

# MALADIE D'ALZHEIMER

M.C. Chekkour  
Sétif, le 21.05.2020

Maladie neurodégénérative détruit progressivement, irréversiblement toutes les fonctions Intellectuelles

Aloïs ALZHEIMER 1864-1915, description 1906. La plus fréquente des D (50-60%). 1<sup>ère</sup> cause de démence (Fr)

**Maladie d'Alzheimer ≠ Vieillissement normal**

## Épidémiologie:

- Prévalence: 1 - 5.8% (population >65y)
- **36 M** de personnes touchées dans le monde (2011). 66 M en 2030. **Problème de Santé publique**
  - 5,5 millions aux USA (Park 1/10<sup>ème</sup>)
  - Extrapolation en Algérie : 75000
- L'incidence augmente de façon dramatique.  
> 85y, 40-50 % de la population est au moins au stade de début de la MA
- La 4<sup>ème</sup> cause de mortalité dans les pays occidentaux

## GÉNÉTIQUE:

- F. Familiales < 1% - AD - < 60y - Mutations gène APP code A $\beta$  - Chr21q21.2, PS1 Chr14q24.3, PS2 Chr1q42.3 (Gènes majeurs)
- F. Sporadiques: Âge, Allèle  $\epsilon$ 4 /ApoE Chr 19q42.3 (risque si  $\epsilon$ 4 $\epsilon$ 4) (Facteur de susceptibilité)
- Neuropath similaire  $\rightarrow$  suggère dysfonctionnement physiologique similaire

## FACTEURS DE RISQUE:

Démontrés: **Âge** +++ ; Sexe ♀ ; **Facteurs génétiques** :ANTCD<sub>f</sub> D, Phénotype ApoE4 [ε4ε4]

Très probables/majeurs: Bas niveau socioculturel, pauvreté des relations sociales (Niveau de stimulation cognitive, Niveau de réserve cognitive), stress émotionnel chronique (anxiété, dépression)

Probables à évaluer:

Facteurs de risque C.Vx et métabolique

Alimentation non équilibrée

Œstrogènes et AINS au long cours, Trauma

## PHYSIOPATHOLOGIE:

- Dysfonctionnement du carrefour du métabolisme de l'APP
- Vulnérabilité naturelle région Hippocampique à DNF
- Amplification, Extension/DNF à toutes les régions cérébrales, même noyaux s/c
- 1ers signes: Atteinte neuronale > seuil plasticité débordée

## LÉSIONS CÉRÉBRALES:

- **Plaques Amyloïdes:** Amyloïdogénèse  $A\beta$ , dépôts extra $\mathcal{C}$  sous forme non tronquée et dans les Vx (Angiopathie Amyloïde). PA entouré de neurites en DNF= Plaques séniles ou neuritiques
  - **DNF:** Agrégation intra neuronale de filaments très caractéristiques: PHF insolubles, faites de Pr- Tau path, aNlmt  $\oplus$  (Taupathie). Rôle Tau: stabiliser, assembler des  $\mu$ tubules du cytosquelette  $\rightarrow$  transport intraneuronale des vésicules
- + Modifications macroscopiques (Atrophie, Dilatation Ventriculaire) microscopiques (perte neurones,  $R^*(\mu)$ gliale, altérations Vx)

- Relation limitée entre la distribution des PA et les symptômes cliniques. A l'inverse, la cinétique d'apparition des DNF est très bien **corrélée** à l'évolution des troubles psycho-comportementaux ce qui tend à montrer une implication importante des **DNF** dans la **progression** de la maladie



## Atteinte du système de Neurotransmetteurs:

Système **Ach** (↘Choline-acétyl-transférase  
Hippocampique surtout, déficit puis  
dégénérescence Cholinergique) → Glu,  
Monoaminergique (Nor, Sero...), GABA...

