

MALADIE D' ALZHEIMER

Vendredi 2 Avril 2004

UCL

DEFINITION

- Maladie neurologique qui provoque une dégradation progressive des fonctions intellectuelles
- Décrite en 1907 par le Dr Alzheimer
- Elle n'est pas un processus normal de vieillissement du cerveau

Définition : Critères du DSM IV

- Trouble de la mémoire
- Un ou plusieurs troubles cognitifs
 - aphasie
 - apraxie
 - agnosie
 - trouble des fonctions exécutives

Critères par défaut

- Pas d'autres affections du SNC qui peuvent entraîner des troubles cognitifs
- Absence de dépression et schizophrénie
- Les symptômes ne sont pas induits par une substance
- Exclusion d'un delirium isolé d'une évolution progressive

Le Syndrome Démentiel

- Les démences sont des affections acquises
- Liées à des lésions cérébrales
- Se manifestant par des symptômes persistants
- Provoquant une atteinte des fonctions intellectuelles
- Aboutissent à une perte d'autonomie

Différents types de démences

- Maladie d' Alzheimer

la plus fréquente 60%

- Démence vasculaire 20%

facteurs de risque cardiovasculaire

symptômes neurologiques focalisés

évolution en escalier

Autres types de démence

- Démence à corps de Lewy
 - hallucinations et confusion
 - tableau parkinsonien
- Maladie de Pick (fronto-temporale)
 - troubles du comportement et du langage avant la mémoire

Autre types (suite)

- Infectieuses : HIV, Creutzfeld-Jakob, prions
- Métaboliques: Hypothyroïdie, insuffisance hépatique ou rénale, troubles ioniques
- Tumeurs
- Traumatismes: hématome sous dural
- Affections neurologiques: sclérose en plaques
- Pseudodémences: dépression sévère

Démence et intoxication chronique

- Intoxications médicamenteuses

 - benzodiazépines

 - anticholinergiques

- Ethylisme chronique

EPIDEMIOLOGIE

- Moins de 1% avant 65 ans

- 5% jusqu'à 75 ans

- 16% jusqu'à 85 ans

- 33% après 85 ans

SIGNES PRECOCES

- Oubli des faits récents
- Désorientation dans le temps
- Répétition , poser les mêmes questions
- Réduction des activités et repli sur soi

ANATOMOPATHOLOGIE

- Plaques amyloïdes contenant une protéine anormale, particulièrement dans l'hippocampe et le cortex
- Dégénérescence neuro-fibrillaire intraneuronale
- Perte neuronale entraînant une atrophie progressive

HYPOTHESE CHOLINERGIQUE

- L'acétylcholine se retrouve à un taux trop bas au niveau cérébral dans la maladie d'Alzheimer
- Le déficit cholinergique participe à l'apparition d'une diminution des fonctions cognitives
- Les inhibiteurs de la cholinestérase empêchent la dégradation de l'acétylcholine dans l'espace synaptique

FACTEURS DE RISQUE

- Age
- Sexe féminin
- Terrain génétique
- Traumatisme cranien
- Substances neurotoxiques (solvants, métaux lourds)
- Malnutrition
- facteurs psychosociaux

TERRAIN GENETIQUE

- Le gène qui code pour l'Apolipoprotéine E a 4 allèles (2,3,4)
- Rôle favorisant de l'allèle 4 :ApoE-4 du chromosome 19
- L'absence de l' allèle ApoE-4 chez la souris transgénique prévient la formation de plaques amyloïdes
- Cependant, l'ApoE-4 n'est ni suffisant ni nécessaire au développement de la maladie

FACTEURS POSSIBLES DE PROTECTION

- La stimulation intellectuelle
- Les oestrogènes : controversé
- Les AINS: à suivre
- Les statines : prévalence plus faible chez les patients sous statines

LE DIAGNOSTIC PRECOCE

- Important pour le bénéfice des médicaments anticholinergiques
- Un entourage bien conseillé et accompagné au début de l'affection influence de façon positive son évolution
- Permet d'anticiper et de prévenir (conduite en voiture)

LA MEMOIRE

- La mémoire court terme (MCT) : de travail
- La mémoire épisodique : de mon propre vécu
- La mémoire sémantique : connaissances générales
- La mémoire procédurale : les gestes à accomplir

