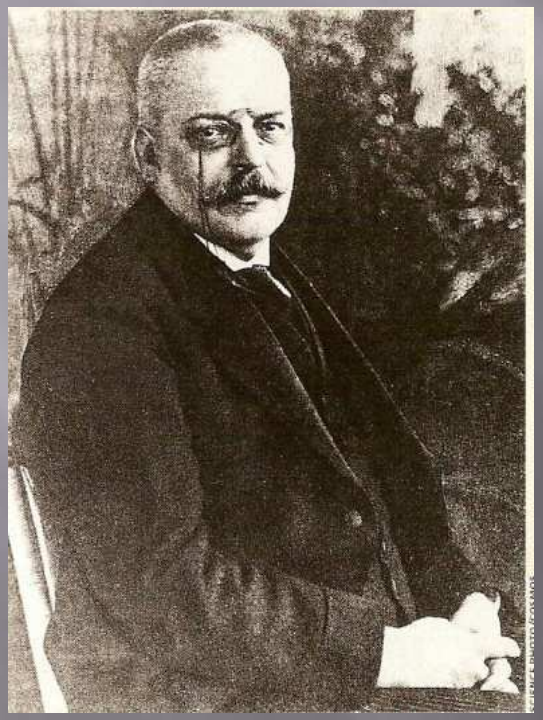
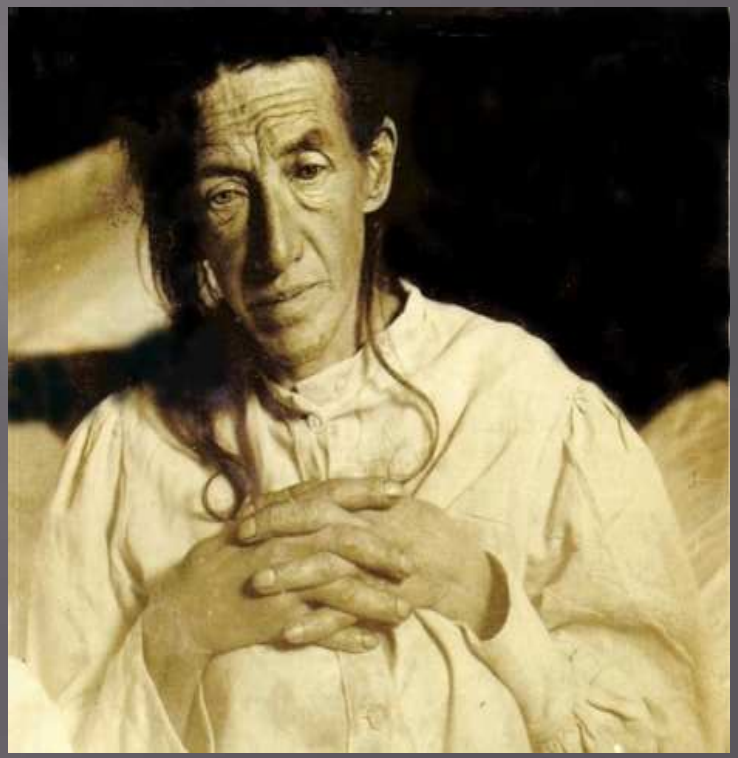
Première description de la maladie d'Alzheimer en 1907





Dr Jérôme ALLOMBERT-BLAISE

Epidémiologie (1)

- 5 % des plus de 75 ans et 20 % des sujets après 85 ans.
- On estime, en France, que plus de 850 000 personnes sont atteintes, et ce nombre devrait doubler d'ici 20 ans.
- À ce jour, il y aurait 225 000 nouveaux cas diagnostiqués par an.

Epidémiologie (2)

- La plus fréquente des démences de la seconde partie de la vie.
- Évolue sur de nombreuses années:

- phase pré-clinique (10 à 20 ans)
- phase avec trouble cognitif léger dit aMCI (*amnesic mild cognitive impairment)*
- phase démentielle (stade léger, modéré et sévère)

- Retard diagnostique d'au moins 5 ans:
  - Anosognosie
  - MA = maladie du grand âge (attitude fataliste)
  - Manque de crédibilité des traitements
  - Manque de formation des soignants
  - Manque d'intérêt des médecins

Facteurs de risques
Facteurs protecteurs

De nombreux facteurs de risque ont été étudiés, mais leur mise en évidence est assez délicate et leur implication reste, pour la plupart d'entre eux, encore incertaine

Facteurs de risques

- **L'âge (certain)**
  unique facteur de risque incontestable aujourd'hui

- **HTA (probable)**

- **L'hérédité (probable)**
  Cette maladie n'est qu'exceptionnellement génétique (< 1-2 % des cas), cette forme familiale n'atteignant que des sujets jeunes (< 55-60 ans).

- **Le sexe (peu probable)**
  Il existe une prépondérance féminine (2 pour 1) qui croît avec l'âge. L'espérance de vie étant plus grande pour les femmes que pour les hommes, ce facteur de risque lié au sexe a été remis en question. Néanmoins, certaines études démontrent que même après pondération par cet effet de longévité, une tendance à la prédominance féminine subsisterait.