D'abord population vulnérables (cortex  
Entorrhinal, Hippocampe, Amygdale, nyx  
basal Meynert → extension au néocortex  
associatif

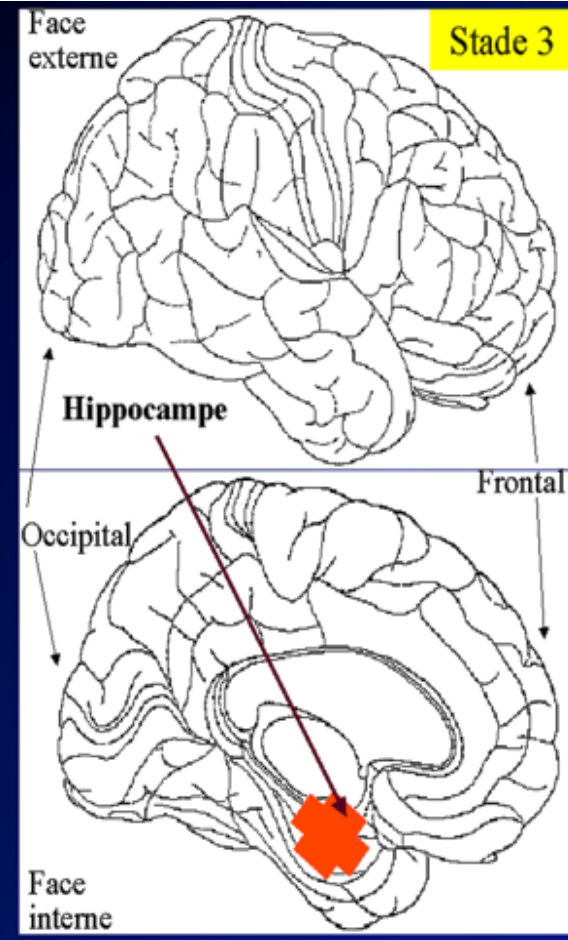
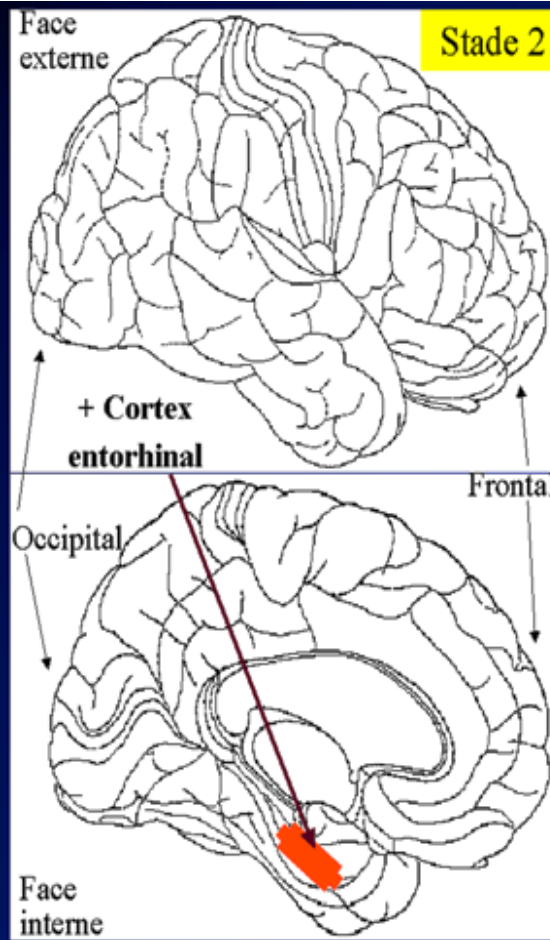
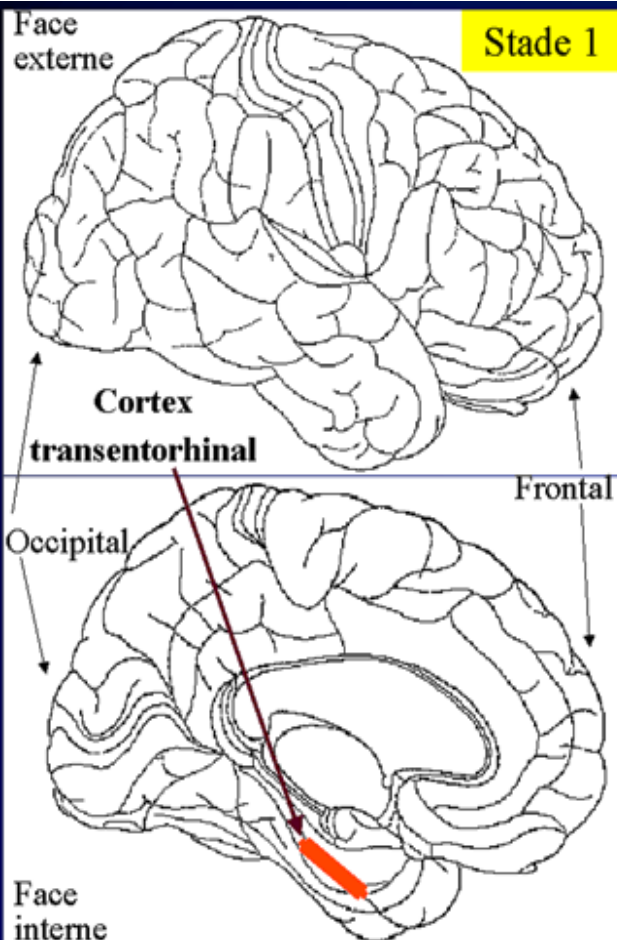
# Chemin de la DNF