TABLEAU CLINIQUE

- Au début : difficulté de retenir de nouvelles informations (MCT)
- Ensuite : troubles de la mémoire épisodique et plus tard sémantique

EVOLUTION DE L'AFFECTION

- Diminution des performances professionnelles
- Problèmes de langage
- Désorientation spatio-temporelle
- Perte d'initiative
- Difficultés d'effectuer des tâches usuelles
- Modification d'humeur et de personnalité
- Troubles du comportement

ET PLUS TARD

- Perte progressive de toute forme de mémorisation et autres fonctions cognitives (calcul , jugement...)
- Aggravation de la désorientation , même dans les espaces familiers
- Déficit plus important du langage et absence de compréhension

ET ENCORE PLUS TARD

- Ne reconnaît plus même ses proches
- Langage caractérisé par de l'écholalie et parfois même du mutisme
- Atteinte progressive de la motricité avec chutes , mobilité réduite et ensuite raideur avec position fléchie
- Perte totale de l'hygiène personnelle et incontinence urinaire et fécale

MISE AU PONT CLINIQUE

- Anamnèse : patient et famille
- Examen clinique
- Tests neuropsychologiques
- Biologie sanguine
- Imagerie cérébrale : CT scan

ET PARFOIS

- Imagerie morphologique fine : IRM
- Imagerie fonctionnelle : PET scan
- EEG , potentiels évoqués cognitifs
- Ponction lombaire: beta amyloide et protéine tau dans LCR
- Mise au point génétique (ApoE-4) uniquement si patient jeune et histoire familiale

LE MMSE : Mini-Mental State Examination

- Déficit léger : 20 à 30
- Déficit modéré : 10 à 19
- Déficit sévère : 0 à 10

TRAITEMENT

- Traitement spécifique à efficacité prouvée:
Inhibiteurs de la cholinestérase, Antagoniste des récepteurs NMDA
- Traitement spécifique sans preuve définitive :
Vitamine E, Sélégeline, extrait de Ginkgo biloba
- Traitement des troubles associés : SSRI ,
Neuroleptiques, Valproate

LES INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE

- Deux types d'enzymes inhibent la cholinestérase: l'Acétylcholinestérase et la Butyrylcholinestérase
- Les molécules disponibles : Donézépil
Rivastigmine(aussi inhibiteur de la butyrylcholinestérase) et Galantamine (potentialisateur du récepteur nicotinique)

