme le RL-RI/16, mis au point par Grober et Buschke. Le syndrome amnésique de type hippocampique est défini par :
-un rappel libre très pauvre alors que l'encodage est respecté ;
-un déficit du rappel total par insuffisance d'indiçage et/ou de reconnaissance ;
-de multiples intrusions.
B. le syndrome amnésique de type hippocampique doit être associé à l'un des trois éléments suivants:
1. Présence d'une atrophie temporale médiale
Atrophie hippocampique, du cortex entorhinal et de l'amygdale, mise en évidence en IRM par une évaluation qualitative utilisant un score visuel ou par une volumétrie quantitative.
2. Une modification précoce des biomarqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer,
Recherche dans le liquide céphalorachidien de la diminution de concentration du peptide β -amyloïde et l'augmentation de la concentration de protéines tau (voire peut-être dans l'avenir en identifiant dans le sang un profil protéique spécifique).
3. Un profil d'hypoperfusion en TEP.
- Réduction bilatérale du métabolisme du glucose dans les régions pariétale et temporale.
- Autres marqueurs validés tel le PIB
4. MA familiale à transmission autosomique dominante avec des mutations prouvées dans la même famille.
Critères d'exclusion
<i>Histoire</i>
- Début brutal
- Apparition précoce des symptômes suivants : troubles de la marche, crises convulsives, troubles du comportement
<i>Profil clinique</i>
- Signes neurologiques focaux incluant : hémiparésie, troubles sensitifs et déficit du champ visuel
- Signes extrapyramidaux précoces
<i>Autres pathologies assez sévères pour expliquer pour les troubles de la mémoire et les autres déficits apparentés</i>
- Démence qui n'est pas une MA
- Dépression majeure
- Maladie cérébrovasculaire
- Troubles métaboliques ou toxiques
- Lésions au niveau du lobe temporal médial à l'IRM FLAIR ou T2 en accord avec une pathologie infectieuse ou vasculaire.
Diagnostic d'une MA certaine
La MA est considérée certaine si sont présents :
- Les critères cliniques et les résultats histopathologiques (biopsie cérébrale ou autopsie) de la MA
- Les preuves cliniques et génétiques (mutation dans le chromosome 1, 14 ou 21) de la MA.

L'établissement de ces nouveaux critères de recherche a engendré l'individualisation de nouvelles entités cliniques au cours l'évolution de la pathologie Alzheimer ainsi qu'une redéfinition des termes déjà utilisés.

1-8 Les autres démences dégénératives:

a. Les démences fronto-temporales (DFT):

Il s'agit d'un groupe d'affections dégénératives qui se caractérisent par une atrophie du cortex fronto-temporal. Elles regroupent la maladie de Pick, la dégénérescence frontale aspécifique, et la démence associée à une maladie du motoneurone. Sur le plan neuropathologique, elles comportent une perte neuronale, une gliose, une spongieuse, des ballonnements cellulaires, et des inclusions argentophiles. Le début est souvent marqué par une négligence personnelle avec incurie, puis par une perturbation des conduites sociales, avec désinhibition, impulsivité et perte de la flexibilité mentale. Le sujet peut, par exemple, tenir des propos déplacés, faire des dépenses inconsidérées. Le comportement alimentaire devient perturbé (boulimie ou au contraire anorexie), les conduites répétitives et stéréotypées. Il s'associe à ces signes une indifférence, une perte de la spontanéité et de gros troubles attentionnels, parfois une euphorie, l'ensemble de ces signes réalisant un syndrome frontal. La mémoire, l'orientation temporo-spatiale, les praxies sont longtemps conservées. L'évolution moyenne est de 7 ans. L'EEG est normal, ce qui est un argument pour le diagnostic. L'imagerie montre une atrophie frontale. Le traitement symptomatique fait appel aux inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine (type Fluoxétine) [52].

Dans notre étude on a diagnostiqué la DFT chez une patiente âgée de 50 ans, chez qui l'IRM a objectivé une atrophie fronto-temporale.

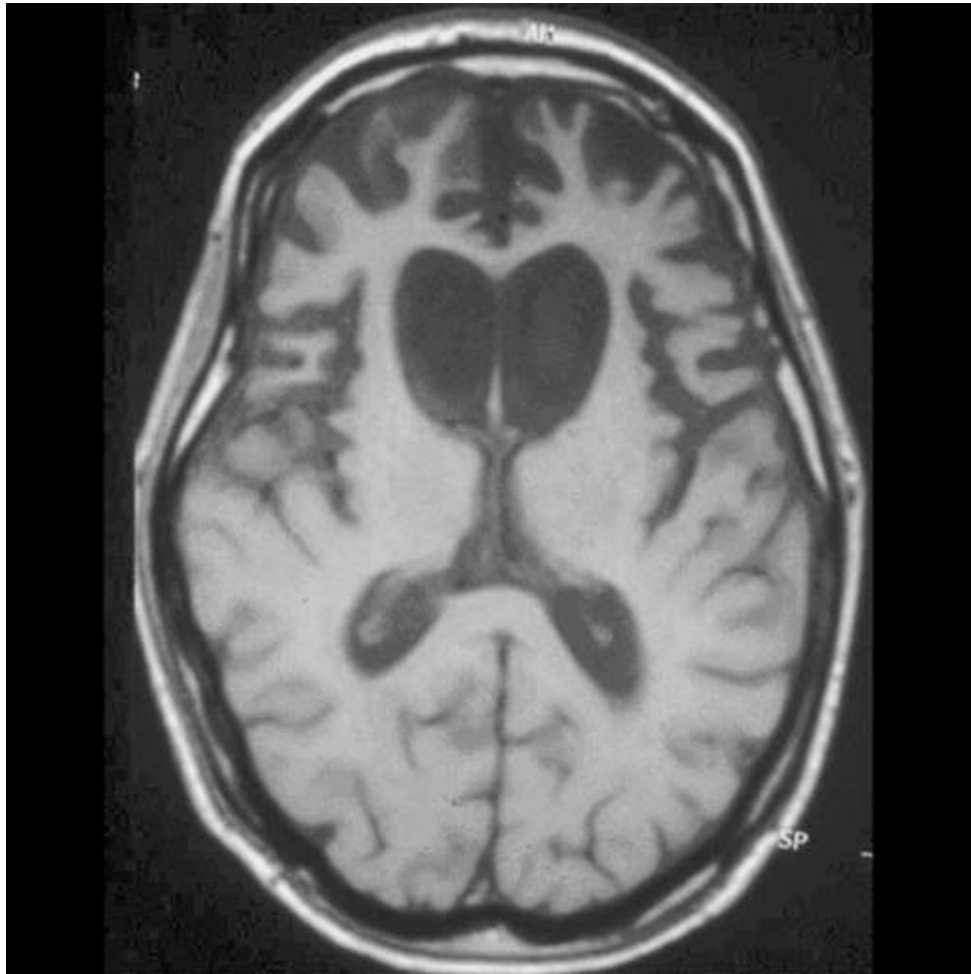


Figure 45: IRM encéphalique, en séquence Flair atrophie fronto-temporale

b. Les démences sous corticales:

Elles sont représentées par la maladie de Parkinson, la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP ou maladie de Steele Richardson Olszewski), et la chorée de Huntington, affection héréditaire de transmission autosomique dominante, responsable de mouvements choréiques, de troubles cérébelleux, de troubles psychiatriques et d'une démence. Dans ces maladies, il existe une altération des connexions entre les structures sous corticales (noyaux gris centraux) et le cortex frontal, réalisant une désafférentation cortico frontale, responsable d'une inhibition psychomotrice importante.

c. La dégénérescence cortico-basale:

Il s'agit d'une affection dégénérative touchant le cortex pariétal et les ganglions de la base. Elle associe un syndrome parkinsonien asymétrique, des signes pariétaux (apraxie gestuelle, phénomène de la main étrangère, troubles sensitifs, mouvements anormaux de type tremblement ou dystonie) et un syndrome démentiel de type cortico-sous-cortical.

2. Les démences non dégénératives:

2-1 Les démences infectieuses :

a- La démence syphilitique :

a-1 Généralités:

La syphilis est une maladie infectieuse sexuellement transmissible (IST) et contagieuse due à «Treponema pallidum» germe appartenant aux Spirochètes. Elle se caractérise par sa très grande contagiosité.

La contamination se fait par voie sexuelle dans 95 % des cas et plus rarement périnatale (transmission de la mère au fœtus), lors d'une transfusion ou d'échange de seringues, ainsi que par contact (soignants). L'incubation est asymptomatique et dure environ 3 semaines, délai qui peut être raccourci s'il existe une porte d'entrée préalable (herpès). Elle est connue depuis l'antiquité et répandue dans tous les pays. L'introduction de la Pénicilline en 1948 a laissé espérer son éradication. Malheureusement après une phase de régression, elle connaît de nos jours une expansion surtout après l'avènement de l'infection par le (VIH).

Pendant les années 1920 la syphilis sévissait à l'état endémique. Après 1948, après l'introduction de la Pénicilline, une régression était constatée par les médecins français de l'époque.

A partir de 1960 on notait de nouveau une augmentation de la fréquence aux USA où l'incidence était de 12 / 100 000 hab. En France on notait 20 000 à 40 000 cas/an, la

recrudescence actuelle fait intervenir plusieurs facteurs notamment la mauvaise utilisation des antibiotiques (doses et durée insuffisantes), la prostitution, l'homosexualité, la toxicomanie [53].

Selon la nouvelle classification, on distingue :

- 1- La syphilis récente: qui comprend: la syphilis primaire(le chancre syphilitique).
- 2- La syphilis secondaire: elle survient 45 jours après l'incubation et comporte une atteinte cutanéomuqueuse sous forme de roséole ou de syphilides papuloérosives, s'y associent des signes généraux à type de fièvre, méningite, hépatite, ostéite, iridocyclite.
- 3- La syphilis congénitale précoce.
- 4- La syphilis tardive comprend la syphilis congénitale tardive, et la syphilis acquise à localisation cutanéomuqueuse, cardiovasculaire et neurologique.

a-2 la neurosyphilis:

La neurosyphilis apparaît classiquement 5 à 15 ans après la phase primaire. En fait la réaction méningée est concomitante de la phase septicémique qui caractérise la syphilis récente. Elle représente 56 à 70 % de l'ensemble des syphilis viscérales diagnostiquées; et en absence de traitement, 9.4% des hommes et 5% des femmes ayant eu une syphilis évoluent vers une neurosyphilis. La paralysie générale survient 10 à 20 ans après l'infection primaire [52].

Cliniquement, plusieurs syndromes peuvent être observés: la méningite syphilitique (aigüe ou chronique), la syphilis vasculaire cérébrale qui se traduit par des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et la neurosyphilis parenchymateuse regroupant la paralysie générale, le tabès et les gommès cérébrales.

- La méningoencéphalite chronique ou paralysie générale:

La paralysie générale (PG) décrite par Bayle en 1822, est une affection essentiellement caractérisée par un état démentiel et une détérioration progressive des fonctions supérieures liées à une méningoencéphalite diffuse d'origine syphilitique. Elle survient 10 à 20 ans après l'infection primaire. Elle est secondaire à une perte neuronale avec gliose progressive et diffuse

qui se traduit par une atrophie cortico-sous-corticale [53]. Elle est à évoquer devant toute démence du sujet jeune mais également du sujet âgé [54], car elle représente l'une des rares étiologies curables des démences et doit donc être diagnostiquée à la phase de début afin d'instaurer un traitement précoce. Le début peut être soit aigu, soit d'installation progressive sur plusieurs mois; Il est parfois précédé d'un facteur déclenchant comme un choc psychoaffectif (décès du conjoint par exemple) d'un traumatisme crânien ou bien une intoxication éthylique [54, 55, 56].

Le début par un épisode psychiatrique aigu peut se manifester par une excitation hypomaniaque caractérisé par une augmentation passagère de capacité et de rendement de la personnalité, mais l'examen retrouve une incohérence des idées, un illogisme voire un véritable délire.

Des troubles dépressifs sont beaucoup plus fréquents et ils risquent de faire méconnaître le diagnostic au début de la maladie. Il peut s'agir d'une dépression mélancolique réalisant de véritables états de stupeurs avec inhibition, mutisme, impulsion suicidaire ou d'une dépression à forme hypochondriaque. La gravité de ces états dépressifs est qu'ils vont occasionner un retard diagnostic important et la détérioration intellectuelle, qui pourra être objectivé dès ce stade par une étude psychométrique [55].

Des actes médico-légaux peuvent inaugurer la maladie, ils sont favorisés par l'affaiblissement précoce de jugement. Il peut s'agir d'actes scandaleux (attentat sexuel, exhibitionnisme) ou délictueux (vol, parfois le patient fait de la prison à plusieurs reprises avant que le diagnostic de la paralysie générale ne soit fait). Un état confusionnel peut être également le signe de début de la maladie. Plus rarement une crise comitiale partielle ou généralisée, un AVC ischémique, une paralysie oculomotrice ou une atrophie optique peuvent inaugurer le tableau [55,56].

Le début insidieux est le plus fréquent, progressif, à tel point qu'il est difficile de le situer. C'est par l'interrogatoire de l'entourage que l'on retrouve les symptômes initiaux à type de changement de caractère et de la personnalité. Il s'agit d'un affaiblissement intellectuel

global et progressif portant sur la mémoire aussi bien visuelle que verbale, elle prédomine sur les faits récents alors qu'elle respecte les faits anciens, portant aussi sur l'attention, le jugement associé à des modifications de l'affectivité survenant souvent dans un contexte dépressif qu'euphorique.