Facteurs protecteurs

- **Le niveau culturel**

  Création d'une "réserve cognitive". Plus un enfant est stimulé, plus il créera une réserve importante de connexions. Plus tard, cette "réserve" permettra de retarder l'apparition des symptômes.

- **La consommation d'alcool**

  Probable effets positifs sur les maladies vasculaires et le fonctionnement cognitif.

- **Le traitement hormonal substitutif (THS)**

  Nombreuses controverses. Les premières études réalisées avaient montré une diminution du risque de MA. Mais des études plus récentes ont suggéré le contraire : le risque de démence serait augmenté chez ces femmes dès la première année de traitement.

- **Les autres facteurs**

  D'autres facteurs (antioxydants, extraits de Gingko biloba, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont été étudiés, mais leur effet est encore incertain, voire peu probable.

Les lésions cérébrales

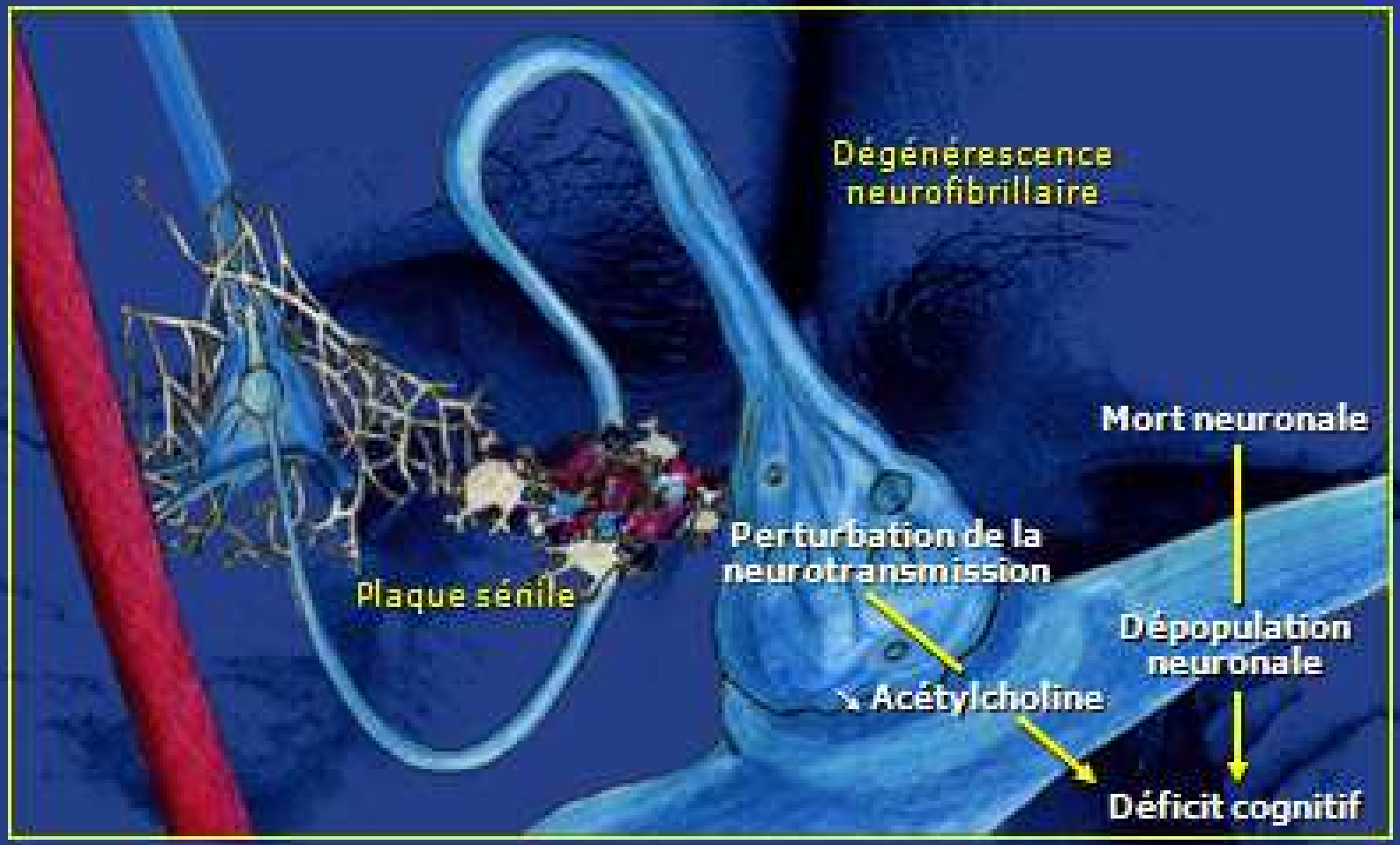
- Deux acteurs principaux de la cascade biologique:

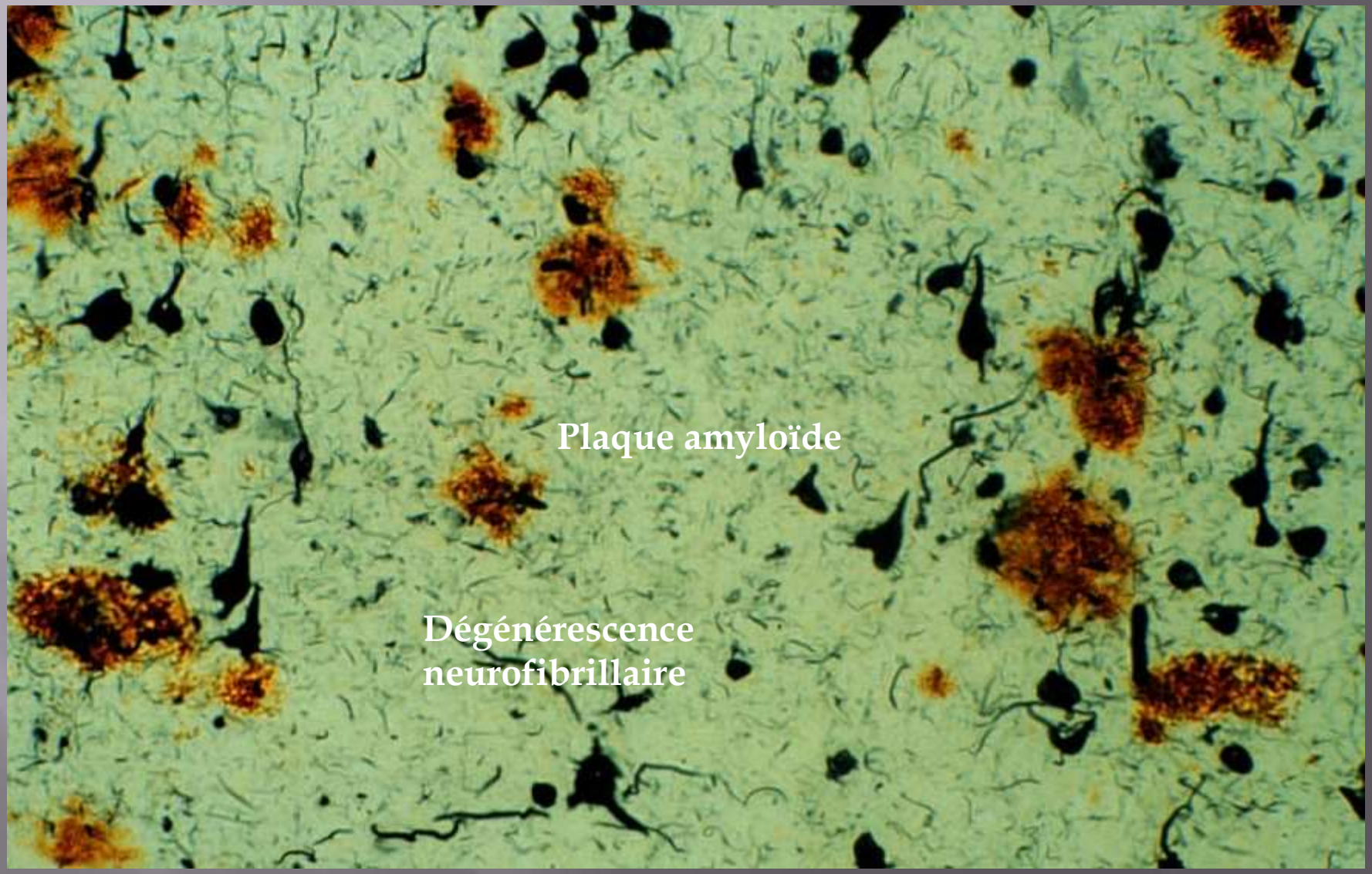
- Production excessive du ***peptide β-amyloïde*** qui vient s'agréger pour former des plaques séniles dans le cortex cérébral

- Phosphorylation anormale de ***protéines tau*** impliquées dans le transport axonal à l'origine des dégénérescences neuro-fibrillaires.