I AchE

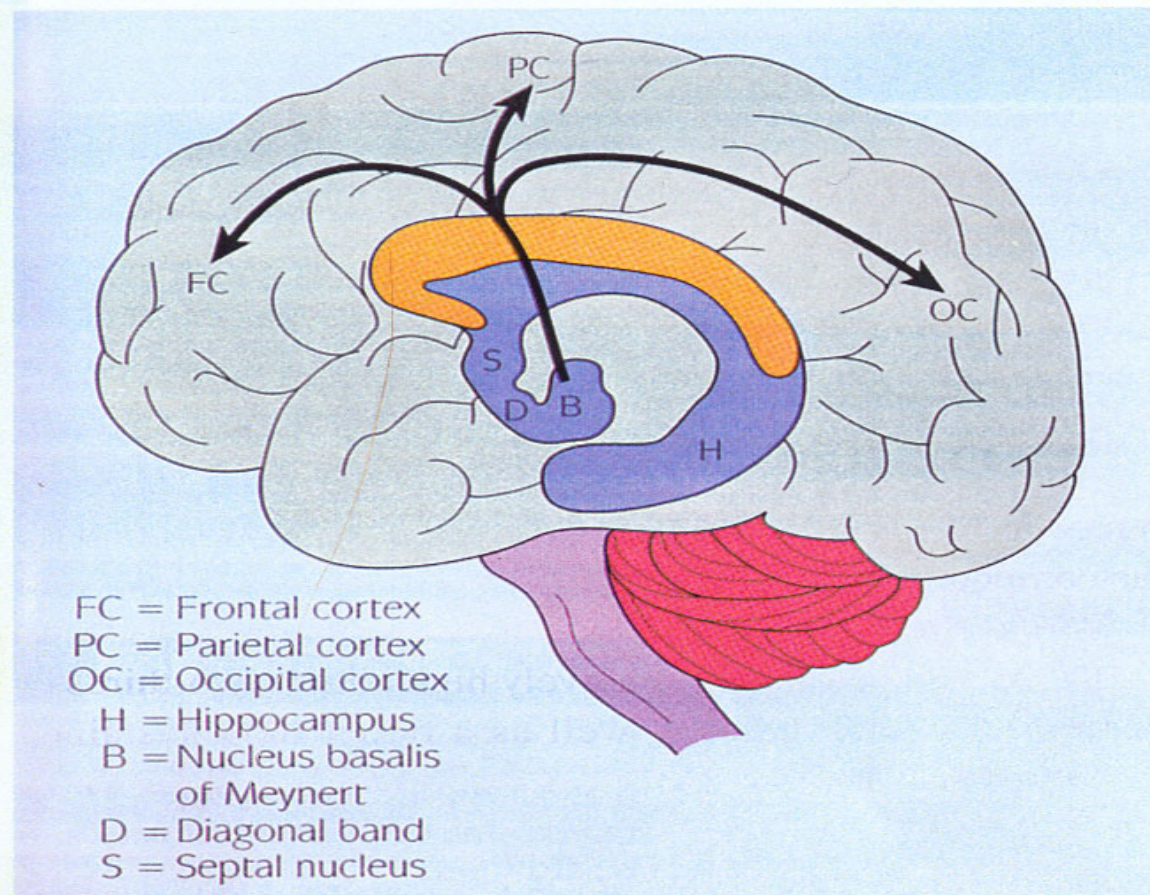


Figure 15. Cortical cholinergic systems in the brain: forebrain cholinergic nuclei and their projections in different brain areas, related to the pathology of AD.