Il faut au moindre doute demander les sérologies syphilitiques et vérifier le LCR afin de traiter les malades avant la constitution de l'atrophie cérébrale définitive. La phase d'état associe une démence globale, un délire et des signes neurologiques. La démence globale est due à une désintégration totale des fonctions psychiques supérieures; les troubles mnésiques sont précoces et sévères, intéressant à la fois les faits récents et anciens, entraînant une véritable désorientation temporo-spatiale. La perte de l'autocritique est manifeste, le malade devient indifférent vis à vis de l'entourage. Les troubles de l'humeur sont aussi fréquents.

Le délire associé à la démence caractérise la PG et permet de la distinguer des autres démences. Le plus spectaculaire est le délire de grandeur de type hypomaniaque avec des thèmes multiples, dans lesquels on constate l'incohérence, la contradiction, l'absurdité et l'instabilité des toutes les idées émises. Les troubles neurologiques sont dominés par une dysarthrie qui est caractérisé au début par une hésitation, des inversions ou des omissions des syllabes et qui peuvent être incompréhensibles dans les formes évoluées. La découverte de cette dysarthrie est d'un intérêt diagnostique capital. L'examen remarquera aussi l'hypomimie faciale, un tremblement labio-lingual et des extrémités des mains. Différents signes neurologiques peuvent être associés à la démence:

- paralysie générale et tabès: association classique, mais elle est actuellement rare,
- paralysie générale et paraparésie spasmodique,
- le fond d'œil peut trouver une atrophie optique,
- PG et crises comitiales.

En présence d'une anamnèse et d'un tableau clinique évocateurs d'une neurosyphilis, associés à une sérologie syphilis positive dans le sang, le diagnostic de certitude repose sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec sérologie syphilis dans le LCR. Les anomalies

les plus caractéristiques dans le LCR sont l'hypercellularité lymphoplasmocytaire, l'hyperprotéinorachie, la synthèse intrathécale d'immunoglobulines et d'anticorps antitreponème, un test VDRL et un test TPHA positifs. La sensibilité du VDRL est de 30 à 70%, mais sa positivité signe l'existence d'une neurosyphilis active. Le TPHA est plus sensible, mais il reste positif après traitement, et ne permet pas de détecter d'éventuelles réinfections. Donc le TPHA-LCR a une forte valeur prédictive négative.

A cinq ans, l'évolution naturelle d'une neurosyphilis non traitée est fatale dans 90% des cas. Les formes traitées évoluent favorablement sur le plan clinique dans 50 à 98% selon la gravité du tableau neurologique initial [57].

La neurosyphilis représente la première étiologie par ordre de fréquence avec 19 patients soit 44.18% de l'ensemble des démences chez nos patients. En effet, la neurosyphilis est devenue très rare dans les pays développés vu le diagnostic et le traitement précoces de la syphilis, une étude américaine réalisée 2006 a rapportée 2 cas de démence syphilitique dans une série de 278 patients âgés de moins de 65 ans, soit une prévalence de 0.7%, par contre elle sévit toujours en état endémique dans notre pays.

Une large prédominance masculine est observée avec 17 hommes (89.47%) et une seule femme et l'âge des patients est compris entre 30 et 57 ans (âge moyen de 43.5 ans). Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans la littérature marocaine [58].

La symptomatologie clinique était caractérisée par la présence d'un syndrome démentiel avec trouble de mémoire de comportement et la présence de manifestations psychiatriques délirantes chez la grande majorité de nos malades.

b- La démence à HIV:

Les estimations de l'OMS révèlent que plus de 40 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VIH. La prévalence globale de l'infection à VIH dans la population adulte au niveau mondial est estimée à 0,8%. Le nombre de nouvelles infections est estimé à 2,3 million

en 2008. Entre 2000 et 2020, 68 millions de personnes dont 55 millions en Afrique mourront prématurément à cause du sida [59].

Au Maroc la prévalence de l'infection par le VIH dans la population générale est faible et stable depuis 2000 (0,1%). Cependant, on note une tendance à la concentration au sein de certains groupes plus exposés au risque, notamment les professionnelles du sexe (2%), de plus, la dynamique focale de l'épidémie continue à prévaloir et se renforcer, 53% des cas déclarés sont colligés au niveau de 3 régions: Souss Massa Drâa, Marrakech Tensift Al Haouz et Grand Casablanca [60].

Au Maroc, 18% des sidéens en 2004 étaient âgés entre 40 et 49 ans selon le ministère de la santé publique. Or, le vieillissement des patients infectés sera responsable de l'apparition de nouvelles complications liées aux interactions potentiellement synergiques de l'âge et du VIH. La principale difficulté sera de reconnaître une encéphalopathie VIH prenant le masque d'une maladie d'Alzheimer d'une authentique maladie d'Alzheimer, sachant que L'APOE-epsilon-4 s'est avéré corrélé aussi à la démence du SIDA avec un effet âge dépendant [61].

Les premiers symptômes de la démence au VIH sont essentiellement des troubles de l'attention et de la concentration associés à des troubles mnésiques dont les patients sont plus ou moins conscients. Un ralentissement psychomoteur s'installe parallèlement. Parfois, un état maniaque peut inaugurer une encéphalopathie VIH.

Après quelques semaines ou mois, surviennent une apathie, une indifférence affective, une perte de motivation avec désintérêt global et des difficultés ambulatoires qui caractérisent la phase d'état. A la phase évoluée, le syndrome démentiel est sévère confinant le patient au mutisme, avec incontinence fécale et urinaire et paraplégie en rapport avec une myélopathie souvent associée à ce stade. Il n'y a pas de troubles de la conscience jusqu'à un âge évolué de la démence. Durant toute cette évolution, il n'existe ni fièvre ni signe de localisation.

Les autres causes de syndrome démentiel doivent avoir été écartées par les explorations nécessaires pour retenir le diagnostic de complexe démentiel du SIDA.

La ponction lombaire ne montre habituellement pas d'anomalie du LCR et n'a d'intérêt que pour éliminer d'autres causes d'encéphalites. Il est toutefois fréquent de trouver chez des sujets séropositifs, même neuro-asymptomatiques, une méningite lymphocytaire chronique isolée sans aucun caractère péjoratif. Depuis l'introduction des multithérapies, la charge virale VIH dans le LCR, qui apparaissait comme un des marqueurs les plus sensibles de la sévérité de la démence du SIDA, a beaucoup moins d'intérêt diagnostique ou pronostique. Aucun examen biologique du LCR ne permet actuellement de faire le diagnostic du complexe démentiel du SIDA.

Les examens électrophysiologiques (EEG, potentiels évoqués tardifs) ne montrent pas davantage d'anomalies spécifiques.

La TDM cérébrale n'a plus d'indication aujourd'hui, en dehors de l'urgence, dans la prise en charge des patients infectés par le VIH qui doivent bénéficier d'une IRM. Initialement normale alors que les tests neuropsychologiques sont déjà très perturbés, elle met secondairement en évidence une atrophie cortico-sous-corticale d'aggravation progressive, généralement associée à une hypodensité diffuse et symétrique de la substance blanche (SB): leuco-encéphalopathie. L'IRM cérébrale, normale au début, détecte avant la TDM des anomalies diffuses de la SB : hypersignaux sur les séquences pondérées en T2 ou FLAIR mais aucune anomalie sur les séquences pondérées en T1. De plus le caractère diffus, bilatéral et symétrique, en verre dépoli, à limites externes floues des lésions de la SB observées à la phase d'état de l'encéphalopathie à VIH. Enfin, il n'existe aucune prise de contraste avec le gadolinium.

L'expérience clinique a montré, surtout après une meilleure utilisation des antirétroviraux et des associations synergiques, le caractère réversible de certains troubles cognitifs à condition qu'ils soient traités précocement. Depuis quelques années, le profil évolutif du complexe démentiel du SIDA est beaucoup plus fluctuant en raison de périodes d'amélioration et d'aggravation pas toujours bien expliquées [61].

Aucun cas de démence à VIH sur n'a été diagnostiqué chez les patients inclus dans notre étude, ceci peut être expliqué par les décès précoces dans cette population de patients.

c- Les démences secondaires aux prions:

Les démences associées aux prions représentent un groupe d'affections très rares liées à une isoforme anormale d'une petite particule protéique dépourvue d'acide nucléique : le prion, résistant aux agents inactivant des bactéries et des virus. Se caractérise à l'anatomopathologie par une atrophie cérébrale et une dégénérescence spongiforme ; dans le cortex et les noyaux gris centraux, la perte neuronale et la gliose astrocytaire sont sévères ; la spongiose est due à de multiples petites cavités kystiques intracellulaires, ce sont des maladies transmissibles, à déclaration obligatoire.

On n'évoquera ici que la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) qui est une maladie très rare. Son incidence est la même dans tous les pays, et se situe entre un à deux nouveaux cas par million d'habitants et par an. La MCJ a été décrite quasi simultanément par Creutzfeldt et Jakob en 1920 et 1921 habituellement sporadique chez le sujet âgé (elle se manifeste plutôt vers l'âge de 50 ans); exceptionnellement familiale ou iatrogène (greffe de dure-mère). Démence d'évolution subaiguë, associée à l'apparition de signes neurologiques (syndrome cérébelleux, myoclonies, syndrome extrapyramidal). A l'EEG: complexes angulaires périodiques; dans le LCR: présence de marqueurs de souffrance neuronale (protéine 14-3-3). L'évolution est fatale en quelques mois [62].

Aucun cas de démences liées aux prions n'a été diagnostiqué chez les patients inclus dans notre étude.

2-2 Les autres causes infectieuses:

Ces causes sont plutôt à rechercher chez le sujet plus jeune: La maladie de Whipple; les méningo-encéphalites tuberculeuses; les séquelles d'encéphalite herpétique; la maladie de Lyme.

2-3 Les démences vasculaires:

a. Généralités:

Les démences vasculaires (DV) peuvent être définies comme les détériorations intellectuelles attribuées à des lésions cérébrales d'origine vasculaire. Mais cette définition ne tient pas compte de la difficulté à établir un lien de causalité entre des lésions d'origine vasculaire et un syndrome démentiel. Leur diagnostic est difficile, d'une part par la diversité des lésions potentiellement responsables des troubles cognitifs, et d'autre part par leur association fréquente à la MA [6]. L'IRM est devenue l'examen-clef dans l'exploration de la pathologie cérébro-vasculaire. La place de l'imagerie fonctionnelle reste à préciser.

Les démences vasculaires représentent la deuxième cause de démence après la MA dans les pays occidentaux; son incidence est estimée à 2.25 pour 1000 habitants, et elles représentent 15 à 20% de l'ensemble des démences [63]. Les projections indiquent qu'avec le vieillissement progressif de la population et le progrès médical, la DV deviendra la forme la plus commune de démence [64]. La prévalence de la démence vasculaire augmente de manière importante avec l'âge. On peut relever des chiffres allant de 1,2% à 4,2% chez les personnes de plus de 65 ans. La prévalence augmente avec l'âge de 2,2 % entre 70 et 79 ans à 16,3 % après 80 ans [65].

Dans notre étude, le diagnostic de DV a été retenu chez 25% des patients (cf. Fig 17), représentant ainsi la deuxième cause de démence après la démence syphilitique, la DV prédomine après 65 ans.

Quelques études ont montré que la démence vasculaire était plus fréquente chez l'homme. Dans notre étude on n'a pas constaté de prédominance puisqu'il s'agissait de 7 hommes et 6 femmes. Une étude prospective de population de patients de plus de 65 ans n'a pas montré de différence entre les deux sexes en concordance avec les données épidémiologiques des accidents vasculaire cérébraux AVC du sujet âgé [66].

b. Facteurs de risque:

Les facteurs de risque des démences vasculaires sont ceux des AVC. Il est donc primordial de dépister ces facteurs de risque et principalement l'HTA, de manière à optimiser leur prise en charge et diminuer le risque de survenue de troubles cognitifs d'origine vasculaire.

L'HTA est le principal facteur de risque d'AVC. Elle multiplie par 4 le risque d'AVC et elle a un rôle important dans la genèse de la démence vasculaire. Il a été montré qu'une élévation de la PA à un âge moyen de la vie serait un facteur de risque de la survenue de lésions de la substance blanche avec un retentissement sur les performances cognitives. Le contrôle de la PA a montré un bénéfice sur la réduction de la mortalité, des événements vasculaires: AVC, infarctus du myocarde (IDM), mais également des troubles cognitifs [67].

Le diabète est également responsable de modifications macro et micro-vasculaires qui contribuent à la formation de lésions ischémiques, et à la survenue de troubles cognitifs. Il est un facteur de risque des démences vasculaires davantage lorsqu'il est associé à une HTA systolique ou à une pathologie cardiaque. Les autres facteurs de risque sont l'hyperhomocystéinémie, une forte consommation d'alcool, le tabagisme, les dyslipidémies, les affections cardiaques, l'athérome des gros vaisseaux, les troubles de la coagulation, en particulier les anticorps antiphospholipides. Il est possible que certains de ces facteurs comme l'hypertension et le diabète soient directement associés à la démence vasculaire, alors que d'autres le soient indirectement : c'est le cas pour le tabac et l'élévation du cholestérol, qui constituent des facteurs de risque pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les AVC quant à eux, augmentent de façon considérable le risque de survenue d'une démence. Ainsi, La prévalence des démences après un AVC est d'environ 30 %, soit 3,5 à 5,8 fois plus que la population indemne d'AVC [68].