**stade 0 : Pas de DNF**

**stade 1 : Région T.Entorhinale**

**stade 2 : Cortex Entorhinal** **stade 3 : Hippocampe.**

**⇒ vieillissement normal**

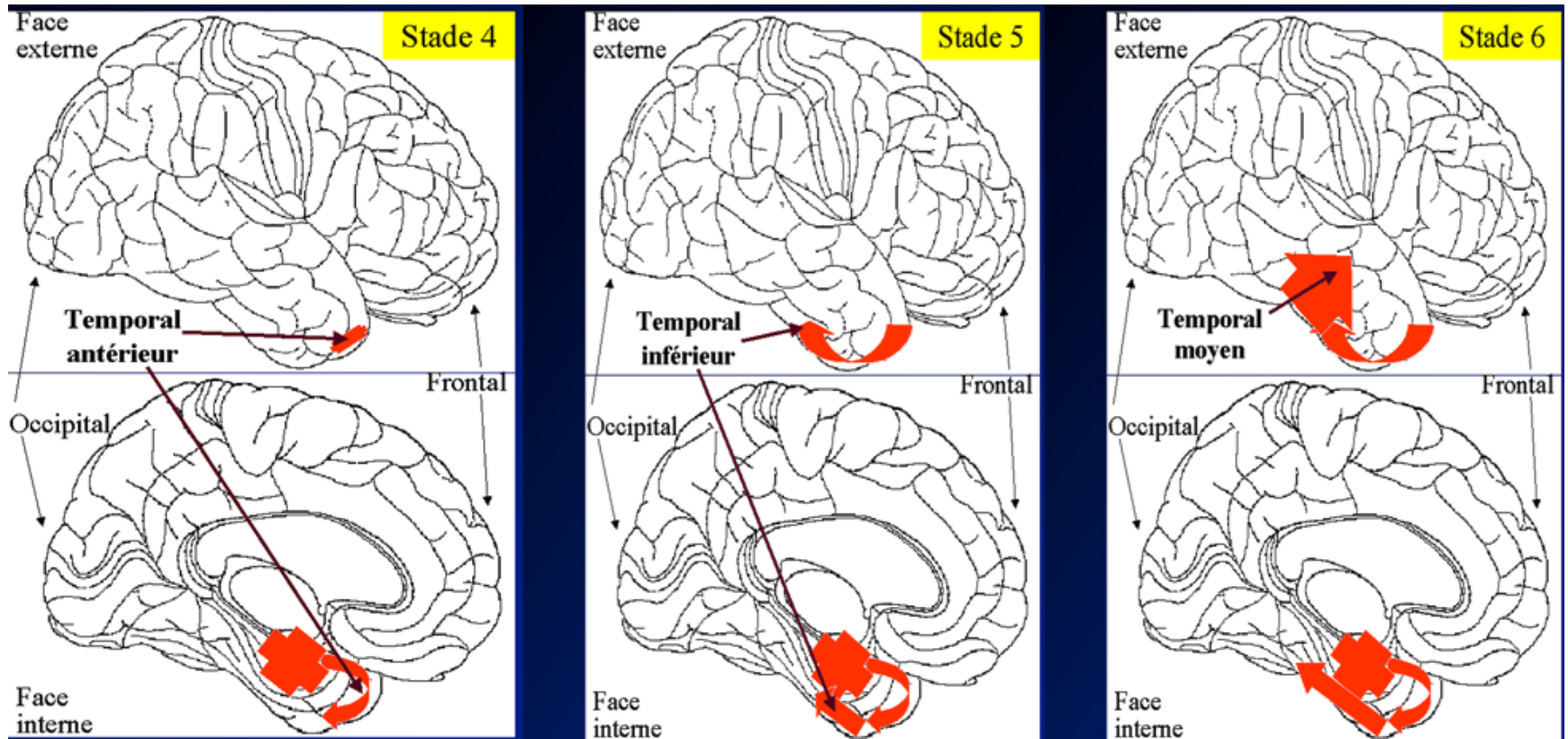


stade 4 : Cortex temporal antérieur

stade 5 : Cortex temporal inférieur

stade 6 : Cortex temporal moyen

⇒ Trouble Mémoire + Trouble Comportement

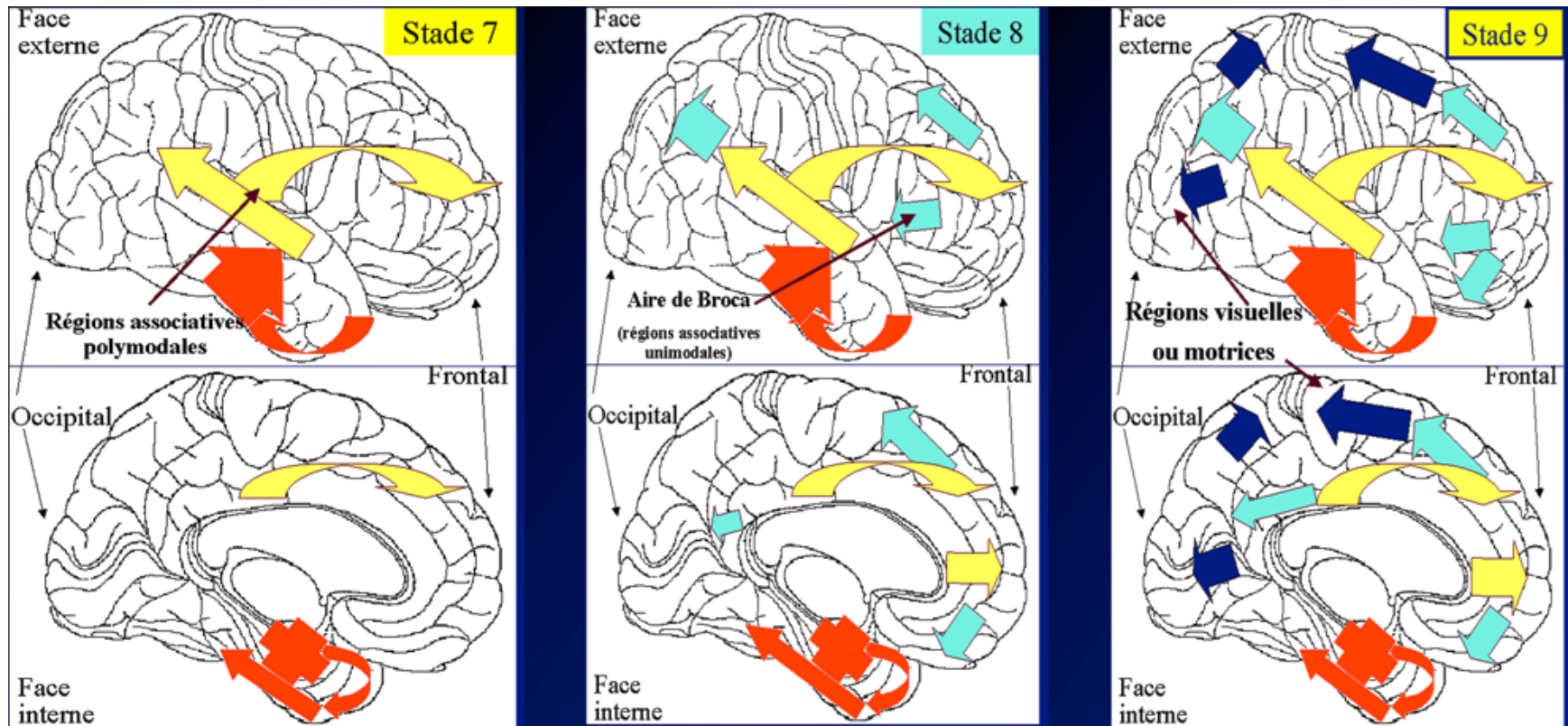


stade 9 , Régions corticales primaires, visuelle et/ou motrice

⇒ AAA- Σ.dysexécutif

Stade 10: la DNF diffuse, y compris dans les noyaux gris centraux.

⇒ Trble neuro tardifs



# DIAGNOSTIC D'ELIMINATION

- ❑ Approche diagnostique
- ❑ Sémiologie
  - ❑ Neuro-  $\psi$  : Tests Neuro- $\psi$  (dépistage démence, non Alzheimer)
  - ❑ Neurologique
- ❑ Para-clinique