I AchE

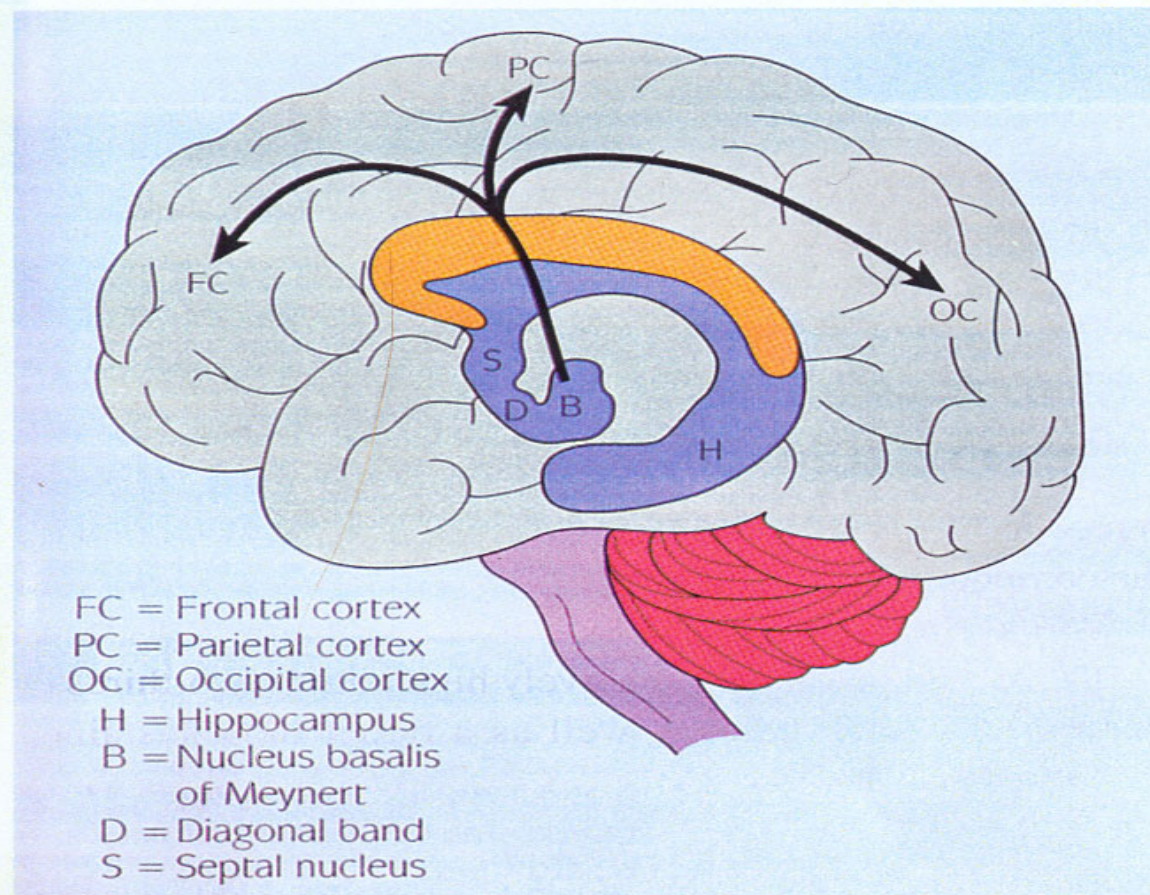


Figure 15. Cortical cholinergic systems in the brain: forebrain cholinergic nuclei and their projections in different brain areas, related to the pathology of AD.