2-4 Diagnostic des démences vasculaires:

a. Diagnostic clinique

La démence vasculaire est classiquement caractérisée par une progression des troubles cognitifs en marche d'escalier, une évolution fluctuante, et la présence de signes et symptômes

focaux. Mais un déclin progressif est possible surtout dans les formes sous-corticales ischémiques (lacunes et anomalies de la substance blanche).

Les symptômes et les signes neurologiques que l'on peut observer sont des troubles de la marche et de l'équilibre, un syndrome parkinsonien akinétorigide, une dysarthrie, un syndrome pseudobulbaire (troubles de la phonation et de la déglutition, rire et pleurer spasmodique), une exagération des réflexes ostéotendineux, un signe de Babinski, un déficit moteur ou sensitif unilatéral...Il est fréquemment rapporté des troubles urinaires (incontinence urinaire, comportement d'urination). Les modifications comportementales ou les troubles de l'humeur sont fréquents avec une apathie, une indifférence, une irritabilité, et des symptômes dépressifs. Il est également possible d'observer des hallucinations, non récurrentes, et des idées délirantes.

b. Imagerie

L'examen de choix est l'IRM encéphalique avec des séquences pondérées en T1, T2, et Flair qui permettent de visualiser des lésions de petites tailles, pas toujours visibles sur la TDM cérébrale, principalement au niveau de zones dites stratégiques. Des séquences supplémentaires en écho de gradient (T2) sont également nécessaires pour apprécier les zones de microhémorragies, témoins de la sévérité de la microangiopathie, plus fréquentes chez les sujets ayant des troubles cognitifs d'origine vasculaire. Les séquences de perfusion/diffusion permettent de diagnostiquer les nouvelles lésions vasculaires si l'IRM est réalisée précocement après la survenue d'un nouvel événement cérébro-vasculaire ou après une aggravation brutale des troubles cognitifs.

Dans notre étude les aspects de l'IRM réalisées chez 5 patients atteints de démence vasculaire uniquement à cause du manque de moyen a montré une atrophie cortico-sous corticale, les lésions ischémiques vasculaires et des lésions de leucoraiose.

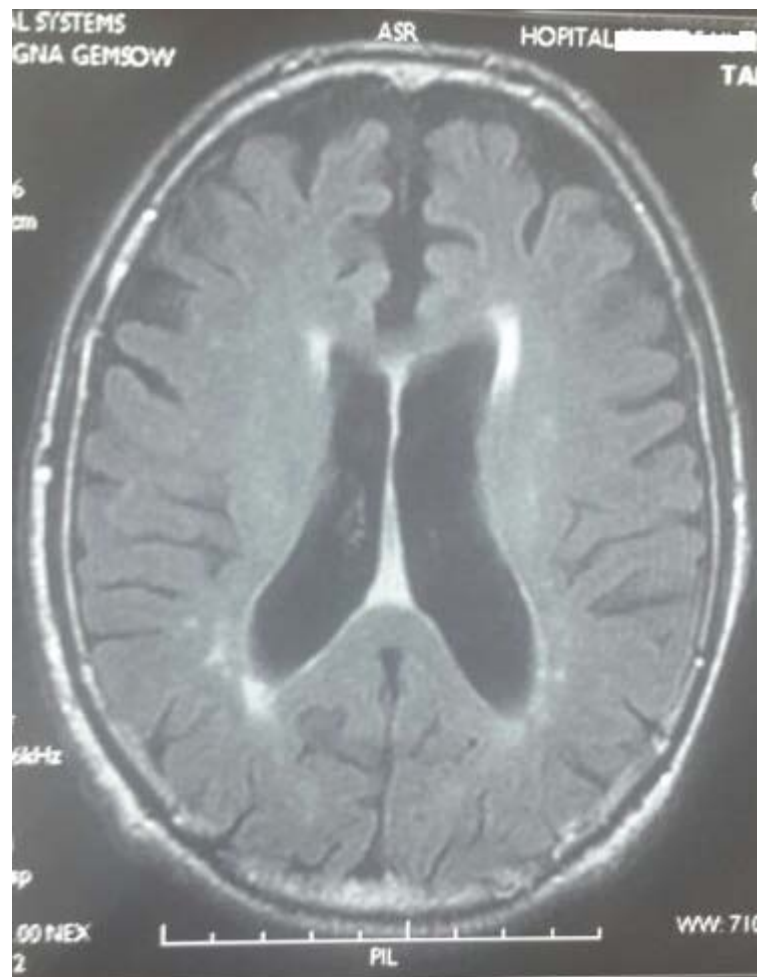


Figure 46: IRM encéphalique en séquence T1 en coupe axiale chez un patient atteint de démence vasculaire qui montre un hypersignal periventriculaire de la substance blanche en rapport avec une leucoraiose.



Figure 47: IRM encéphalique en séquence T1 en coupe axiale chez un patient atteint de démence vasculaire et qui montre des hypersignaux de la substance blanche en rapport avec des lésions vasculaires multiples.

L'imagerie fonctionnelle pourrait être une aide au diagnostic. Les études en scintigraphie monophotonique (SPECT) et en tomographie par émission de positron (TEP) des démences vasculaires par infarctus multiples montrent de multiples zones diffuses, disséminées et souvent asymétriques d'hypoperfusion. Dans le cadre d'un infarctus unique, les anomalies sont plus focalisées et en regard de la lésion décrite sur l'imagerie morphologique, les infarctus thalamiques entraînent une dépression métabolique des régions corticales ipsilatérales, affectant dans une moindre mesure le côté controlatéral [69].

c. Formes anatomocliniques:

➤ **Démences vasculaires par lésions des vaisseaux de gros et moyens calibres**

Essentiellement des troubles cognitifs survenant après un AVC et qui affectent la vie quotidienne, indépendamment de leur cause. Leur prévalence est susceptible d'augmenter à l'avenir, en raison de la baisse de la mortalité après un AVC.

- **Démences par infarctus cortico-sous-corticaux multiples**

Elles résultent de la coexistence de plusieurs infarctus territoriaux. Leur cause peut être cardiaque, athéromateuse ou hémodynamique. Le tableau clinique est en rapport avec la localisation des infarctus. Les déficits cognitifs peuvent être de type aphasique, agnosique, apraxique, dysexécutif, et sont associés à un déficit moteur et/ou sensitif.

- **Démences par infarctus stratégique(s)**

Les troubles cognitifs sont secondaires à des lésions de petite taille, situées au niveau de zones fonctionnelles comprenant des circuits neuronaux impliqués dans les fonctions cognitives. Les infarctus concernent classiquement un seul territoire artériel et sont souvent bilatéraux. L'exemple type est l'infarctus bithalamique (noyaux médians). Il associe des troubles mnésiques sévères, une apathie, une indifférence affective, des troubles de l'attention, et parfois une ophtalmoplégie lorsque l'infarctus a une extension pédonculaire. Une atteinte temporale interne bilatérale (artères cérébrales postérieures) ou bifrontale (artères cérébrales antérieures) peut être responsable d'un syndrome démentiel. Plus rarement un infarctus unique peut mimer une démence; il concerne alors le plus souvent l'hémisphère dominant.

- **Démences vasculaires par lésions de petits vaisseaux: microangiopathies cérébrales**

Les microangiopathies cérébrales, responsables d'infarctus de petite taille ou d'hématomes intracérébraux, constituent la principale cause des démences vasculaires. Elles comportent la sclérohyalinose artériolaire, l'angiopathie amyloïde cérébrale et d'autres affections plus rares (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL, cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy: CARASIL, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS*).

- **Sclérohyalinose**

Elle est définie par un épaississement des parois des petites artères terminales. Ses facteurs de risque sont l'âge, l'HTA et le diabète. Elle est responsable d'hématomes, de

microhémorragies (*microbleeds*) et de petits infarctus sous-corticaux, les lacunes. Celles-ci sont souvent asymptomatiques, mais la présence de lacunes silencieuses multiplie par 2,6 le risque de démence. Parfois, elles peuvent être responsables de syndromes dits lacunaires (hémiplégie motrice pure, déficit sensitif hémicorporel pur, dysarthrie main malhabile, hémiparésie ataxique). C'est la multiplication de ces lésions qui est à l'origine du déclin cognitif, lequel peut évoluer en marches d'escalier ou être lentement progressif, rendant alors parfois difficile la différence avec une authentique MA. La présentation clinique des patients souffrant de démence vasculaire liée à la sclérohyalinose est celui d'un syndrome sous-cortico-frontal. Un syndrome dépressif et une labilité émotionnelle sont souvent présents.

L'imagerie cérébrale, en particulier l'IRM avec les séquences T1, FLAIR et T2, permet d'identifier la leucoaraïose, les lacunes, les hématomes et également les microhémorragies ou *microbleeds*.

La leucoencéphalopathie sous-corticale artériosclérotique de Binswanger est une forme sévère de microangiopathie cérébrale. Décrite en 1894 par *Otto Binswanger*. La maladie de Binswanger associe un syndrome démentiel qui comporte des troubles mnésiques, un apragmatisme, un syndrome dysexécutif, un syndrome dépressif et des signes focaux (dysarthrie, hémiparésie, syndrome pseudobulbaire, ataxie, troubles sphinctériens...). L'évolution est progressive, émaillée d'épisodes d'aggravation brutale. Il s'agit d'une forme grave et devenue rare depuis l'amélioration des traitements antihypertenseurs.

- **Angiopathie amyloïde cérébrale**

Elle est caractérisée par des dépôts d'amylose et un remaniement complexe de la paroi des artères de petit et moyen calibre du cortex cérébral. La protéine la plus fréquemment impliquée dans les formes sporadiques est la protéine bêta amyloïde. L'angiopathie est responsable de petits infarctus et d'hématomes corticaux, lobaires, habituellement volumineux. La présentation clinique, très variable, dépend de la localisation de l'hémorragie. L'angiopathie amyloïde est liée à l'âge et est souvent associée à la MA. L'IRM cérébrale permet de mettre en évidence les

microhémorragies (*microbleeds*) corticales et la leucoaraïose. Les petits infarctus corticaux sont plus difficiles à identifier.

➤ **CADASIL “cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy”**

C'est une affection génétique autosomique dominante qui affecte les petites artères intracérébrales. Des mutations du gène Notch3 situé sur le chromosome 19q12 sont responsables de la maladie, laquelle débute chez des sujets d'âge moyen. Les principaux symptômes sont des AVC récidivants de type lacunaire responsables de signes focaux et d'un syndrome suprabulbaire, un syndrome démentiel de type sous-cortico-frontal et des troubles de l'humeur plutôt sous la forme d'un syndrome dépressif. Les migraines sont fréquentes dans cette maladie (environ 30%). En IRM séquence pondérale T2, il existe des hypersignaux périventriculaires de la SB et des noyaux gris centraux associés à des plages confluentes d'hypersignaux. Ces anomalies sont visibles en T1 en hyposignal.

➤ **CARASIL “cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy”**

C'est une autre forme de microangiopathie héréditaire, qui a été décrite au Japon. Cette affection associe des accidents ischémiques transitoires et constitués, ophtalmoplégie, paralysie faciale, syndrome vestibulaire, alopecie, atteinte osseuse avec calcification des ligaments intervertébraux, déformation des coudes et des genoux.

➤ **MELAS “mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes”**

C'est une cytopathie mitochondriale qui associe myopathie, encéphalopathie et pseudo-AVC, pouvant être responsable d'une démence vasculaire [70].

d. Critères diagnostiques des démences vasculaires:

➤ **Évolution des critères de démence vasculaire**

En 1974, Hachinski propose le concept de « démence par infarctus multiple » (*multi-infarct dementia*), restreignant ainsi les démences vasculaires au caractère ischémique et récidivant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), sans tenir compte des hémorragies cérébrales et des infarctus stratégiques et n'incluant pas de définition de la démence ni d'imagerie cérébrale [71]. Les critères du DSM IV (1994) [6] reposent sur un syndrome démentiel associé à une pathologie cérébrovasculaire, définie par des anomalies de l'examen neurologique clinique ou sa mise en évidence par les examens paracliniques, jugée étiologiquement liée à la démence. Le développement des techniques d'imagerie cérébrale (IRM) dans les années 1990 a conduit à mettre en place des critères plus spécifiques insistant sur la nécessité d'un lien temporel entre les lésions vasculaires visualisées sur l'imagerie cérébrale et les troubles cognitifs. Les critères du NINDS-AIREN (1993) [8] reprennent les critères de démence, de maladie cérébro-vasculaire et insistent sur le lien des deux pathologies pour établir le diagnostic de démence vasculaire probable. Le diagnostic est possible en cas de lésion focale mais en l'absence d'imagerie, ou si la relation temporelle n'est pas clairement établie. Le diagnostic est certain si une confirmation histologique de lésion vasculaire est obtenue, en l'absence d'autres causes de démence. Néanmoins, tous ces critères sont établis sur le modèle de la MA avec le trouble prédominant de la mémoire, et ne tiennent pas compte de la complexité des démences vasculaires qui résultent de causes variées (infarctus dans des régions stratégiques, lipohyalinose, leucoaraïose, hémorragies), et aucun d'entre eux ne peut formellement éliminer une MA associée aux lésions vasculaires.

Le terme de « troubles cognitifs vasculaires » (*vascular cognitive impairment*) a donc été proposé par O'Brien et *al.* (2003) et constitue un concept clinique hétérogène correspondant à l'ensemble des situations cliniques et étiopathogéniques des troubles cognitifs d'origine vasculaire. Il regroupe les démences vasculaires proprement dites, distinguées en fonction de leur cause (**cf. Formes anatomo-cliniques**). Plus récemment encore, Romàn et *al.* (2004) ont

plutôt proposé le terme de « désordres cognitifs d'origine vasculaire » qui regrouperait d'une part les troubles cognitifs vasculaires se limitant uniquement aux troubles cognitifs légers non démentiel d'origine vasculaire (« vascular cognitive impairment », par analogie aux troubles cognitifs légers pré-Alzheimer), et les démences vasculaires d'autre part [72].