- L'acétylcholine est le neurotransmetteur le plus diminué dans la MA

La plaque sénile et la dégénérescence de cellules



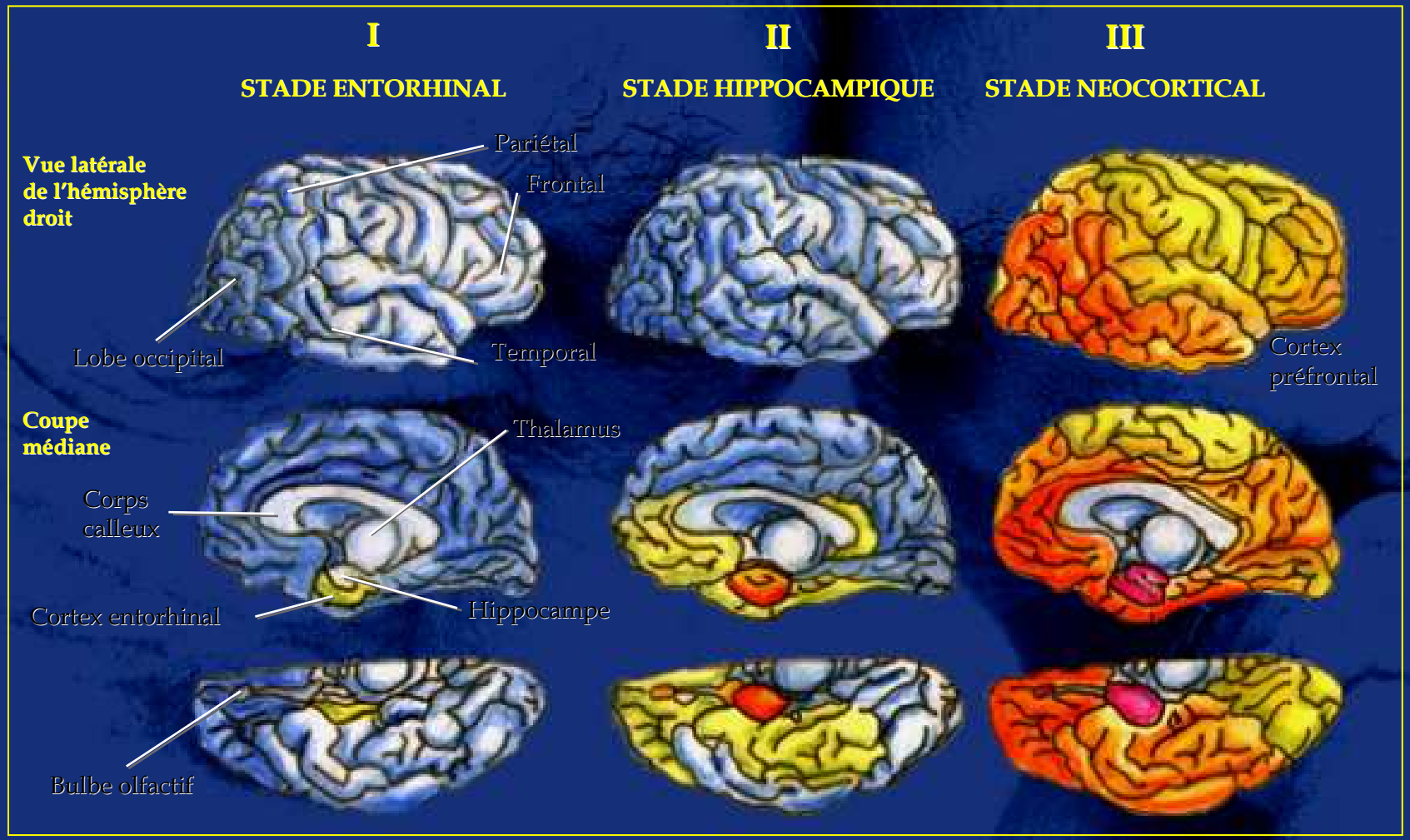

Plaque amyloïde
Dégénérescence
neurofibrillaire

Evolution naturelle de la maladie

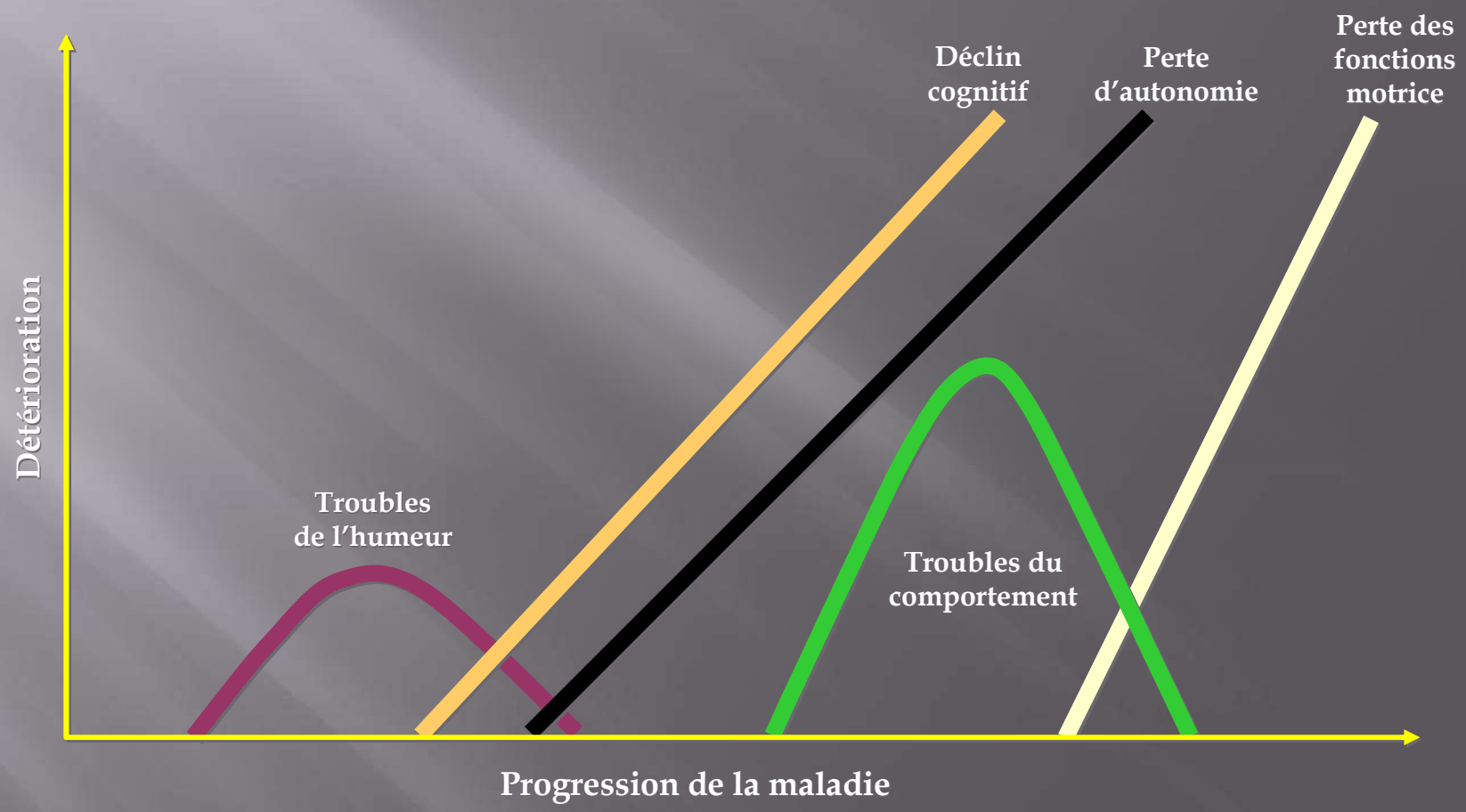
- Lésions débutent dans les régions internes du lobe temporal, en particulier dans le cortex entorhinal et l'hippocampe, régions impliquées dans les phénomènes de mémoire et de stockage à long terme.