IACH E

HOWARD FELDMAN AND MICHAEL GRUNDMAN

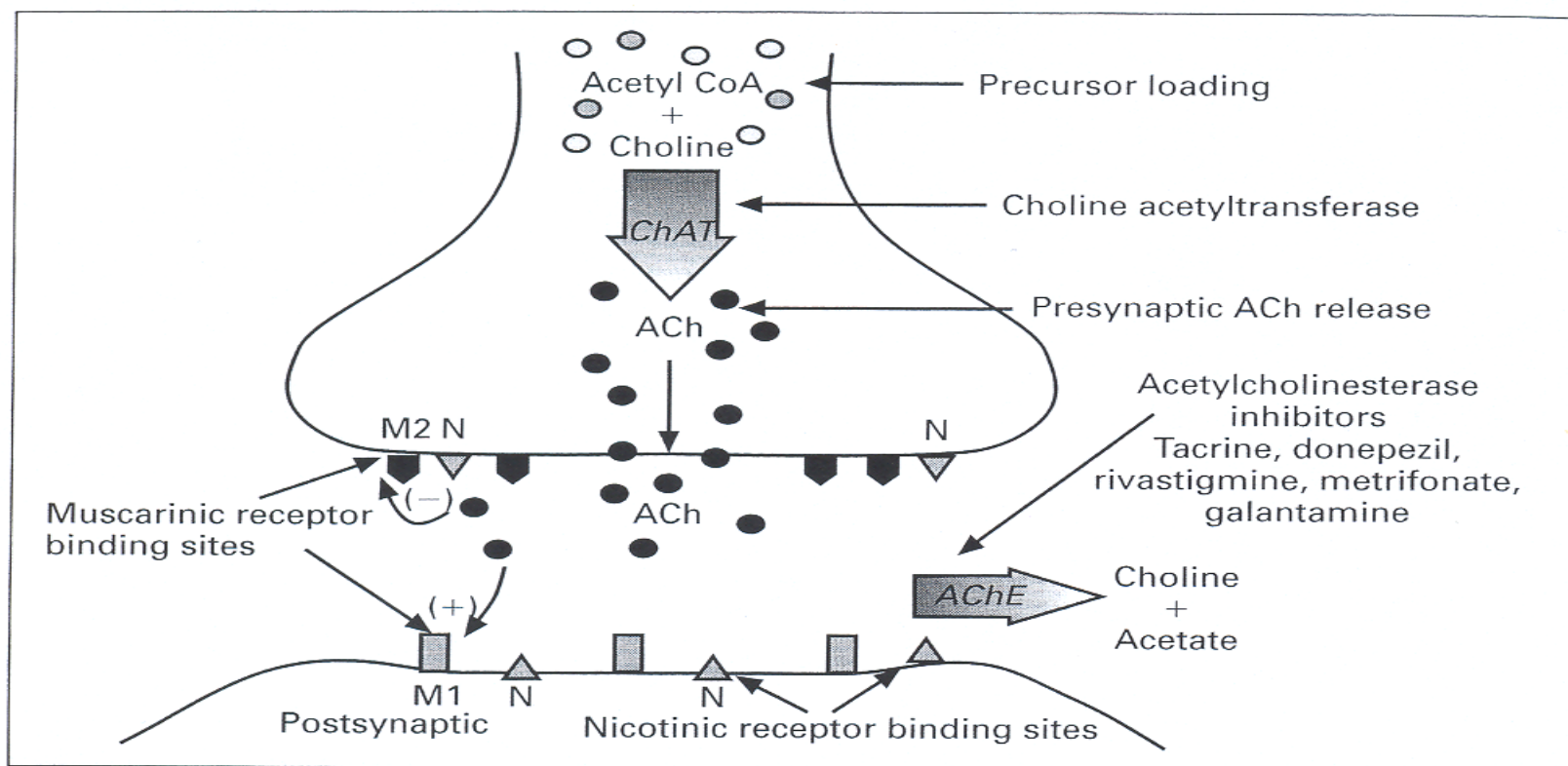


Figure 16.5
 Current cholinergic therapies. Modified from *Alzheimer's Digest*, Vol. 1(1), 1998. Courtesy Novartis.

IAchE SUITE

- Effets positifs sur la cognition et le fonctionnement global
- Inconstance et variabilité du résultat : bénéfice potentiellement meilleur d'une autre substance du groupe
- Bénéfice temporaire: 1 à 2 ans (pas de modification de la mort neuronale)