Tableau XIV: Score ischémique d'Hachinski [71]

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 , démence mixte si compris entre 4 et 7.

Tableau XV: Score d'ischémie modifié [73]

Installation brutale	2
Histoire d'AVC	1
Symptômes focaux	2
Signes focaux	2
Hypodensité(s) au scanner:	
– isolée	2
– multiples	3

Tableau XVI: Critères diagnostiques des démences vasculaires selon le DSM-IV

A. Apparition de déficits cognitifs multiples comme en témoignent à la fois :
1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes:
a. aphasie (perturbation du langage)
b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
d. perturbations des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)
B. Le déficit cognitif des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur
C. Présence de signes ou symptômes neurologiques en foyer (par exemple exagération des réflexes ostéotendineux, réflexe cutané plantaire en extension, paralysie pseudobulbaire, troubles de la marche, faiblesse d'une extrémité) ou mise en évidence par les examens complémentaires d'une maladie cérébrovasculaire (par exemple infarctus multiples dans le cortex et la substance blanche sous-corticale) jugée liée étiologiquement à la perturbation
D. Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours d'un delirium

Tableau VII: Critères diagnostiques des démences vasculaires selon l'ADDTC [45]

I. Démence
La démence est une détérioration des fonctions intellectuelles à partir d'un niveau antérieur connu ou estimé, d'intensité suffisante pour interférer largement avec les activités de la vie quotidienne du patient, qui n'est pas limitée à une seule catégorie cognitive et qui n'est pas dépendante du niveau de conscience La détérioration est évaluée par l'anamnèse et authentifiée par la réalisation soit de tests simples d'exploration de l'état intellectuel soit, idéalement, par un examen neuropsychologique détaillé, utilisant des tests quantifiables et reproductibles et pour lesquels des normes sont disponibles
II. Probable <i>ischemic vascular dementia</i> (IVD)
A. Les critères diagnostiques pour une probable IVD incluent tous les items suivants:
1. Démence
2. Présence d'au moins 2 accidents ischémiques prouvés par l'anamnèse, la présence de signes neurologiques, et/ou la neuroimagerie (scanner ou IRM pondérée en T1) ou survenue d'un seul accident ischémique avec une relation temporelle définie entre l'accident ischémique cérébral et la démence
3. Mise en évidence d'au moins un infarctus en dehors du cervelet au scanner ou à l'IRM pondérée en T1
B. Le diagnostic de probable IVD est conforté par:
1. La mise en évidence de multiples infarctus dans des régions cérébrales connues pour affecter la cognition
2. Histoire de multiples accidents ischémiques transitoires
3. Existence de facteurs de risque vasculaires (HTA, diabète, cardiopathies)
4. Score élevé à l'échelle ischémique d'Hachinski (originale ou modifiée)
C. Éléments cliniques qui sont vraisemblablement associés à une IVD mais qui nécessitent des explorations ultérieures:
1. Troubles de la marche et incontinence urinaire d'apparition précoce
2. Anomalies de la substance périventriculaire en IRM pondérée en T2 excessives pour l'âge
3. Anomalies focales mises en évidence par l'étude électrophysiologique (EEG, potentiels évoqués) ou par l'imagerie fonctionnelle (SPECT, PET, NMR, spectroscopie)
D. Autres éléments cliniques qui n'ont pas de fortes valeurs pour ou contre le diagnostic de probable IVD:
1. Périodes d'aggravation progressive des symptômes
2. Illusions, psychoses, hallucinations, idées délirantes
3. Crises d'épilepsies
E. Éléments cliniques qui font porter un doute au diagnostic de probable IVD:
1. Aphasie transcorticale sensorielle en l'absence de lésion focale correspondante à l'imagerie cérébrale
2. Absence de signe ou de symptôme neurologique focal en dehors des troubles cognitifs

Tableau XVIII : Critères diagnostiques des démences vasculaires selon l'ADDTC « suite »

III. Possible IVD
Un diagnostic clinique de possible démence peut être porté quand il y a:
1. Une démence
et au moins un des items suivants:
2a. Accident ischémique ancien ou présent (pas d'AIC multiples) sans relation temporelle clairement démontrée entre l'infarctus et la démence
ou
2b. Syndrome de Binswanger (sans AIC multiples) qui inclut les items suivants:
<i>i. incontinence urinaire précoce sans cause urologique identifiée, et troubles de la marche (parkinsonienne, magnétique, apraxique ou démarche sénile) non expliqués par une cause périphérique</i>
<i>ii. facteurs de risque vasculaires, et</i>
<i>iii. lésions étendues de la substance blanche à l'imagerie médicale</i>
IV. IVD certaine
Le diagnostic d'IVD certaine nécessite l'analyse histopathologique du cerveau avec:
A. Diagnostic clinique de démence
B. Confirmation neuropathologique de l'existence d'infarctus multiples, en dehors du cervelet
Note : s'il est identifié des lésions de la maladie d'Alzheimer ou d'une autre pathologie pouvant contribuer à la démence, le diagnostic de démence mixte doit être fait.
V. Démence mixte
Le diagnostic de démence mixte doit être posé lorsque coexistent une ou plusieurs maladie(s) systémique(s) ou cérébrale(s) pouvant être la cause de la démence.
Le degré de probabilité du diagnostic d'IVD doit être spécifié comme possible, probable ou certain, et la ou les autre(s) pathologie(s) associée(s) doit(vent) être citée(s). Par exemple : démence mixte due à une probable IVD et une possible maladie d'Alzheimer ou démence mixte due à une IVD certaine et une hypothyroïdie
VI. Classification pour la recherche
La classification des IVD pour la recherche doit spécifier les caractéristiques de l'infarctus qui peuvent différencier des sous-types de la maladie, comme:
• la localisation : cortical, substance blanche, périventriculaire, noyaux gris de la base, thalamus
• la taille : volume
• la distribution : grosse ou petite artère, microcirculation
• la sévérité : ischémie chronique ou infarctus
• l'étiologie : embolique, athérosclérose, artériosclérose, angiopathie amyloïde cérébrale, hypoperfusion

ADDTC: Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers

AIC: accident ischémique cérébral

➤ **Validation des critères**

L'étude de Gold G *et al.* a évalué de façon rétrospective chez 113 patients, la sensibilité et la spécificité de trois séries de critères. La concordance entre les critères ADDTC et NINDS-AIREN est bonne. La sensibilité et la spécificité des critères NINDS-AIREN étaient respectivement de 0.58 et de 0.80, par contre, ils confirment une sensibilité faible de 0.43 et une spécificité de 0.88 pour le score ischémique d'Hachinski. La meilleure spécificité était obtenue en combinant le score d'Hachinski et les critères NINDS-AIREN (0.94 au détriment d'une sensibilité faible de 0.33) [74].

**Tableau XIX : Comparaison des critères cliniques
avec l'étude histopathologique des cerveaux, d'après Gold et al. [74]**

Critères diagnostics	Sensibilité	Spécificité
DSM-IV	0.50	0.84
ICD-10	0.20	0.94
NINDS-AIREN probable	0.20	0.91
NINDS-AIREN possible	0.58	0.80
ADDTC possible	0.25	0.91
ADDTC probable	0.70	0.78

3. LES DEMENCES MIXTES:

3-1 Historique

C'est Delay et *al.* qui, en 1962, ont décrit pour la première fois l'association de lésions vasculaires et dégénératives chez le même patient dément, en nommant cette entité la *démence sénile mixte* [75].

En 1970 Tomlinson et *al.* ont utilisé le terme de démence d'origine mixte artérioscléreuse et sénile, lorsque les lésions neuropathologiques retrouvées, incluant des lésions tant dégénératives que vasculaires, étaient de sévérité suffisante pour induire chacun une démence. En 1985, Mölsa a utilisé le terme de « démence combinée » pour décrire des cas de démence dégénérative présentant également des lésions ischémiques sans considération de leur

sévérité. Citons encore Chui et *al.* (1992) qui ont élargi le concept de démence mixte en proposant de poser ce diagnostic quand coexistaient une maladie vasculaire ischémique et une seconde pathologie, qu'elle soit systémique ou cérébrale (ex: Alzheimer, hypothyroïdie, maladie de Parkinson) [76] [77].

Pour Roman et *al.* (1993), la contribution des lésions vasculaires à la démence était moins bien définie que le dépeuplement neuronal qui résultait de la maladie d'Alzheimer. Dans cette perspective, le rôle des lésions cérébro-vasculaires dans la genèse de la démence était considéré comme un potentiel négligeable lorsqu'une maladie d'Alzheimer était également présente. Il proposait donc plutôt le terme de « maladie d'Alzheimer avec lésions cérébro-vasculaires ». Mais cette dernière conception, comme on va le constater, n'est pas aussi définitive que vraie [78].

En pratique, le terme « démence mixte » est utilisé pour désigner l'association maladie d'Alzheimer et démence vasculaire.

3-2 Épidémiologie

L'épidémiologie des démences mixtes est mal connue. Les critères diagnostiques sont peu spécifiques et non sensibles et beaucoup d'études assimilent les démences mixtes aux démences vasculaires. La prévalence des démences mixtes est estimée entre 20 et 40% d'après les études nécropsiques représentant ainsi la troisième étiologie des démences.

3-3 Critères diagnostiques

Il n'existe actuellement pas de consensus sur le concept même de *démence mixte*. Ceci se reflète dans la diversité des critères diagnostiques utilisés : par exemple, le DSM-IV [6] parle de cas qui rencontrent à la fois des critères de la MA et la présence de signes cliniques ou paracliniques de démence vasculaire. Les critères du NINDS-AIREN [8] parlent de démence mixte en présence d'une MA typique associée à des signes cliniques ou radiologiques évidents d'AVC.

3-4 Corrélations anatomo-pathologiques

Le diagnostic anatomopathologique des démences mixtes est encore plus complexe. A l'instar des critères diagnostiques cliniques, des critères diagnostiques neuropathologiques généralement acceptés n'ont pas été développés, ce qui explique la grande variabilité des chiffres de prévalence retrouvés dans les études d'autopsies 3,7% à 36%. De même, parmi les collectifs de cerveaux avec diagnostic neuropathologique de maladie d'Alzheimer, l'on retrouve un pourcentage non-négligeable (18 à 39%) de lésions vasculaires. Toutefois, en l'absence d'études longitudinales, le rôle de ces lésions dans le développement d'une démence reste peu clair [79].

Des études ont montré que les patients Alzheimer qui avaient des lésions vasculaires cérébrales avaient des performances cognitives inférieures à ceux qui n'avaient pas de lésions vasculaires. De même, pour une atteinte cognitive identique, les patients ayant des lésions vasculaires cérébrales ont moins de stigmates neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer que ceux n'en ayant pas. Il ne semble pas s'agir d'une association fortuite puisque l'âge, l'hypertension artérielle, l'allèle $\epsilon 4$, le diabète et l'athérosclérose sont des facteurs de risque communs aux AVC et à la maladie d'Alzheimer. D'autre part pour certains auteurs, l'apparition des plaques séniles et de la dégénérescence neurofibrillaire serait consécutive à un processus ischémique.

Même si le débat reste ouvert, nous relèverons quelques points importants. Tout d'abord, les différentes études autopsiques confirment que les troubles vasculaires ischémiques « purs », sans autre pathologie associée, sont relativement peu communs. Plus fréquemment, il s'agit d'une évolution au cours de laquelle s'ajoutent de nombreuses lésions vasculaires de type ischémique aboutissant à un dysfonctionnement cognitif, aggravant l'effet de lésions dégénératives concomitantes, ou celles d'autres pathologies cérébrales. On peut également affirmer qu'il semble trop simple de considérer le volume de tissu cérébral lésé ou infarcté comme facteur principal de gravité pour le développement d'une démence. En effet, la question de la localisation ne peut pas être négligée. A titre d'exemple, les lésions touchant le thalamus et la

formation hippocampique présentent une forte corrélation avec les dysfonctionnements cognitifs [79] [80].

Le diagnostic des démences mixtes demeure un défi clinique et ne pourra être amélioré qu'au prix de nouvelles études longitudinales portant sur les corrélations clinicopathologiques.

4. LES AUTRES DEMENCES:

4-1 L'hématome sous dural chronique:

Il faut y penser systématiquement devant un syndrome confusionnel ou démentiel avec céphalées, surtout chez le sujet âgé. L'interrogatoire peut retrouver la notion de traumatisme crânien, même minime, dans les semaines précédentes, et la notion d'un terrain à risque (alcoolisme, grand âge, traitement anticoagulant). Le diagnostic est confirmé par le scanner cérébral, et débouche sur un traitement chirurgical urgent (évacuation de l'hématome par trépanation).

4-2 L'hydrocéphalie à pression normale ou hydrocéphalie chronique de l'adulte (HC):

Elle se caractérise par la triade clinique d'Adams et Hakim qui associe une dégradation des fonctions intellectuelles à une apraxie de la marche et à une incontinence urinaire. Le scanner cérébral montre une dilatation ventriculaire. Les soustractions de LCR peuvent améliorer le patient. Une dérivation ventriculo-péritonéale est parfois envisagée.

Dans notre étude l'hydrocéphalie chronique a été diagnostiquée chez 4 patients dans 3 femmes et un homme.