# TESTS NEURO-Ψ

## **Echelles de dépistage des déficits cognitifs**

→ MMS

→ Épreuve des 5 mots de Dubois

→ Test de l'horloge ...

## Sémio Neuro-ψcho

- d'une D corticale  $\approx$  topographie et sévérité des lésions.
- Trouble mémoire (Immédiate  $\approx$  vigilance: longtemps conservée; mémoire  $\tilde{\omega}$  et long terme très déficitaires et précocement altérées. **L'amnésie est antérograde** (type hippocampique))
- $\Sigma AAA$
- Fonctions exécutives
- Troubles  $\psi$ -comportementaux (dépression, comportement, Hallucinations et idées délirantes)

## Semio Neuro

- Apraxie marche – Extra- $\Delta$  - Myoclonies  $\alpha$  Epi – déficit sensoriel –  $\Sigma\Delta$ - Cérébelleux



## Para-Clinique

- ❑ Bilan Bio: Rénal, Hépatique, Lipidique,  $\text{P}^-$ - $\text{C}^+$ , Fer sérique & Ferritine,  $\text{H}_2\text{O}-\text{e}^-$ , Glucidique, NFS, VGM, B9B12, TPHA, VDRL, HIV,  $\pm$ Lyme,  $\pm$ PL. Bilan Thyroïdien (TSH, FT4) et Surrénalien
- ❑ TDM, IRM: Exclusion des autres D, causes curables (Hématome, Tmrs...). Atrophie corticale non spécifique  $_{\text{TDM}}$ , leucoaraïose
- ❑ TEMP (SPECT), TEP:  $\dot{S}$  et sp à optimiser



**DIAGNOSTIC**  
DIAGNOSTIC

CRITÈRES DSM IV	EVALUATION
1. Trouble de la mémoire	1. Rappel d'une liste de mots
2. Atteinte d'une autre fonction cognitive	2. Fluence, dénomination, praxies
3. Difficulté dans les activités de la vie quotidienne	3. Activités de la vie quotidienne
4. Absence de dépression	4. Evaluation de l'état thymique