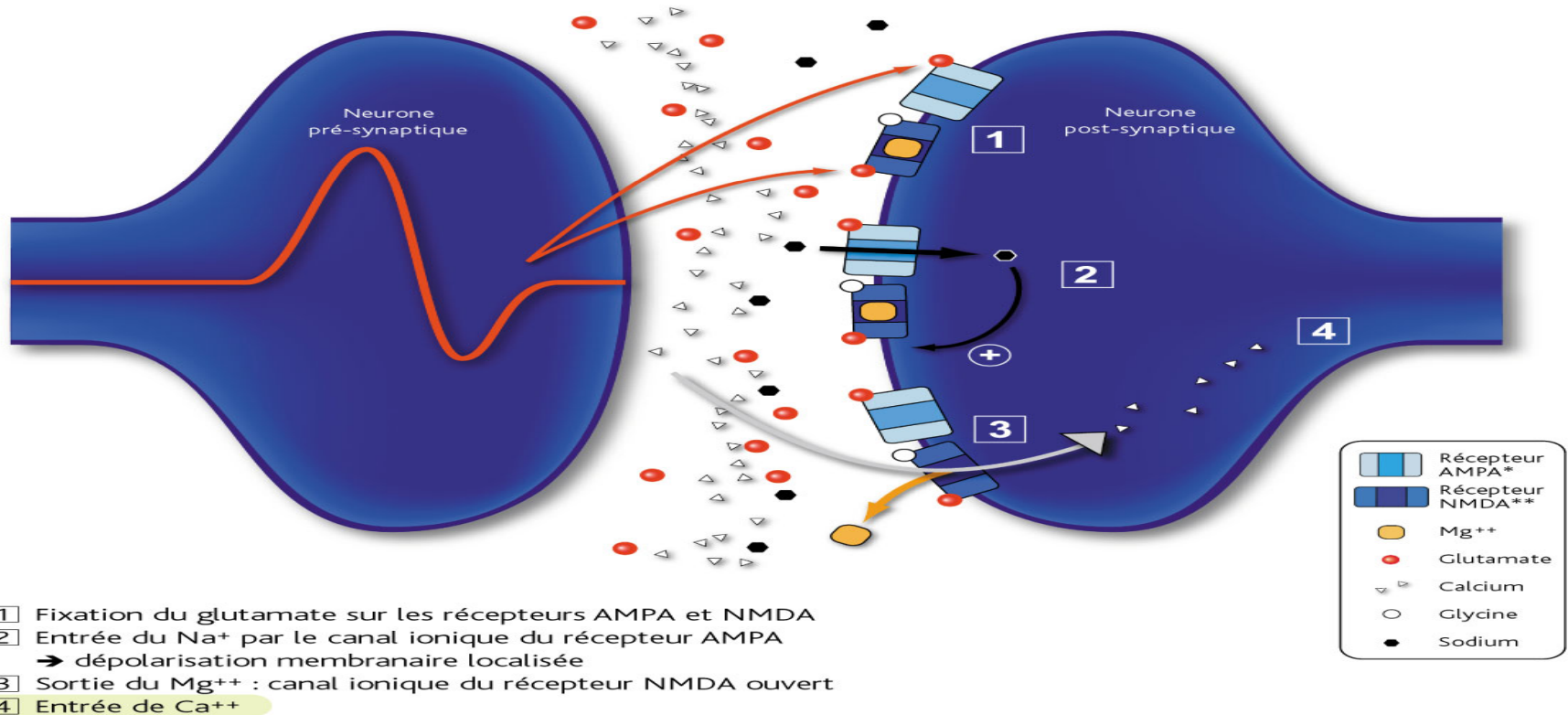
EFFETS SECONDAIRES

- Nausées, vomissements
- Diarrhée , douleur abdominale
- Anorexie, perte de poids
- Asthénie, fatigue
- Crampes musculaires

ANTAGONISTE DU RECEPTEUR NMDA

- Memantine
- Efficacité dans les stades plus avancés de la maladie
- Permet la potentialisation à long terme (PLT)
- Facteur de plasticité neuronale