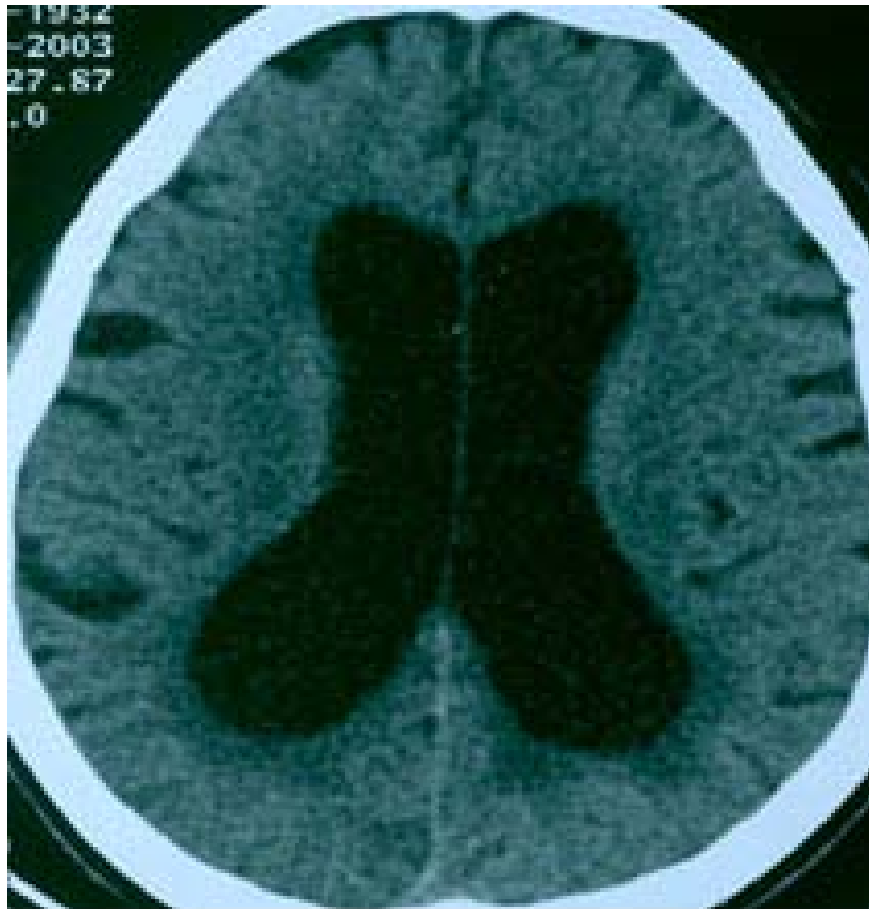


Figure 48: TDM cérébrale chez l'un de nos patients montrant une hydrocéphalie à pression normale

4-3 Les affections neurologiques et systémiques:

Certaines affections neurologiques comme la sclérose en plaques ou les leucodystrophies peuvent se compliquer d'une détérioration des fonctions cognitives, réalisant en règle un syndrome démentiel de type sous cortical. C'est le cas aussi de certaines maladies systémiques inflammatoires, telle que la maladie de Behçet avec atteinte neurologique (neurobehcet), le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de GougerotSjögren, ou de maladies granulomateuses telle que la sarcoïdose.

Un patient dans notre étude a été diagnostiqué atteint de démence inflammatoire probablement lupique.

4-4 Les tumeurs et abcès cérébraux:

Ils peuvent donner dans leur localisation antérieure un syndrome frontal pouvant faire poser le diagnostic de syndrome démentiel. Leur diagnostic est facile grâce au scanner et à l'IRM.

4-5 Les causes toxiques:

L'alcoolisme chronique peut entraîner un syndrome démentiel appelé syndrome de Korsakoff, dû à une carence en vitamine B 12, et qui se manifeste par une amnésie antérograde avec fabulations et fausses reconnaissances. L'intoxication au monoxyde de carbone peut provoquer, après un coma initial, un syndrome démentiel qui n'est généralement pas évolutif.

Un patient dans notre étude avait une démence secondaire à une intoxication au CO.

4-6 Les troubles endocriniens et métaboliques:

L'hypothyroïdie peut se manifester par une apathie, une indifférence, un ralentissement psychomoteur, une somnolence excessive, un état dépressif atypique, parfois des idées délirantes et un onirisme. Certaines autres causes sont plus rares : hyperthyroïdie, carences en folates, en vitamines B 12.

V. PRISE EN CHARGE DES DEMENCES :

1. Traitement médical:

Les différentes évaluations et explorations aboutissent habituellement à établir un diagnostic de la démence, ils peuvent identifier des altérations physiques ou psychiques traitables. Le traitement des symptômes non-cognitifs avec des psychotropes reste toujours d'une importante contribution mais leurs effets indésirables, surtout chez des sujets âgés, doivent être pris sérieusement en compte, et ainsi en limiter l'utilisation.

1-1 La maladie d'Alzheimer:

À ce jour, le traitement de la maladie d'Alzheimer reste un traitement symptomatique, ayant des bénéfices limités, ne permettant pas une guérison mais visant à ralentir la progression de la maladie. La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer a été menée en août 2007 par la Commission de Transparence de la Haute Autorité de santé en France [82].

Les traitements médicamenteux actuellement disponibles appartiennent à deux classes: les inhibiteurs des cholinestérases qui sont indiqués aux stades légers, modérés et modérément sévères de la maladie d'Alzheimer: il s'agit du donépézil (Aricept®), de la galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP) et de la rivastigmine (Exelon®); ou les antiglutamates:

Il s'agit de la mémantine (Ebixa®), qui est le seul médicament indiqué chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer; elle est aussi indiquée au stade modérément sévère et, depuis 2005, au stade modéré [83].

a. Les inhibiteurs des cholinestérases:

Les preuves d'un déficit cholinergique dans la maladie d'Alzheimer, sont établies depuis plus de vingt ans. L'innervation cholinergique du cortex, à partir de noyaux sous-corticaux (noyaux de Meynert) est très importante. L'efficacité des médicaments anticholinestérasiques n'a été démontrée que depuis quelques années à travers deux études cliniques rigoureuses, contrôlées qui furent menées en 1992-94 pour admettre le bénéfice modeste d'un inhibiteur de la cholinestérase. Le premier médicament introduit, et aujourd'hui abandonné en raison de sa toxicité potentielle, fut la tacrine ou tetrahydroaminoacridine (cognex®). Plus récemment, le donépézil (Aricept®), la galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP) et la rivastigmine (Exelon®); ont montré une efficacité comparable à la tacrine mais une plus grande sécurité d'emploi et des effets indésirables moins nombreux [84] [85] [86].

Ces trois médicaments répondent aux critères de « l'American Academy of Neurology »; ils ont un effet symptomatique faible sur les fonctions cognitives, le comportement, et l'attention. Cet effet est dépendant de la dose, et n'a pas été objectivé chez tous les patients, il

persiste durant le traitement pendant une période de l'ordre d'un an; Au-delà d'un an de traitement, la maladie progresse et la symptomatologie clinique réapparaît, [87].

Les raisons pour lesquelles les effets du traitement sont modestes sont multiples: la progression des processus dégénératifs et de la perte neuronale, la progression de déficits neurochimiques qui ne sont pas de nature cholinergique, la dégénérescence éventuelle des cellules corticales cibles de l'innervation cholinergique. Les effets indésirables sont surtout digestifs mais rarement sévères à type de nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, perte de poids, diarrhées. Les effets cholinomimétiques peuvent aussi entraîner un tremblement, des crampes musculaires, des myalgies, une hypersudation. Rarement peuvent survenir des troubles du sommeil, des céphalées. Les effets indésirables nécessitent parfois un arrêt de traitement ou une réduction de dose mais ceci est peu fréquent. Parmi les contre-indications ou précautions à prendre, nous citons les troubles du rythme cardiaque, l'ulcère digestif, l'asthme, les antécédents de convulsions. L'association aux médicaments anticholinergiques (et aux antidépresseurs qui ont des effets anticholinergiques) est à éviter puisque les effets sur le système cholinergique sont alors opposés [84] [85] [86].

a-1 Le Donepezil

Une méta-analyse de 23 essais thérapeutiques en double aveugle, sur un total de plus de 5000 patients montrait globalement une efficacité des dosages de 5 mg et 10 mg par jour pour 1 an de traitement par rapport au placebo, avec une différence de 1,8 points du MMS Il y avait quelques bénéfices sur le plan du statut fonctionnel, sur les troubles du comportement, mais pas sur la qualité de vie, ni sur les coût directs et indirects de santé. Il est à noter que l'efficacité du donepezil est établie pour les dosages de 5 et 10 mg par jour, pour la maladie d'Alzheimer d'un stade léger à sévère, et pour des durées de traitement de 12, 24 et 52 semaines [88].

Dans notre étude les quatre patients atteints de maladie d'Alzheimer ont été mis sous Donepezil, avec amélioration du MMS de (1.5 point) chez un patient, pour deux patients l'évolution était stationnaire et le quatrième patient a été perdu de vue.

a-2 La rivastigmine

Une méta-analyse de 7 essais thérapeutiques avec 3370 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère concernant la rivastigmine montrait une différence significative du score MMS (2,1 points), avec des doses élevées de rivastigmine (6 à 12mg par jour) contre placebo, et pour les activités de la vie quotidiennes sur 26 semaines de traitement [89].

Des doses plus faibles de rivastigmine ont montré des résultats positifs mais seulement sur les fonctions cognitives. Les effets indésirables étaient plus fréquents dans les groupe rivastigmine que placebo, et proportionnels aux doses prescrites.

Aujourd'hui, une forme en patch transdermique a été développée après avoir montré une efficacité et surtout des effets indésirables moins importants que la voie per os. **Cette forme est introduite actuellement au Maroc mais reste chère ; aucun de nos patients n'a été sous Rivastigmine [90].**

a-3 La galantamine

La galantamine est le 3^{ème} médicament anticholinestérasique commercialisé et indiqué dans la maladie d'Alzheimer. Dans un essai sur près de 1000 patients en double aveugle contre placebo, la galantamine aux doses de 8, 16 et 24 mg par jour pendant 5 mois a permis de mettre en évidence une différence sur le MMS de 2,3 points pour 16 mg et 3,6 pour 24 mg par jour [91]. Sur les activités de la vie quotidienne, le bénéfice contre le placebo était significatif également ainsi que sur les troubles du comportement évalués. Un autre essai semblable, avec des doses de 24 à 36 mg par jour montrait des résultats positifs également avec, sur une durée de 1 an au total, des performances cognitives statistiquement inchangées par rapport à l'inclusion 1 an plus tôt [92].

b. Les médicaments anti-glutamatergiques:

Le glutamate est un acide aminé excitateur très abondant dans le système nerveux central dont la libération est très contrôlée. Plusieurs récepteurs sont impliqués dans la réponse pharmacologique : des récepteurs ionotropes (canaux ioniques) impliqués dans la potentialisation à long terme de la mémoire à court terme, les récepteurs AMPA qui influencent la libération d'acétylcholine, mais aussi des récepteurs métabotropiques (couplés aux protéines G) dont les rôles sont complexes [86] .

Les sites de recapture du glutamate (ou transporteurs) sont essentiels car leur insuffisance ou leur dysfonctionnement se traduira par une excitotoxicité accrue. Ces sites de recapture se situent surtout sur des cellules gliales et le métabolisme de la glie est donc également impliqué dans le fonctionnement global du système. Parmi les pistes théoriques, dont certaines ont débouché sur des études cliniques, on retiendra donc l'intérêt de médicaments qui freinent la libération du glutamate, de bloqueurs (partiels) du récepteur NMDA, d'agonistes (ou agonistes partiels) du récepteur AMPA, de stimulateurs de la recapture du glutamate ou du métabolisme glial. Les effets secondaire de l'antiglutamergique sont comparable à ceux des anticholinergiques [83].

➤ La mémantine

La mémantine dérivé de l'amantadine, un antagoniste non compétitif du N-méthyl-D-aspartate. a montré un effet significatif dans le traitement de la démence d'Alzheimer, en particulier dans les formes sévères. Une méta-analyse des essais réalisés sur la maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère avec la mémantine, concluait à un petit bénéfice lié au traitement par mémantine sur les fonctions cognitives et sur le déclin fonctionnel. Aucun essai n'a pu conclure sur la maladie d'Alzheimer de sévérité légère [93].

c. Le traitement des troubles psycho-comportementaux:

Les troubles du comportement accompagnent la maladie d'Alzheimer à des degrés divers, ce qui a donné naissance au concept de « Behavioral Psychological Syndrom of Dementia » ou BPSD. Il est certain que divers psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques,

neuroleptiques...) sont très utiles dans certaines phases de la démence, et parfois obligatoire pour contrôler une agitation: ils réduisent l'anxiété, les troubles comportementaux, l'apathie ou la dépression qui sont très souvent associés à certains stades de la maladie. Il faut garder à l'esprit leurs effets secondaires assez graves chez les sujets âgés et les potentielles interactions médicamenteuses.

1-2 Les démences vasculaires:

Il n'existe pas de traitement spécifique pour les démences vasculaire; le traitement est basé sur le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires. La réhabilitation cognitive, la cérébrolysine qui est une préparation peptidique produite à partir de protéines purifiées de cerveau de porc, et le Ginkgo Biloba qui l'extrait d'un arbre, ont été essayé avec une certaine efficacité [94] [95].