La progression de la maladie dans le cerveau

Explique la progression des signes cliniques



Progression de la maladie



La maladie et son diagnostic

Phase pré clinique

Phase pré démentielle

La plainte de mémoire

Démence d'Alzheimer

Le handicap

légère

modérée

sévère

Dépistage des sujets à risque de développer la maladie avant tout signe

Domaine de la recherche

Diagnostic précoce de la maladie

Diagnostic des sujets à risque d'évoluer vers la démence

Diagnostic précoce de la démence

Circonstances de diagnostic

- Plainte mnésique
- Trouble mnésique
- Dépendance pour les activités basiques ou instrumentales de la vie quotidienne
- Trouble comportemental
- Syndrome confusionnel
- Symptôme psychotique: hallucinations, délire

Critères DSM-IV

- Apparition de déficits cognitifs multiples:
  - Mémoires: encodage, évocation
  - Une autre fonction cognitive au moins : aphasie (anomie, fluence), apraxie (visuoconstructive, réflexive), agnosie (visuelle), executive
- Altération du fonctionnement social ou occupationnel (professionnel)
- Début progressif, déclin continu
- Pas d'autre cause organique, pas de syndrome confusionnel, pas de trouble affectif majeur

Pièges diagnostiques (1)

- Drogues et toxiques: psychotropes, antipark, anticho…
- Emotional disorders: dépression, psychose
- Métabolisme (endocrinopathie): dysthyroidie, hypercorticisme
- Entendre et voir: hypoacousie, cécité
- Nutrition: carence en folates et B12
- Tumeurs, traumatismes cérébraux: HSD, HPN
- Infections: syphilis tertiaire, encéphalite (prions), HIV, méningite BK
- Athérosclérose compliquée: sténose serrée bicarotidienne, insuffisance cardiaque congestive

Pièges diagnostiques (2)

Le Mini Mental State

- Pas un outil d'évaluation diagnostique et ne doit pas être utilisé seul pour porter un diagnostic de démence.

- Évaluation rapide de l'atteinte cognitive

- préservation jusqu'à différent stade de démence
- seuil pathologique en fonction âge, sexe et NSC

Consultation initiale (1)

- Antécédents personnels et familiaux.
- traitements anciens et récents (iatrogénie).

- Repérage :
  - des facteurs de risques
  - pathologies pouvant interférer
  - pathologies ou traitements à prendre / Ach

Consultation initiale (2)

- Il est important d'avoir un informant pour compléter et authentifier les éléments de l'interrogatoire du patient qui peut être anosognosique et minimiser ses troubles.
- Questionnaire à l'attention des familles

AVQ, mémoire, fonctions instrumentales et comportements

- IADL dépistage (Score 0 à 4)

  - Utilisation du téléphone
  - Des transports en commun
  - Gestion prise de médicaments
  - Gestion du budget et des courses

Prédictif de l'évolution vers la démence

Consultation initiale(3)

- L'histoire naturelle de la maladie est un élément clé du diagnostic.
- La rapidité d'installation et la progression des symptômes sont informatives.
- Évaluation psychométrique de débrouillage.
- Examen somatique (neurologique++)
- A l'issue :