**DIAGNOSTIC** encore au stade de démence

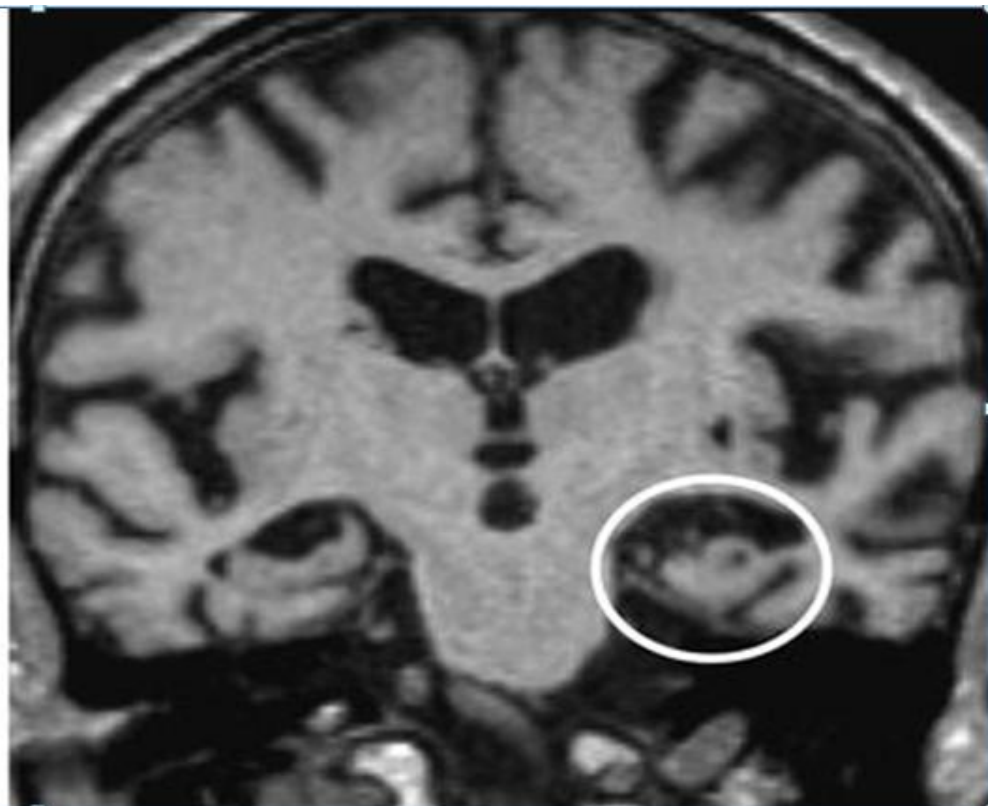
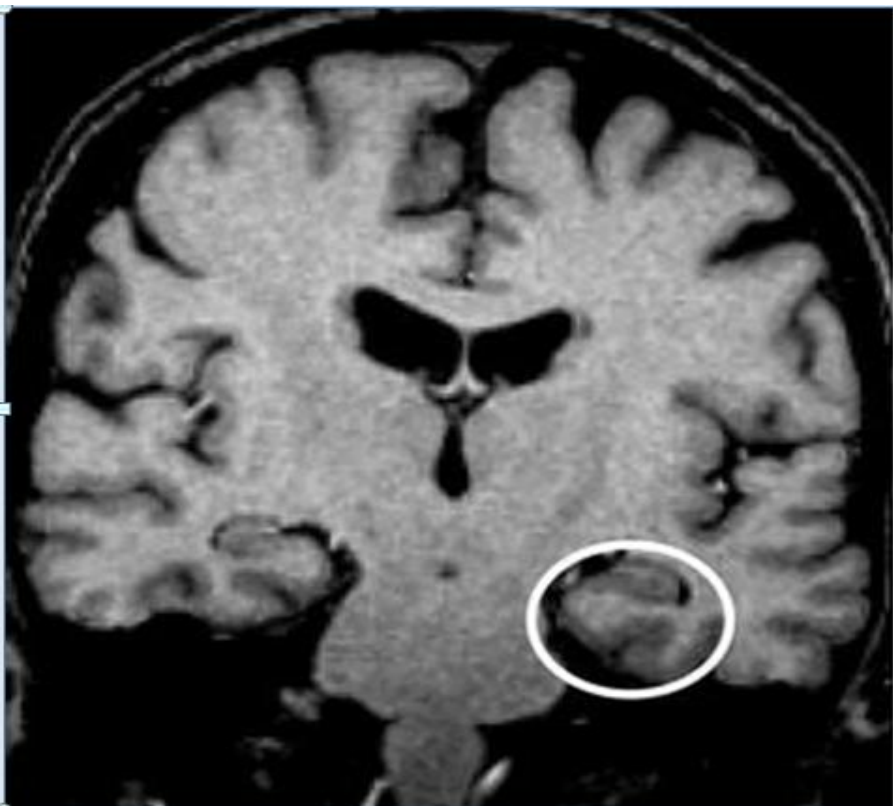
**BIOMARQUEURS**