1-3 La neurosyphilis:

Le traitement de la neurosyphilis repose sur la pénicilline G en intraveineuse à fortes doses (20 millions d'UI par jour) pendant 14 jours. La pénicilline demeure le médicament de choix pour le traitement de la syphilis. Bien que plusieurs études aient suggéré que l'azithromycine peut avoir une efficacité clinique, la résistance aux macrolides a été largement documentée parmi les souches de *Treponema pallidum*, et des échecs de traitement ont été rapportés. La famille des céphalosporines de troisième génération est efficace pour le traitement de la syphilis lorsqu'ils sont utilisés dans des schémas de doses multiples [96]. **Dans notre étude, tous les patients ont été traités avec de la pénicilline G, aucun événement allergique n'a été constaté; et l'évolution était favorable avec amélioration du MMS d'une moyenne de (2.3 points) dans 57% des cas; pour 30% des patient l'évolution était stationnaire et ceci à cause à cause du délai long de consultation aux stades sévère de formes chroniques et sclérosants.**

2. Traitements non pharmacologiques:

Plusieurs interventions non pharmacologiques sont envisageables dans la prise en charge des démences. Elles représentent un élément important de la prise en charge tant en

ambulatoire qu'en institution, elles doivent être dans tous les cas pratiquées par un personnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un projet de soin personnalisé. Les traitements non pharmacologiques consistent en une prise en charge orthophonique, psychologique, et ergothérapique visant à entretenir la mémoire et l'ensemble des fonctions cognitives.

2-1 Traitement psychologique :

Les centres de mémoire ont été un facteur d'ouverture des psychologues et neuropsychologues sur la pathologie des personnes âgées et les personnes atteintes de démence. A part leur contribution dans l'évaluation clinique, ils travaillent en étroite collaboration avec les patients et leurs familles afin d'apporter des approches capables de ralentir aussi longtemps que possible le déclin cognitif et de minimiser le stress généré par les différentes frustrations. Les différentes psychothérapies ont leur rôle à jouer [97].

2-2 La réhabilitation cognitive:

Le recours à des thérapies alternatives montre un certain bénéfice dans les troubles de la mémoire ou les symptômes non-cognitifs; parmi ces thérapies nous citons : les thérapies basées sur la cognition, thérapies basées sur l'environnement, la rééducation de l'orientation, thérapies psychosociales, thérapie par évocation du passé, thérapies basées sur l'activité motrice, thérapies basées sur une stimulation sensorielle (musicothérapie, aromathérapie, luminothérapie, stimulation multisensorielle) [98].

3. Impact des démences et difficultés de prise en charge:

Les démences ont un impact important au niveau individuel mais aussi au niveau sociétal.

D'après le rapport du Global Burden Disease, les démences comptent pour 4,1% de la charge mondiale des maladies (DALY) chez les sujets de plus de 60 ans, avec une perte de 11,3% d'années de vie avec incapacité et 0,9% d'années de vie. Concernant le fardeau mondial attribué aux maladies chroniques suivant ce rapport, les démences se placent au second rang des années

de vie avec incapacité avec 7,4 années et au 8ème rang des années de vie perdues avec 1,4 année [2].

Le taux de mortalité est augmenté chez les personnes âgées souffrant de troubles cognitifs et de démence. Une revue de la littérature sur ces troubles, les démences et la mortalité a rapporté un risque relatif de 2,63 pour les effets des démences [99]. Ce risque était encore plus important dans deux pays à faibles ressources: 5,16 au Brésil [100] et 2,83 au Nigéria [101].

Les démences sont une des principales causes de handicap et de dépendance en fin de vie. Elles peuvent donc conduire ou précipiter l'institutionnalisation des personnes âgées, dans les pays où les services de soins et institutionnels existent. Dans les pays en développement, ces services sont rarement disponibles et c'est le cas dans notre contexte au Maroc vu qu'il n'y a que trois consultations Mémoires au Maroc, celle de Rabat fut la première puis celle de Casablanca, puis récemment celle de Marrakech. La capacité de ces consultations ne permet pas de drainer tous les patients atteints de démence au Maroc. Les soins et la prise en charge sont majoritairement effectués par des aidants appartenant à la famille du patient, à domicile, et non pas par un personnel formé pour la gestion de ces maladies et ceci est dû à l'absence de centres spécialisés. Une étude du 10/66 Dementia Research Group dans ses centres d'études (Cuba, République Dominicaine, Venezuela, Pérou, Mexique, Chine et Inde) a mis en évidence que les démences étaient la première cause de handicap et de dépendance, suivie de la faiblesse d'un membre, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), de la dépression, des troubles de la vue et de l'arthrose [102].

Enfin, le coût lié aux démences est faramineux. Ces coûts regroupent les coûts directs liés à la prise en charge de ces affections (système de santé, soins, institutionnalisation...) ainsi que les coûts indirects liés aux soins non rémunérés donnés par la famille, incluant la perte de leur propre rémunération. D'une manière globale, le coût annuel lié aux démences dans le monde a été estimé à 315 milliards de dollars en 2005 et réévalué à 422 milliards de dollars en 2009. Ce coût représente environ 1 521\$ par an et par personne démente dans les pays à faibles revenus, 4 588\$ dans les pays à revenus moyens et allant jusqu'à 17 964\$ dans les pays à

revenus élevés [103] Le coût direct lié à un patient dément en Afrique s'élèverait ainsi à 1 928\$ et les coûts indirects variant de 2 521 à 5 831\$, ce qui représenterait des coûts totaux allant de 4 449 à 7 759\$ pour l'année [104]. En vue de ces estimations de cout très élevés la rentabilité médiocre du traitement, les pathologies gériatriques en général et les démences et en particulier ne représentent pas une priorité de santé publique, et ce manque de moyen immense est un facteur très limitant dans la prise en charge de ce type de maladies dans notre contexte.

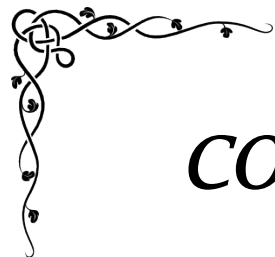


RECOMMANDATIONS



Recommandations pour améliorer la prise en charge des démences :

1. Evaluation de la situation épidémiologique nationale et formation à l'épidémiologie clinique.
2. Sensibilisation de la société et des professionnels de santé vis-à-vis le vieillissement de la population et l'augmentation de la fréquence des maladies liés à l'âge.
3. Sensibilisation des autorités sanitaires sur le problème de santé publique que représentent les démences, et les inciter à l'investissement dans l'amélioration de la prise en charge.
4. Individualisation de structures de soins destinés au sujet âgé et prise en charge des facteurs de risque de démence.
5. Sensibilisation des professionnels de santé sur le sujet de démence et des troubles cognitifs du sujet âgé; mais aussi sur les démences précoces et leurs enjeux diagnostiques et thérapeutiques.
6. Création de Centres Mémoire dans les zones non pourvues et formation de personnel de santé spécialisé.
7. Augmentation du nombre des neurologues qualifiés dans la prise en charge des démences.
8. Promotion de la recherche clinique avec suivi dans le temps de larges cohortes et mise à jour permanente des moyens d'exploration diagnostique.
9. Réflexion éthique et déontologique sur les droits de la personne atteinte de démence et les questions juridiques.
10. Multiplication des associations pour le soutien du malade et de ses proches.
11. Promotion des recherches en sciences humaines et sociales.
12. Création de supports internet pour l'information et l'orientation.



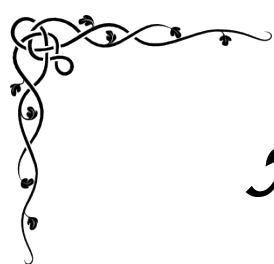
CONCLUSION



Les démences en général et la MA en particulier représentent un problème de Santé Publique avec des conséquences humaines, sociales et économiques, qui va toucher à très court terme les pays en voie de développement, encore peu conscients de la situation, notamment le Maroc.

Alors que les démences sont fréquentes, leur diagnostic n'est bien souvent porté qu'à des stades relativement sévères de la maladie, aussi bien dans notre étude qu'en Europe. Au Maroc, ceci peut être expliqué en partie par une insuffisance de sensibilisation de la population par rapport à la plainte mnésique du sujet âgé, avec souvent une banalisation par l'entourage. Le MMS est un outil important pour le dépistage des démences, et devrait être un examen de routine chez les médecins généralistes qui sont en première ligne pour établir un diagnostic précoce des démences; Ils sont souvent les premiers intervenants médicaux auprès de la personne âgée; Il faudrait améliorer leur sensibilité face aux démences, ainsi que leur connaissance des tests de dépistage, afin de les amener à évoquer la maladie et à orienter les patients vers les centres compétents. La prise en charge de la démence devrait commencer par l'évaluation de la situation épidémiologique nationale; une large sensibilisation aussi bien du public que des professionnels de santé à propos des démences et de leur prévention. De plus, afin d'améliorer le diagnostic des démences au Maroc, le travail d'adaptation des tests neuropsychologiques les plus utilisés en arabe et leur validation dans la population marocaine est primordial. Il faut également se doter des nouvelles méthodes d'exploration des démences: dosages des marqueurs du LCR, imagerie métabolique, biologie moléculaire. Les études nécropsiques ont une importance surtout pour la recherche et souffrent de l'absence d'un cadre légal.

Dans notre étude l'étiologie la plus fréquente était la neurosyphilis qui prédominait chez les moins de 50 ans, ceci doit inciter à renforcer les stratégies de prévention des infections sexuellement transmissibles; la démence vasculaire était la 2ème étiologie et prédominait chez les plus de 60 ans et ceci en parallèle avec les facteurs de risque cardio-vasculaires d'où l'intérêt de la prévention et du traitement codifié de ces derniers, la maladie d'Alzheimer venait en 3ème position, celle-ci est mondialement la première étiologie de démence; et représente vu le nombre de malades atteints, la nature des symptômes et la gravité de l'évolution, un défi auquel le monde médical se doit d'apporter des réponses de plus en plus efficaces.



ANNEXES



Annexe I : Fiche d'exploitation

HOPITAL IBN TOFAIL
Service de neurologie
Chef de service : Pr N.KISSANI
CHU Mohammed VI
Numéros de dossier :

Fiche d'exploitation des démences en neurologie

INTERROGATOIRE

1. Identité:

1. Âge: ans
2. Sexe: masculin ☐ Féminin ☐
3. statut matrimonial: célibataire ☐ marié(e) ☐ divorcé(e) ☐ veuf (ve) ☐
4. Origine: Rural ☐ Urbain ☐ péri-urbain ☐
5. Niveau socioéconomique: bas ☐ moyen ☐ haut ☐
6. Niveau intellectuel: illettré ☐ primaire ☐ secondaire ☐ lycée ☐ université ☐

2. ATCD:

1. Médicaux: 2. Chirurgicaux: 3. Toxiques:
4. notion de chancre syphilitique: Oui ☐ Non ☐ 5. Rapports sexuels à risque: 1. oui ☐ 2. non ☐
6. ATCD familial de démence: 1. Oui ☐ 2. Non ☐

3. Histoire de la maladie:

1. Trouble de mémoire: 1. Antérograde: 1. oui ☐ 2. non ☐ 2. rétrograde: 1. oui ☐ 2. non ☐
2. Troubles des fonctions exécutives: 1. oui ☐ 2. non ☐ 3. Trouble de langage: 1. oui ☐ 2. non ☐
4. Trouble des praxies: 1. oui ☐ 2. non ☐ 5. Trouble des gnosies: 1. oui ☐ 2. non ☐
6. Trouble de l'orientation temporo-spatiale: 1. oui ☐ non ☐ 7. Agitation: 1. oui ☐ 2. non ☐
8. Trouble de l'humeur: 1. oui ☐ 2. non ☐ 9. Trouble du sommeil: 1. oui ☐ 2. non ☐
10. Manifestations dépressives: 1. oui ☐ 2. non ☐ 11. Idées délirantes: 1. oui ☐ 2. non ☐
12. Troubles sphinctériens: 1. oui ☐ 2. non ☐
13. Le retentissement sur la vie quotidienne: 1. Minimale ☐ 2. Modérée ☐ 3. Importante ☐
14. mode d'installation: 1. aiguë ☐ 2. subaiguë ☐ 3. insidieuse ☐

4. Délais de consultation:

5. Première consultation chez:

EXAMEN CLINIQUE

1. Des signes de focalisation: 1. non ☐ 2. Oui ☐ :
2. MMS: / 30 3. BEC96:
4. Examen neuropsychologique: 1. un déclin global des fonctions cognitives: 1. non ☐ 2. Oui ☐
2. Atteinte de la mémoire verbale épisodique: 1. non ☐ 2. Oui ☐
3. Trouble de langage: 1. non ☐ 2. Oui ☐ : 4. Trouble des praxies gestuelles: 1. non ☐ 2. Oui ☐
5. Trouble des habilités viséo-constructives: 1. non ☐ 2. Oui ☐
6. Difficulté de résolution de problèmes complexes: 1. non ☐ 2. Oui ☐
5. Signes de pathologie cardiovasculaire: 1. Non ☐ 2. Oui ☐ :
6. Signes de pathologie cérébrovasculaire: 1. non ☐ 2. oui ☐ :
7. Signes de trouble métabolique: 1. non ☐ 2. Oui ☐ : 8. Signes de maladie générale: 1. Non ☐ 2. Oui ☐ :

EXAMENS PARACLINIQUES

1. NFS: 1. normale ☐ 2. anormale ☐ : 2. VS: 1. normale ☐ 2. anormale ☐ :
3. CRP: 1. normale ☐ 2. anormale ☐ : 4. Ionogramme: 1. Normal ☐ 2. anormal ☐ :
5. Bilan hépatiques: 1. normale ☐ 2. anormale ☐ : 6. Bilan rénal: 1. Normal ☐ 2. anormal ☐ :
6. Vit B12 et folates: 1. Normale ☐ 2. anormale ☐ : 7. TSH: 1. normale ☐ 2. anormale ☐ :