  - Bilan biologique
  - Tests neuropsychologiques
  - Neuro-imagerie

Profil cognitif " typique " de maladie d'Alzheimer

- Troubles de la mémoire touchant tous les processus : encodage et stockage.
  Le faible bénéfice de l'indiçage pour le rappel des information, et surtout la perte d'oubli en rappel différé sont très évocateurs.
- Troubles des fonctions exécutives, peu spécifiques
- Troubles lexico-sémantiques : manques du mot, paraphasies
- Troubles des fonctions visuo-spatiales : désorientation spatiale, apraxie visuo-constructive
- Troubles praxiques gestuels
- Troubles gnosiques avec précocement une prosopagnosie pour les visages peu familiers

Consultation de synthèse

- Bilan des éléments complémentaires
- +/- annonce diagnostic
- plan personnalisé de soin, filière démence

Le diagnostic ne se conçoit que dans le cadre d'un plan de soins et d'aides, qui comprend en fonction du stade de la maladie :

· une prise en charge thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse ;

· une prise en charge médico-socio-psychologique coordonnée du patient et de son entourage ;

· d'éventuelles mesures juridiques.

Ce plan de soins et d'aides sera suivi et réévalué régulièrement

Annonce du diagnostic (HAS 2008)

- « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé » (Loi du 4 mars 2002, article L 1111.2 du CSP).
- Le médecin qui a établi le diagnostic est responsable de son annonce.
- Effectuée en plusieurs étapes selon la réceptivité de la personne. Après accord, le diagnostic est communiqué à sa famille ou à la personne de son choix.
- Nécessité d'un travail préalable avec le médecin traitant et la famille.
- A un stade tardif :

  - intérêt car il permet d'adapter la prise en charge.

  - soulage les proches en leur permettant de mettre des mots sur leur expérience passée et présente.

Annonce du diagnostic

- « droit de savoir » et « droit de ne pas savoir »
- Bénéfice de la connaissance du diagnostic /risques de l'annonce
- On ignore encore quelles sont les informations que les patients eux-mêmes estiment être les plus importantes
- Il paraît nécessaire de parler de l'avenir, à la fois pour tempérer les images terrifiantes générées par le signifiant « Alzheimer » et pour permettre aux patients de se projeter de manière réaliste dans le futur.

Questions ethiques

- quel niveau de risque peut-on laisser courir à des personnes vulnérables ?
- Jusqu'à quel point est-il légitime que les proches sacrifient leur propre qualité de vie pour venir en aide à la personne malade ?
- Jusqu'à quand y a-t-il un sens à parler de consentement éclairé ?
- Comment « proportionnaliser » les mesures de protection aux incapacités (variables) des patients ?
- Comment parler et agir au nom de quelqu'un qui n'exprime plus de préférences explicites ?

Les approches non médicamenteuses

- La stimulation des fonctions supérieures: rééducation orthophonique, psychomotrice et ergothérapie

- Le soutien psychologique:

- au patient au début de la maladie

- aux aidants+++(familial ou professionnel)

- L'hôpital de jour de réadaptation (stimulation des fonctions cognitives, travail sur l'autonomie)

- l'accueil de jour (stimulation relationnelle)

Les traitements actuels traitements symptomatiques

- anticholinestérasiques IAChE

Aucune donnée clinique ne permet de hiérarchiser les médicaments anticholinestérasiques entre eux.

- modulateur des récepteurs NMDA

Moins d'un tiers des 860000 sujets atteints serait traité en France.

Intérêts du traitement (1)

- Bénéfice cognitif : *gain de 6 mois*
- Comportemental:
  apathie, idées délirantes, agitation
- Consommation de psychotropes
- Activités de la vie quotidienne
- Fardeau des aidants
- Retardent l'entrée en institution *(2 ans)*
- Bénéfice médico-économique
  -30% dépenses d'hospitalisation et médicamenteuses

Intérêts du traitement (2)

Données de la commission de transparence (HAS, Septembre 2007).

Les anticholinergiques sont indiquées dans toutes les formes de Maladie d'Alzheimer à l'exception des formes sévères et la mémantine dans les formes modérées et modérément sévères.

L'argument principal n'est d'ailleurs pas leur efficacité pharmacologique mais le fait qu'ils permettent de structurer un accompagnement.

Consultation de suivi

- Suivi évolution (+/- test neuropsy)
- Surveillance tolérance et acceptation
- Evaluation gériatrique
  - état nutritionnel
  - contrôle des FRCV
  - évaluation de l'autonomie (APA)
- Evaluation du fardeau de l'aidant
- Projet de vie

Perspectives d'avenir (bio marqueurs et traitement)

La connaissance de la physiopathologie a permis l'identification de biomarqueurs spécifiques (pour l'instant dans le LCR).

- Diminution du peptide A-β
- Augmentation de la concentration des protéines tau ou phospho-tau.

Taux de spécificité qui avoisine les 90 %

Nouvelle approche diagnostique

Jusque là, le diagnostic de la maladie reposait sur une démarche en deux étapes:

La première étape consistait dans l'identification du syndrome démentiel (perte d'autonomie)

La seconde étape consistait à éliminer toute autre cause de syndrome démentiel

C'était donc le diagnostic d'une « démence de type Alzheimer » que l'on réalisait par élimination de toute autre cause de démence.