La voie glutamatergique

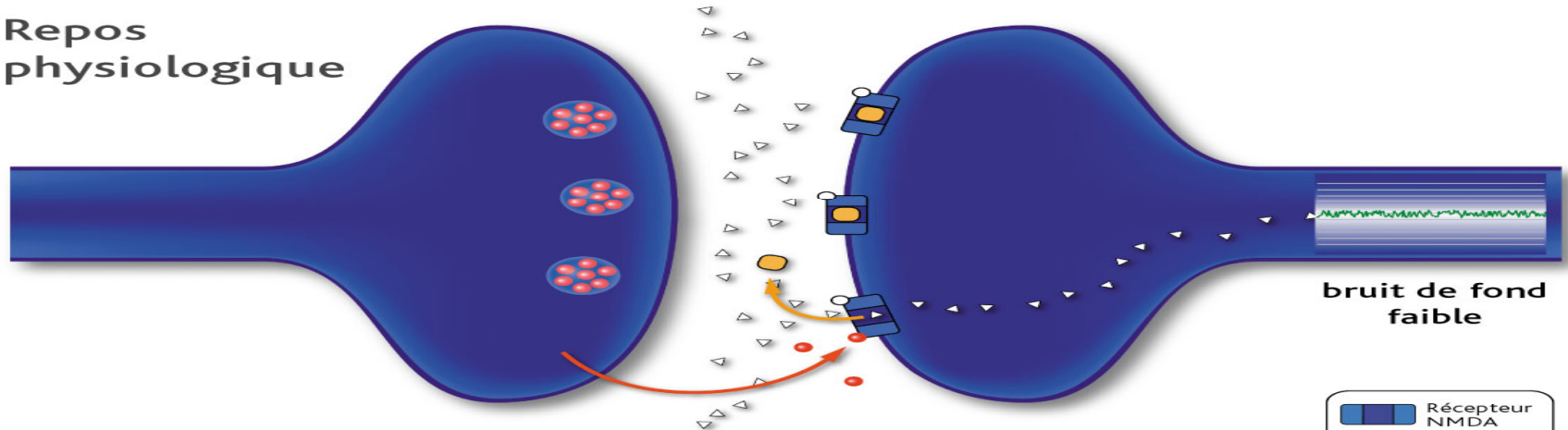


⇒ induction de la PLT
⇒ apprentissage et mémoire

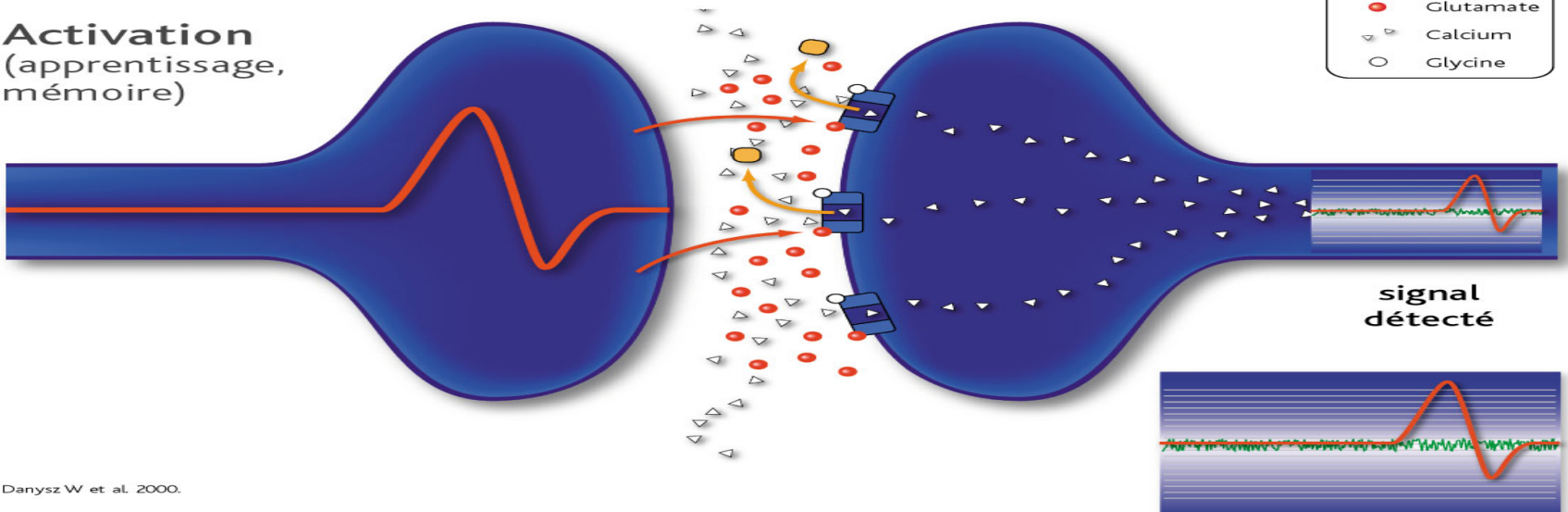
* AMPA: α -amino-3-OH-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.
** NMDA: N-methyl-D-aspartate.