8. Sérologie syphilitique: 1-Sang: 1-négative ☐ 2-positive ☐ :
2-LCR: 1-négative ☐ 2-positive ☐ :
9. Sérologie HIV: 1-positive ☐ 2-négative ☐ :

10. Etude du LCR:

- 1-Cellules: 2-Protéines: 3-glucose: 4-EPP:

11. TDM cérébrale:

- 1-Normale ☐ 2-atrophie temporale interne ☐ 3-Atrophie fronto-temporale ☐
- 4-Atrophie sous corticale ☐ 5-Atrophie cortico sous corticale ☐ 6- atrophie multisystématisée ☐
- 6-Lésions ischémiques vasculaires ☐ : 7- Leucoraiose ☐ 8. Hématome sous dural ☐
9. Hyperdensités périventriculaire ☐ 10- Tumeur ☐

12. IRM encéphalique:

- 1-Normale ☐ 2-atrophie temporale interne ☐ 3-Atrophie fronto-temporale ☐
- 4-Atrophie sous corticale ☐ 5-Atrophie cortico sous corticale ☐ 6- atrophie multisystématisée ☐
- 6-Lésions ischémiques vasculaires ☐ : 7- Leucoraiose ☐ 8. Hématome sous dural ☐
9. Lésions des noyaux gris centraux ☐ : 10. Tumeur ☐ 11. Autres :

13. EEG:

- 1-Normal ☐ 2-Anomalies épileptiques ☐ 3-Anomalies triphasiques ☐ 4-PLED ☐

CONCLUSION

1. Démence non dégénérative ☐ : 2. Démence dégénérative :

TRAITEMENT:

1- Spécifique:

- 2- Symptomatique: 1. Inhibiteurs de la cholinestérase ☐ : 2. Antiglutamate ☐ :
3. Antidépresseurs ☐ : 4. Neuroleptiques ☐ : 5. Anxiolytiques ☐ :

Evolution:

- 1-favorable ☐ 2-défavorable ☐ 3-décédé ☐ 4. Perdu de vue ☐ 5. Autre ☐

Durée de suivi:

Annexes II : Mini mental state de Folstein and al

ORIENTATION	
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 ?	☐
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 ?	☐
7 – Dans quelle ville se trouve-t-il ?	☐
8 – Quel est le nom du département [de la province] dans lequel [laquelle] est située cette ville ?	☐
9 – Dans quelle province ou région est situé ce département ? [Dans quelle région est située cette province ?]	☐
10 – A 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 fauteuil	☐
12 – Fleur clé tulipe	☐
13 – Porte ballon canard	☐
Répétez les 3 mots	

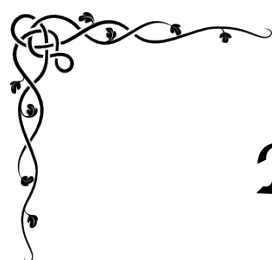
ATTENTION ET CALCUL	
Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?	
14 – 93	☐
15 – 86	☐
16 – 79	☐
17 – 72	☐
18 – 65	☐
Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : E D N O M	

RAPPEL						
Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?						
19 –	Cigare	ou	citron	ou	fauteuil	☐
20 –	Fleur		clé		tulipe	☐
21 –	Porte		ballon		canard	☐

LANGAGE	
22 –	Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? ☐
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 –	Poser 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 cette feuille de papier avec la main droite, ☐
26 –	pliez-la en deux, ☐
27 –	et jetez-la par terre." ☐
28 –	Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "FERMEZ LES YEUX" et dire au sujet : "faites ce qui est écrit". ☐
29 –	Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : "voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière." ☐

PRAXIES CONSTRUCTIVES	
30 –	Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : "voulez-vous recopier ce dessin ?" ☐

SCORE TOTAL (0 à 30)



RESUMES



RESUME

A l'échelle mondiale, le vieillissement de la population s'accélère, avec une augmentation du nombre des personnes atteintes de maladies liées à l'âge. Actuellement au Maroc, presque 10.5% de la population ont un âge supérieur à 60 ans. Parallèlement au phénomène du vieillissement, les démences en général et la maladie d'Alzheimer (MA) en particulier ne font qu'augmenter de prévalence au sein des populations. Notre étude est descriptive et porte sur 43 dossiers de patients ayant un syndrome démentiel, et qui ont été hospitalisés au service de neurologie du centre hospitalo-universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 12 ans allant du 1er Janvier 2000 jusqu'au 1 décembre 2012. L'âge moyen était de 58,5 ans, une prédominance masculine a été retrouvée dans 70% des cas, un effectif de 19 patients soit (44.18%) a été diagnostiqué atteint de démence infectieuse syphilitique. Une démence vasculaire a été trouvée chez 11 patients soit (27.90%). Une hydrocéphalie à pression normale a été diagnostiquée chez 4 patients. Le mécanisme dégénératif a été retenu chez 5 patients, dont 4 patients atteints de maladie d'Alzheimer, et une seule patiente qui présentait une démence fronto-temporale. Un mécanisme inflammatoire a été retenu chez un seul patient dont l'étiologie était un neurolupus. Un patient dont l'étiologie l'intoxication à l'oxyde de carbone (CO). Le mécanisme restait indéterminé chez 2 patients. L'évolution des patients était favorable dans 26% des cas; 35% des patients sont perdus de vue, l'évolution est restée stationnaire dans 19% des cas et inconnue dans 11% des cas. La démence est définie comme étant un syndrome de détérioration cognitive acquise, chronique et progressive intéressant l'intellect, la mémoire, le langage, les fonctions visuo-perceptive et visuo-constructive, l'affect et la personnalité. Les démences en général et la Maladie d'Alzheimer en particulier représentent à cause de leur fréquence, un problème de santé publique puisque les dernières estimations évaluaient le nombre de déments à 35,6 millions de personnes dans le monde en 2010. Dans notre étude l'étiologie la plus fréquente était la neurosyphilis qui prédominait chez les moins de 50 ans. La démence vasculaire est la 2ème étiologie et prédomine chez les plus de 60 ans. Dans notre travail on a diagnostiqué la Maladie d'Alzheimer uniquement chez 4 patients; dans le monde cette dernière représente la cause la plus fréquente de syndrome démentiel, c'est une maladie neurodégénérative conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire et des fonctions cognitives.

ABSTRACT

Globally, the aging population increases and the number of people with age-related diseases increases consequently. Currently in Morocco, almost 10.5% of the population is over 60 years old. In parallel to the phenomenon of aging, the prevalence of dementia in general and Alzheimer's disease (AD) in particular is increasing among populations. Our study is descriptive and covers 43 cases of patients with dementia, who were hospitalized in the neurology department of the university Hospital center Mohammed VI of Marrakech, over a period of 12 years from 1 January 2000 until 1 December 2012. The average age was 58.5 years, a male predominance was found in 70% of cases, a number of 19 patients (44.18%) was diagnosed suffering from infectious syphilitic dementia. Vascular dementia was diagnosed in 11 cases (27.90%). A normal pressure hydrocephalus was diagnosed in 4 cases. The degenerative mechanism was diagnosed among 5 patients, 4 patients with Alzheimer's disease, and one patient who had a frontotemporal dementia. Inflammatory mechanism was diagnosed in one case and the etiology was neurolupus. One patient had a dementia related to carbon monoxide (CM) intoxication. The mechanism remained undetermined in 2 cases. The evolution of patients was favorable in 26% of cases; 35% of cases the patients were lost to follow up, the evolution remained stationary in 19% of cases, and unknown in 11%. Dementia is defined as a syndrome of acquired cognitive impairment, which is chronic and progressive, interesting intellect, memory, language, visual-perceptual and visual-constructive functions, and affects also the personality. Dementia in general and Alzheimer's disease in particular are a public health problem, because of their high frequency, since the latest estimations in 2010 that assessed the number of demented people at 35.6 million. In our study the most frequent etiology was neurosyphilis that predominated among patients who are under 50 years old. Vascular dementia is the second most frequent etiology and predominates among patients who are older than 60 years. In our study we diagnosed Alzheimer's disease only in 4 cases; However, worldwide it is the most common cause of dementia, which is a neurodegenerative disease that is progressive and irreversible, and leads to a loss of memory and cognitive functions.

ملخص

تتسارع الشيخوخة على الصعيد العالمي، مع زيادة في عدد الأشخاص الذين يعانون من الأمراض المرتبطة بالشيخوخة. حاليا في المغرب ما يقرب من 10,5% من السكان يبلغ فوق 60 سنة. بالموازاة مع ظاهرة الشيخوخة يتزايد انتشار الخرف بشكل عام ومرض الزهايمر على وجه الخصوص. عملنا عبارة عن دراسة متفحصة تغطي 43 حالة من المرضى الذين يعانون من الخرف، بمصلحة طب الأعصاب بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس على مدى فترة 12 سنة اعتبارا من 1 يناير 2000 حتى 1 ديسمبر 2012. معدل العمر كان 58,5 سنة، غالبية لمرضى كانوا ذكورا في 70% من الحالات، تم تشخيص 19 حالة من الخرف الناتج عن مرض الزهري العصبي أي ما معدله 44,18%، تم تشخيص 11 حالة من الخرف الوعائي أي ما معدله 27,90%، تم تشخيص الخرف التنكسي عند 5 مرضى من بينهم 4 مرضى يعانون من مرض الزهايمر وحالة واحدة من الخرف الجبهي الصدغي، تم تشخيص 5 حالات ممن استسقاء الرأس العادي الضغط، تم تشخيص حالة واحدة من الخرف الالتهابي عند مريض مصاب بمرض الذئبة، تم تشخيص حالة واحدة من تسمم أكسيد الكربون بينما ظلت مسببات الخرف غير معروفة عند اثنان من المرضى. عرفت حالة 26% من المرضى تطورا جيدا في حين ظلت حالة 19% منهم مستقرة. وفقد تتبع 35% من المرضى بينما 11% من المرضى ظل تطورهم المرضي غير معروف. يعرف الخرف بأنه متلازمة التدهور المعرفي المكتسب وهو مرض مزمن وتقدمي يمس الفكرة والذاكرة واللغة ووظائف الإدراك الحسي والبصري البناء، اته الملازمة تؤثر أيضا بالشخصية والخرف بشكل عام ومرض الزهايمر بشكل خاص يشكل مشكلة صحية عامة وذلك بسبب وثيرته العالية، آخر التقديرات التي تعود إلى عام 2010 أفادت بوجود 35.600.000 حالة من الخرف في العالم، في دراستنا المسببات الأكثر شيوعا الزهري العصبي والذي ساد بين المرضى البالغين الأكثر من 50 عاما. الخرف الوعائي كان هو المسبب الثاني وساد بين المرضى البالغين أكثر من 60 سنة. في عملنا تم تشخيص مرض الزهايمر فقط عند 4 مرضى. في جميع أنحاء العالم يعتبر مرض الزهايمر هو المسبب الأكثر شيوعا للخرف. وهو مرض عصبي تدريجي يؤدي إلى فقدان الذاكرة والوظائف المعرفية بصفة تامة.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Apt N.**
Ageing in Africa. Geneva, World Health Organization Aging and Health programme, 1997.
2. **Prince M, Jackson J.**
World Alzheimer Report. Alzheimer's Disease International. London. 2009.
3. **Dementia:**
a public health priority, World Health Organization 2012.
4. **Dartigues JF, Alzheimer's disease:**
a global challenge for the 21st century. Lancet Neurology 2009; 8: 1082–1083.
5. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State:**
a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189–198.
6. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders.**
DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
7. **OMS. CIM-10.**
Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement : Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Paris: Masson, 1993.
8. **Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.**
Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34:939–44.
9. **Roman GC, Tatemichi TK, Ekinjuntti T.**
Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Work Group. Neurology 1993; 43: 250–260.
10. **Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al.**
Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998; 51:1546–54.
11. **Pinel P.**
Traité médicophylosophique sur l'aliénation mentale. Paris: éditions Brossan 1809.

12. **Hazif-Thomas C.,**
Thomas Ph, Arroyo-Avillo E.M. Histoire du concept de démence et évolution des classifications Gérontologie et Société 1999 ; 88 : 49-78.
13. **DELAY J, BRION S, BADARACCO JC.**
Differential diagnosis of Pick's disease from Alzheimer's disease; anatomical and clinical observations on 12 cases. *Encephale*. 1955;44(5):454-99.
14. **R. Tissot, J. Constantinidis & J. Richard,**
La Maladie de Pick, Masson, 1975.
15. **R. H. Perry, I. G. McKeith, E. K. Perry, Dementia with Lewy Bodies.**
Clinical, Pathological, and Treatment Issues Préf. J. L. Cummings, Cambridge University Press, Cambridge, 1996.
16. **Ramaroson H., Helmer C., Barberger-Gateau P., et al .**
Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort *Rev Neurol* 2003; 159 (4): 405-411
17. **Letenneur L, Gilleron V, Commenges D et Al.**
Are sexe and educational level independant predictors of demence and Alzheimer's disease. *J. NeurolNeurosurg Psychiatry* 1999;66:177-183.
18. **Brunnström H, Gustafson L, Passant U, Englund E.**
Prevalence of dementia subtypes: a 30 years retrospective survey of neuropathological reports. *ArchGerontolGeriatr* 2009;49(1):146-9.
19. **Ey H. 1970.**
Définition de la démence. [en ligne]. Disponible sur:
<http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Démence/>.
20. **Bérubé L.**
Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement, Montréal, Les Éditions de la Chenelière Inc. 1991, 176 p
21. **OMS.**
Classification Internationale des Maladies, 10ème édition (CIM-10). Chapitre V; 1992.