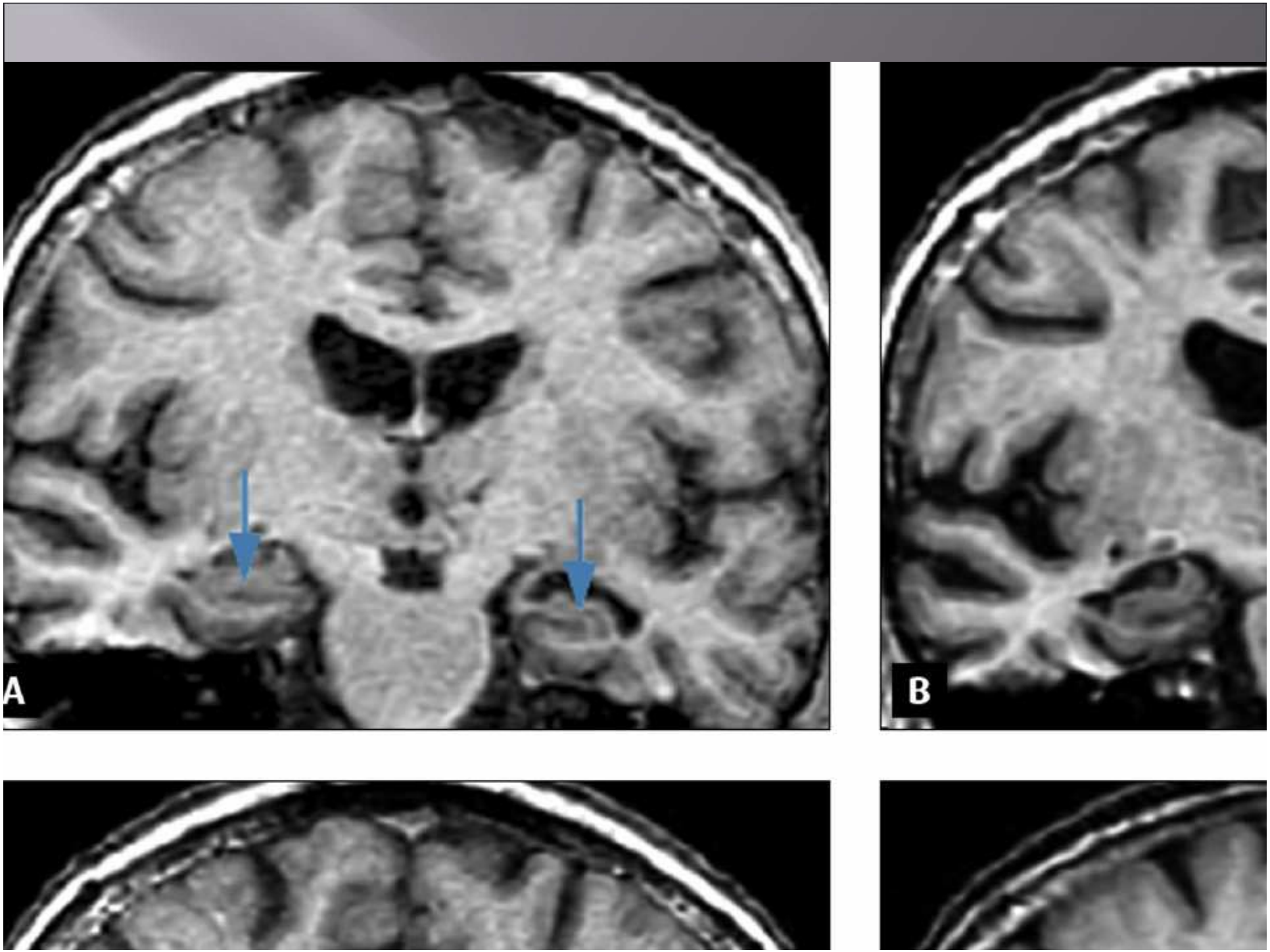
Tendance actuelle

la MA peut être identifiée par des critères positifs (avant le stade de démence)

Mise en évidence d'un **syndrome amnésique de type hippocampique** en recourant à des tests (RL-RI/16 Grober et Buschke).

associé à l'un des trois éléments suivants :

- soit une **atrophie des structures** temporales internes et en particulier de l'hippocampe en utilisant l'IRM, non plus pour exclure d'autres causes, mais pour rechercher des arguments en faveur de la maladie d'Alzheimer
- soit une modification précoce des **biomarqueurs spécifiques dans le LCR** voire peut-être dans l'avenir dans le sang
- soit un **profil d'hypoperfusion** en TEMP ou en TEP (tomographie par émission de positons au glucose ou avec traceur fixant l'amyloïde)


A
B

Nouvelles imageries

Tomographie à émission monophotonique (TEMP ou SPECT en anglais) de perfusion est utilisée dans les formes cliniquement atypiques. Dans la maladie d'Alzheimer, elle montre une hypoperfusion temporopariétale . Ces anomalies s'étendent avec l'évolution de la maladie. La TEMP est donc un marqueur topographique et la localisation des anomalies de perfusion contribue à distinguer les démences dégénératives

Tomographie à émission positrons

au 18F-2-fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) permet une mesure de la consommation régionale de glucose. La consommation de glucose est un reflet du métabolisme neuronal. Comme la TEMP, la TEP est utilisée dans les formes cliniquement atypiques . Dans la maladie d'Alzheimer, une réduction du métabolisme est détectée tôt. Elle touche les aires associatives néocorticales (cortex cingulaire postérieur, cortex temporopariétal et frontal multimodal

La TEP au FDG est un examen facile à réaliser et bien toléré chez les patients.