## □ LCR

- Peptide Amyloïde  $A\beta_{1-42}$  soluble  
↓, Pr-Tau ↑
- ↗  **$A\beta_{1-42}/1-40$**
- Ratio  $\text{pTau}/A\beta_{1-42}$
- Modif. isoF.APP<sub>plaquettaire</sub>

## □ Imagerie

- IRM Anatomique: atrophie MTL (Hipp, entorhinale), Régions cérébrales postérieures
- Diffusion: dégénérescence axonale/SB
- **Imagerie nucléaire**
  - Fonctionnelle : Rxtraceurs
    - **Hypométabolisme** glucidique cérébral PET (18F-**FDG**. Sensibilité >90%, spécificité > 70%
    - **Hypoperfusion** 99mTc-HMPAO (débit sanguin cérébral)
  - Moléculaire
    - Rxtraceurs
      - » **PA** : En TEMP (125I-IMPY). En TEP: **PIB**
      - » **DNF (ligand Pr-Tau)**
      - » Vecteur peptidique C6, C3 (F.C. formules confidentielles)
    - Imagerie neurotransmission cholinergique: ligands de Ach<sub>ase</sub>, R.Ach, transporteurs Ach
    - Imagerie Inflammation: ligands de cellules gliales activées



**Atrophy in Alzheimer's disease**

<b>Prodromal AD</b>	<b>15%</b>
<b>Mild dementia</b>	<b>25%</b>
<b>Moderate dementia</b>	<b>40%</b>

## □ Cognitif

1. 1<sup>er</sup> stade Transentorhinal = S/Hippo:  
DNF+précoce. Dysfct système MTL Ant  
**M. Sémantique**
2. Tardivement: Stade Limbique  
MTL Ant & Post.  
M. Sémantique & **Episodique**

**PRISE EN CHARGE**  
PRISE EN CHARGE



Antidépresseurs d'épreuve (en cas de doute)

## Traitement Médicamenteux

- Anticholinesthérasiques: F. légères- modérées.  
Donepezil (Aricept®) cp 5, 10mg; Patch trans-dermique  
Rivastigmine (Exelon®) SB 3 mg/ml; gél. 1.5, 3, 4.5, 6 mgPatch  
Galantamine (Reminyl®)
- Antagonistes des R-NMDA: forme modérée à sévère. N.Methyl.D.Aspartate du Glutamate:  
Mémantine (Ebixa®) Cp pellic 5/pression SB, 10, 20 mg; Alzhantine® cp pellic sec 5, 10mg) ('Amantadine)
- Agonistes Muscariniques: Stim R M1 post-synap:  
Xanoméline, Milameline, SB202026

- Médicaments symptomatiques non spécifiques:  
Ψotrope (Neuroleptiques le – d'effets extra- $\Delta$ , Anti cholinergiques à proscrire)

# Perspectives thérapeutiques

- Voie Amyloïde: Production, Agrégation et l'immunothérapie A- $\beta$
- Pr Tau et les DNF
- Oxydatifs, Processus Inflammatoires, Vx protection, NGF
- Thérapie Génique:  
APP, PS, ApoE  
Codage molécules protectrices (trophiques, anti-apoptotiques, anti-oxydantes, anti-inflammatoires...).

## Traitement non médicamenteux

Stimulation cognitive peut être efficace au stades de début

Aménagement de l'environnement; aide à l'entourage et la personne; PEC médico-sociale; lutte contre maltraitance, dénutrition; protection des biens... PEC globale

- Prise en charge est multidisciplinaire (intervention cognitive, médication, encadrement psychosocial, soutien familial...)
- Structures adaptées /Centres de jour...