22. **American Psychiatric Association.**
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4e édition, révisé.
Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
23. **Simpson JR .**
DSM -5 and neurocognitive disorders [J Am Acad Psychiatry Law](#). 2014 Jun;42(2):159–64.
24. **American Psychiatric Association (APA).**
Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.). Washington, DC:
American Psychiatric Association; 1980.
25. **Cheour M, Khaloui M, Aboub H, Kooba S, Hsairi A.**
Étude descriptive et analytique de patients atteints de démence consultant à l'hôpital
psychiatrique en Tunisie. La revue francophone de gériatrie et de gérontologie 2006;
13:434–438.
26. **Shinagawa S. and al.**
Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a
memory clinic. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2007; 24:42–47.
27. **BEYREUTHER K, MASTERS CL.**
The ins and outs of amyloid- β . Nature 1997; 389 : 677–678.
28. **HARDY J.**
Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. TINS 1997; 20 : 154–159
29. **MATTSON MP.**
Mother's legacy: mitochondrial DNA mutations and Alzheimer's disease. TINS 1997; 20 :
373–375.
30. **YAN SD et al.**
An intracellular protein that binds amyloid- β peptide and mediates neurotoxicity in
Alzheimer's disease. Nature 1997; 389: 689–695.
31. **SELKOE DJ.**
Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. Science 1997; 275 : 630–631.
32. **WELCH WJ, GAMBETTI P.**
Chaperoning brain diseases. Nature 1998; 392: 23–24.

33. **AMOUYEL P.**
Épidémiologie et facteurs de risque. La revue du praticien 1998, 48:1879– 1883.
34. **AMADUCCI L, LIPPA.**
The epidemiology of dementia, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Handbook of neuropsychology, 1991, 1:3–13.
35. **OLAFSDOTTIR M, FOLDEVI M, MARCUSSON J.**
Dementia in primary care : why the low detection rate ? Scand J Prim Health care 2001 Sep;19(3):194–8.
36. **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.
37. **Arcand M., Hébert R.**
Précis pratique de gériatrie. Paris : éditions Maloine, Edisem 3ème édition, 2007 : 1304 pages.
38. **Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ.**
Exercise, cognition, and the aging brain. J Appl Physiol. 2006; 101(4):1237–42.
39. **Heude B, Ducimetiere P, Berr C.**
Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes: The EVA Study. Am J Clin Nutr 2003; 77(4):803–8.
40. **American Psychiatric Association (APA).**
Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
41. **Schoevaerdt D, Mormont E, Laloux P, Swine C.**
Quels sont les critères diagnostiques des principales démences de la personne âgée ? Louvain Médical 2007 ; 126(1):3–10.
42. **OPTIMA**
(Oxford Project to investigate Memory and Aging).
43. **Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al.**
Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. Proc Natl Acad Sci 2004; 101:284–9.

44. **Herholz K, Carter SF, Jones M.**
Positron emission tomography imaging in dementia. *The British Journal of Radiology* 2007; 80:160–167.
45. **Holmes C, Boche D, et al.**
Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomized placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372(9634):216–23.
46. **Bennett DA, Schneider JA, et al.**
Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006; 66(12):1837–44.
47. **Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, Stiens G, Cepek L, Steinacker P, et al.**
Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2005; 112:933–48.
48. **Blennow K.**
Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuro Rx* 2004; 1:213–25.
49. **[69] Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, Beck G, Maler JM, Otto M, et al.**
Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease: original data and review of the literature. *J MolNeurosci* 2004; 23:115–22.
50. **De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, et al.**
Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol.* 2010; 67(8):949–56.
51. **Van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM.**
Plasma Abeta(1–40) and Abeta(1–42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5:655–60.
52. **Weintraub S, Mesulam MM.**
Four neuropsychological profiles in dementia. In: Boller F, Grafman J eds. *Handbook of Neuropsychology*, Amsterdam, Elsevier, 1993; 8: 253–282.
53. **Dominique Caparros-Lefebvre**
Neurosypilis, Neurologie [17-055-A-10] EMC

54. **A Boyle, R Zafar, V Riley, and J Lindesay**
Neurosyphilis presenting with dissociative symptoms. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995 October; 59(4): 452-453.
55. **Chkili T., El Alaoui-Faris M. Et Coll**
Manifestations neurologiques et psychiques de la syphilis cérébrale. Encycl. Méd. Chir (Paris), Psychiatrie 37620 A10, 10,1989.
56. **A. Bougteba, Kh. Benchaabane, A. Bassir, M. Kadiri, F. Oueriagli, Kh. Mouhadi,M. Ouldzahra, M. Gartoum, M.Z. Bichra, A. Fajri**
Prise en charge d'une neurosyphilis en milieu psychiatrique. "Quand le psychique trahit le somatique !" Médecine du Maghreb – n° 158 – Juillet/Août 2008 – pages 9-12
57. **La neurosyphilis :**
une cause rare de démence La Revue de Médecine Interne, Volume 27, Issue 12, December 2006, Pages 976-978 R. Mahmoudi, A. Maheut-Bosser, B. Hanesse, F. Paille.
58. **Alaoui-Faris M, Chkili T, Medejel A, Alzemmouri K, Yahyaoui M, Benabdellah S, Belaidi H, Ouazzani R, Slassi I.**
Neurologic complications of syphilis. Study of 53 cases. La Semaine des hôpitaux de Paris 1986; 62(44) :3511-3515.
59. **Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA 2008.**
[http:// www.unaids.org](http://www.unaids.org), consulté le 12 novembre 2008.
60. **Révision de la stratégie national du diagnostic et de prise en charge des personnes vivants avec le VIH.**
circulaire n°135, 28 novembre 2012.p: 1-4
61. **Nogueras M, Navarro G, Anton E, Sala M, Cervantes M, Amen-gual M, et al.**
Epidemiological and clinical features, response toHAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more.BMC Infect Dis2006;6: 159.
62. **Giraud P, Biacabe AG, Chazot G, Later R, Joyeux O, Moene Y et al.**
Increased detection of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease during the disease course. EurNeurol 2002; 48:218-221.
63. **Hebert R, Lindsay J and al.**
Vascular dementia: incidence and risk factors in the canadian study of health and aging. Stroke 2000; 31:1487-93.

64. **Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC.**
Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1:426–36.
65. **Hebert R, Brayne C.**
Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1995; 14:240–257.
66. **Andersson K et al.**
Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. *Neurology* 1999; 53:1992–7.
67. **Launer LJ, Ross GW, Petrovich H, Masaki K, Foley D, White LR et al.**
Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu–Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21:49–55.
68. **Leys D, Henon H, Mackowiak–Cordoliani MA, Pasquier F.**
Post–stroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4:752–9.
69. **Pakrasi S, O'Brien JT.**
Cerebral emission tomography in dementia. *Nucl Med Commun.* 2005 Mar; 26(3):189–96.
70. **Marc G, Etcharry–Bouyx F, Dubas F.**
Démences vasculaires. EMC ; Neurologie. 17–057–A–50. Elsevier 2006.
71. **Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al.**
Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32:632–7.
72. **[43] Romàn GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez–Pousa S et al.**
Vascular cognitive disorder : a new diagnostic category updating vascular cognitive Impairment and vascular dementia. *J Neurol Science* 2004; 226:81–7.
73. **Loeb C, Gandolfo C.**
Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* 1983; 14:399–401.
74. **Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R.**
Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992; 42(3Pt1):473–80.
75. **Gold G and al.**
Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:82–7.

76. **Tomlinson BE, Blessed G, Roth M.**
Observations on the brains of demented old people. *J NeuroSci* 1970; 11:205–242.
77. **Mölsa PK, Paljärvi L, Rinne JO et al.**
Validity of clinical diagnosis in dementia: A prospective clinicopathological study. *J NeurolNeurosurgpsychiatry* 1985; 48:1085–1090.
78. **Zekry D et al.**
Mixed dementia epidemiology, diagnosis and treatment. *J am GeriatrSoc* 2002; 50:1431–8.
79. **Roman GC, Tatemichi TK, Ekinjuntti T.**
Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS–AIREN International Work Group. *Neurology* 1993; 43: 250–260.
80. **Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, Hermann F, et al.**
Degenerative and vascular lesions of the brain have synergetic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol* 2002; 103: 481–7.
81. **De la Torre JC.**
Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 977:196–215.
82. **Commission de Transparence de l'HAS. Médicaments anti-Alzheimer. Août 2007.**
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gestions_reponses_alzheimer consulté le 5 novembre 2012.
83. **UMMINGS J.L.**
Alzheimer's disease, Drug Therapy. *N. Engl. J. Med.* 351, 56–67 (2004)
84. **EMILIEN G., BEYREUTHER K., MASTERS C., MALOTEAUX J.M.**
Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease *Archives of Neurology* 57, 454–459 (2000)
85. **EMILIEN G., DURLACH C., MINAKERK.L., WINBLAD B., GAUTHIER S., MALOTEAUX J.M.**
Alzheimer disease ; Neuropsychology and Pharmacology. Birkhauser, Basel Boston Berlin, 2004, 312 pages
86. **EMILIEN G., DURLACH C., ANTONIADIS E., VAN DER LINDEN M., MALOTEAUX J.M.**
Memory. Neuropsychological, imaging and psychopharmacological perspectives. Psychology Press, Hove and New-York, 2004, 415 pages

87. **AUTHIER S.**
Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease (second edition revised).
Dunitz, London 2010, 386 pages
88. **Birks, J. and R. J. Harvey (2006).**
"Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease." Cochrane Database Syst Rev(1):
CD001190.
89. **Birks, J., J. Grimley Evans, et al. (2000).**
"Rivastigmine for Alzheimer's disease." Cochrane Database Syst Rev(4): CD001191
90. **Winblad, B., J. Cummings, et al. (2007).**
"A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal
patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule." Int J Geriatr Psychiatry
22(5): 456-67.
91. **Tariot, P. N., P. R. Solomon, et al. (2000).**
"A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The
Galantamine USA-10 Study Group." Neurology 54 (12): 2269-76.
92. **Raskind, M. A., E. R. Peskind, et al. (2004).**
"The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term
extension trial." Arch Neurol 61(2): 252-6.
93. **Areosa, S. A., F. Sherriff, et al.**
"Memantine for dementia." Cochrane Database Syst Rev(3) (2005): CD003154.
94. **Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L.**
Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,
Issue 1. Art. No.: CD008900. DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2
95. **Steven T. DeKosky, MD; Jeff D. Williamson, MD, MHS; Annette L. Fitzpatrick, PhD; Richard
A. Kronmal, PhD; Diane G. Ives, MPH; Judith A. Saxton, MD; Oscar L. Lopez, MD; Gregory
Burke, MD; Michelle C. Carlson, PhD; Linda P. Fried, MD, MPH; Lewis H. Kuller, MD, DrPH;
John A. Robbins, MD, MHS; Russell P. Tracy, PhD; Nancy F. Woolard; Leslie Dunn, MPH;
Beth E. Snitz, PhD; Richard L. Nahin, PhD, MPH; Curt D. Furberg, MD, PhD;**
for the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. *Ginkgo biloba* for
Prevention of Dementia A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;300(19):2253-2262.
doi:10.1001/jama.2008.683.

96. **Darkkoui A.**
La neurosyphilis : Aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs. Thèse méd. Casablanca 1995, N°253.
97. Bakker TJ, Duivenvoorden HJ, Van Der Lee J, et al.
Integrative psychotherapeutic nursing home program to reduce multiple psychiatric symptoms of cognitively impaired patients and caregiver burden: randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:507–520.
98. **Vernooij-Dassen M, Draskovic I, McCleery J, Downs M**
Cognitive reframing for carers of people with dementia (Review); Database Syst Rev, 2011 – [The Cochrane Library](#) Wiley Online Library, reviewed on November 2012.
99. **Dewey ME, Saz P.**
Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 751–761.
100. **Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, de Castro I, Bahia VS, Anghinah R, Caixeta LF, Radanovic M, Charchat-Fichman H, Porto CS, Teresa Carthery M, Hartmann AP, Huang N, Smid J, Lima EP, Takahashi DY, Takada LT.**
Mortality from dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 247–253.
101. **Perkins AJ, Hui SL, Ogunniyi A, Gureje O, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gao S, Hall KS, Musick BS, Hendrie HC.**
Risk of mortality for dementia in a developing country: the Yoruba in Nigeria. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 566–573.
102. **Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, Jotheeswaran AT, Rodriguez JJ, Pichardo GR, Rodriguez MC, Salas A, Sosa AL, Williams J, Zuniga T, Prince M.**
Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet* 2009; 374: 1821–1830.
103. **Wimo A, Winblad B, Jönsson L.**
An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 81–91.
104. **Wimo A, Winblad B, Jönsson L.**
The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 98–103.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله،

بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأُعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أختاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائِيتي ،

نَفْيَةً مِمَّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 72

سنة 2014

الخرف تشخيصه ومسبباته
ضمن استشفاءات أمراض الجهاز العصبي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/07/17

من طرف

الآنسة مريم شتاتي

المزودة في 1987/05/12 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

العتة – الخرف الزهري – الخرف الوعائي – مرض الزهايمر.

اللجنة

الرئيس

السيد م.خ. شولي

أستاذ في علم وظائف الأعصاب - علم عقاير الأعصاب

المشرف

السيد ن. كساني

أستاذ في أمراض الأعصاب

السيد م. أمين

أستاذ في علم الأوبئة

السيدة ل. شابعي

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة ف. منودي

أستاذة مبرزة في الأمراض النفسية

الحكام