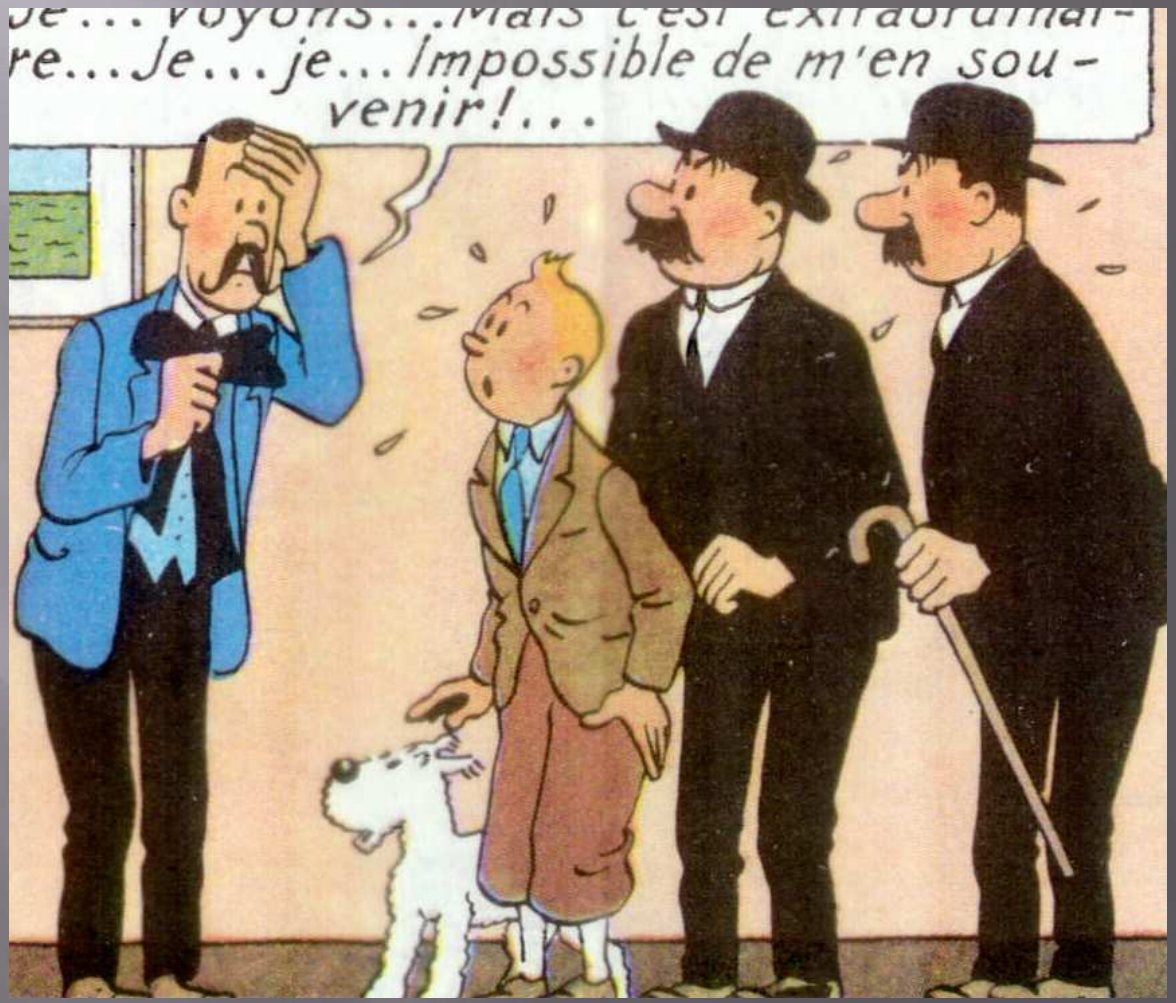
Perspectives thérapeutiques

Espoir de traitements physiopathologiques qui pourraient ralentir le processus pathologique

- essais de phase III de ligands du peptide A-, empêchant la formation de son agrégation en oligomères
- essais de phase II d'inhibiteurs de gamma-sécrétase ou d'immunothérapie active par injection intramusculaire de peptide amyloïde entraînant une réaction anticorps pouvant dégrader les plaques amyloïdes cérébrales.

PLAN ALZHEIMER

Quatre axes principaux:

- améliorer la prise en charge des patients au domicile
- soulager le fardeau des aidants
- proposer de nouvelles compétences, voire de nouveaux métiers (« gestionnaires de cas »)
- mettre en place de nouvelles missions comme le dispositif d'annonce.

MERCI DE VOTRE ATTENTION