Transmission glutamatergique normale

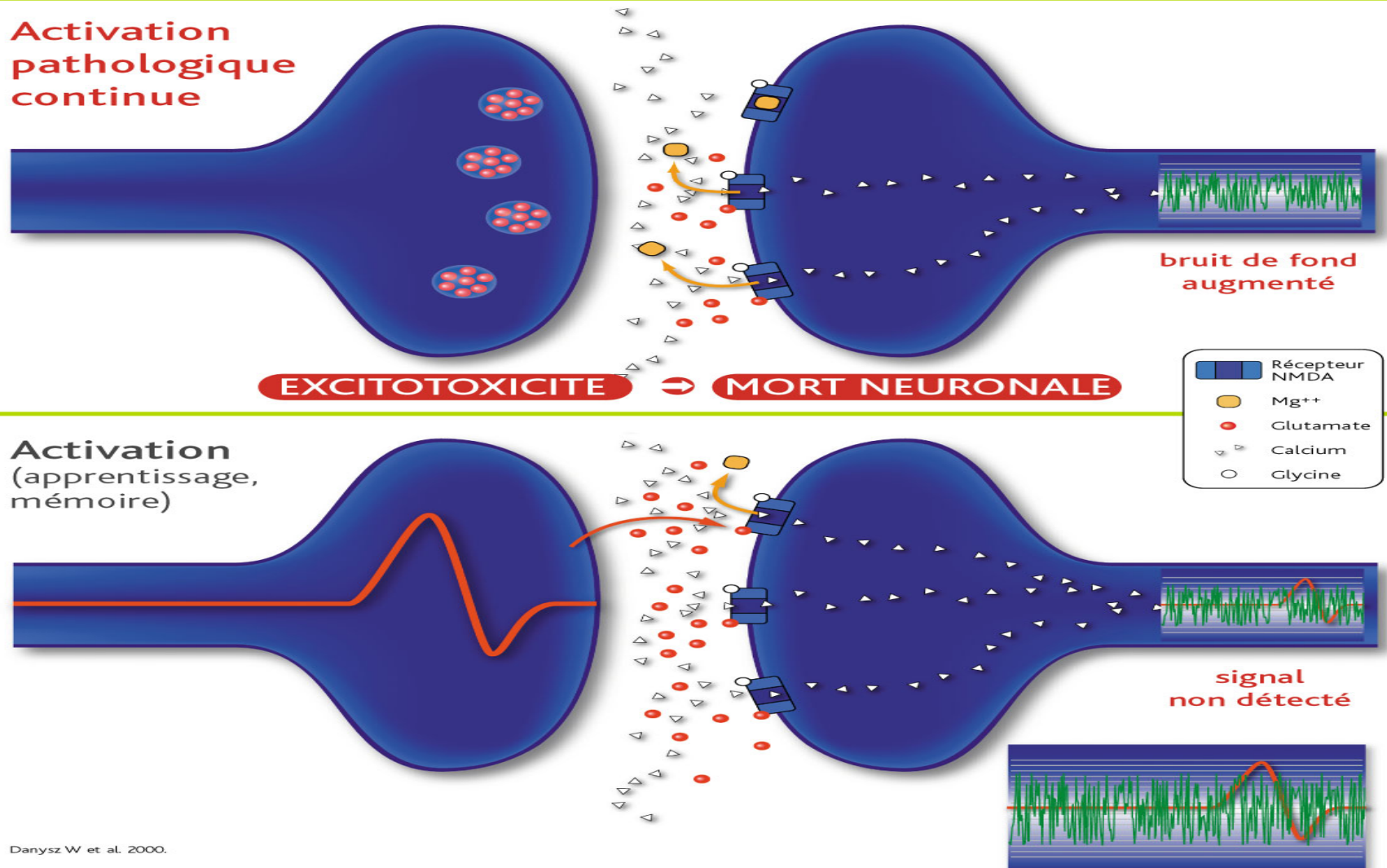
Repos
physiologique



Activation
(apprentissage,
mémoire)



Transmission glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer



TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Dépression : préférer les SSRI (effet anticholinergique des tricycliques)
- Anxiété : benzodiazépines à courte durée d'action
- Agitation : nouveaux neuroleptiques atypiques , valproate peut être actif

PRODUITS A L'ETUDE

- Immunothérapie : vaccin antiamyloïde
- Antiprotéases

ASPECTS NON MEDICAMENTEUX

- La malnutrition protéino-calorique
- Les chutes
- La polypathologie
- La confusion aiguë
- Le placement en institution (MRS)

LA MALNUTRITION

- Fréquente, parfois très précoce
- Repas fractionnés à horaire régulier
- Proposer régulièrement des collations
- Peser 1 fois par mois

LES CHUTES

- Origine multifactorielle (médicaments, altération de la motricité)
- Entretenir la mobilité : kinésithérapie
- Adapter et sécuriser l'environnement

LA POLYPATHOLOGIE

- Fréquente, augmentant avec l'âge
- Diagnostic plus difficile des maladies intercurrentes (expression modifiée des symptômes)
- Compliance diminuée ou absente(diabète)
- Interférences médicamenteuses (nombreuses médications à effet anticholinergique)

LA CONFUSION AIGUE

- La démence est le premier facteur de risque
- Début aigu , trouble de l'attention et niveau de conscience variable
- Impose la recherche d'un facteur favorisant :
infection , déshydratation, médicament,
fécalome , rétention urinaire...

PLACEMENT EN MRS

- Absence d'entourage ou épuisement de celui-ci
- Dangersité
- Perte d'autonomie
- Encadrement au domicile devenu insuffisant

ASPECTS JURIDIQUES

- Mise sous régime de protection des biens
- Attestation émise par un médecin et transmise au Juge de Paix
- Conduite automobile : CARA

DIMENSION RELATIONNELLE

- Oser reconnaître la pathologie
- Regarder et écouter le patient
- Accepter le déni et le délai de la prise de conscience (accompagnement au rythme du patient et de ses proches)
- Expliquer dans un langage simple
- Soigner dans la vérité du présent

IMPORTANCE DU CONSEIL

- Fournir des informations sur les aides : associations de patients, , bénévoles...
- Donner des repères sur l'évolution et les conséquences possibles (anticiper)
- Services sociaux et coordinations de soins
- Accueil temporaire (centres de jour et de nuit)

DIMENSION ETHIQUE

- Perte d 'autonomie et solitude
- Reconnaissance de la dignité fondamentale d 'être humain
- Solidarité face au risque d 'abandon
- Accompagner : écouter, recadrer, proposer...

CONCLUSION

- Maladie évolutive
- Problèmes à résoudre à tous les stades
- Difficulté d'évaluation à des stades plus avancés
- Approche interdisciplinaire