

¹Nènè Aissata Camara*, Karen ¹Obondzo*,
¹Ferdous Bouchra*, ¹Vicky Fotso*, Hicham El
²Otmani*, ³Mohamed Abdo Rafai*, ²Bouchra El
Moutawakil*

Correspondance

Aissata Camara N.
neneben82@gmail.com
Tel : (+212)674988463

Summary

Dementia brings together all the conditions that cause progressive mental functioning deterioration, affecting cognitive and possibly psychiatric functions, and holds up autonomy. Degenerative dementia's origin is still unclear. These dementias require particular attention to the patient's history details, such as mode of presentation and disease's progression, as well as signs and symptoms identification that may guide diagnosis. There are different dementia forms, but memory loss is the main core. Their positive diagnosis is in the clinic, data from psychometric tests and biomarkers. The emergence of an understanding of the clinico-pathological correlates of these syndromes will assist in the development of biomarkers for patient diagnosis and management. In this article we will try to describe the recent characteristics of the main degenerative dementias.

Key words: Alzheimer, dementia, degenerative disease

Article information

Received: May 29th 2017
Accepted: June 20th 2017

* Service de Neurologie et d'Explorations neurophysiologiques, CHU IBN Rochd Casablanca, Maroc

¹ Docteur, médecin résident

² Professeur de l'enseignement supérieur

³ Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service

Résumé

Les démences regroupent l'ensemble des affections à l'origine d'une détérioration progressive du fonctionnement mental, intéressant les fonctions cognitives et éventuellement psychiatriques, et entravant l'autonomie. L'origine des maladies démentielles dégénératives reste encore inconnue. Ces démences nécessitent une attention particulière aux détails de l'anamnèse du patient, tels que mode de présentation et la progression de la maladie, ainsi que l'identification de signes et symptômes qui peuvent orienter le diagnostic. Il existe différentes formes de démence, mais la perte de mémoire en constitue le noyau principal. Leur diagnostic positif relève de la clinique, des données des tests psychométriques et des biomarqueurs. L'émergence de la compréhension des corrélats clinico-pathologiques de ces syndromes aidera au développement de biomarqueurs pour le diagnostic et la prise en charge des patients. Dans cet article nous essayerons de décrire les caractéristiques récentes de principales démences dégénératives.

Mots clés: maladie d'Alzheimer, démence, maladie dégénérative

Historique de l'article

Reçu le 29 mai 2017

Accepté le 20 juin 2017

Introduction

Les démences regroupent l'ensemble des affections à l'origine d'une détérioration progressive du fonctionnement mental, intéressant les fonctions cognitives et éventuellement psychiatriques, et entravant l'autonomie (1-2).

Pour la majorité des maladies démentielles, à fortiori pour les causes dégénératives, l'origine reste encore inconnue. Il existe différentes formes de démence, mais la perte de mémoire en constitue le noyau principal. La détection précoce et la précision des troubles mnésiques sont primordiales pour une approche causale qui pourrait éventuellement aboutir au diagnostic d'une affection réversible ou traitable (3-4).

Leur diagnostic positif relève de la clinique, des données des tests psychométriques et des biomarqueurs. Ces derniers ont connu une grande avancée avec particulièrement une meilleure précision en matière d'analyse radiologique, mais aussi des marqueurs biologiques notamment en protéomique. Cependant, la superposition des symptômes cliniques et les profils des biomarqueurs entre les différentes démences peuvent être difficiles à interpréter, surtout chez les patients au stade de début. Dans cet article nous essayerons de décrire les caractéristiques récentes des principales démences.

Premiers éléments à analyser face à un patient dément :

L'âge avancé a été longtemps et continue à être corrélé aux maladies démentielles, ce qui est en grande partie vrai. Toutefois, n'oublions pas que le sujet jeune n'est pas totalement épargné. Dans ce cas plus l'âge de début est précoce, plus les causes génétiques sont fréquentes, mais aussi les causes métaboliques. Ces dernières peuvent profiter si diagnostiquées à temps, d'une réversibilité. A contrario, plus les patients sont âgés, plus les étiologies sont dominées par les maladies dégénératives (4-6).

D'un autre côté, le mode évolutif constitue un élément pertinent pour le diagnostic, et ce quel que soit l'âge du patient. En effet, l'évaluation du mode d'installation des troubles permettra de distinguer les « démences rapides » (syndrome démentiel installé en moins d'un an) qui font l'objet d'un bilan spécifique et des démences lentes.

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est définie comme une maladie dégénérative progressive et irréversible du système nerveux central, responsable d'un déclin cognitif, de troubles de la mémoire à court terme et de troubles comportementaux, qui interfèrent avec les activités de la vie quotidienne et génèrent un état de dépendance croissante (7, 8).

C'est la cause la plus fréquente des démences, dont l'incidence et la prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. Augmentation de 3% parmi une population entre 65 et 74 ans, passant à 47% pour un âge supérieur à 85 ans (2, 9).

Sur le plan histologique, un ensemble d'anomalies est observé dans le cerveau des patients, avec 2 lésions principales : les plaques amyloïdes et la DNF (dégénérescence neurofibrillaire). Leur mode de constitution reste encore basé sur l'hypothèse de ce qui est appelé la cascade amyloïde. Celle-ci a pour point de départ soit une mutation génétique (cependant rare) ou l'intrication de facteurs génétiques de prédisposition avec des facteurs exogènes aboutissant à la formation inappropriée d'une protéine Abêta 42, de conformation proche de la forme physiologique Abêta 40, mais non reconnue, donc non évacuée, et finalement agrégée avec la protéine Tau, ce qui est à l'origine d'une toxicité neuronale (figure 1).

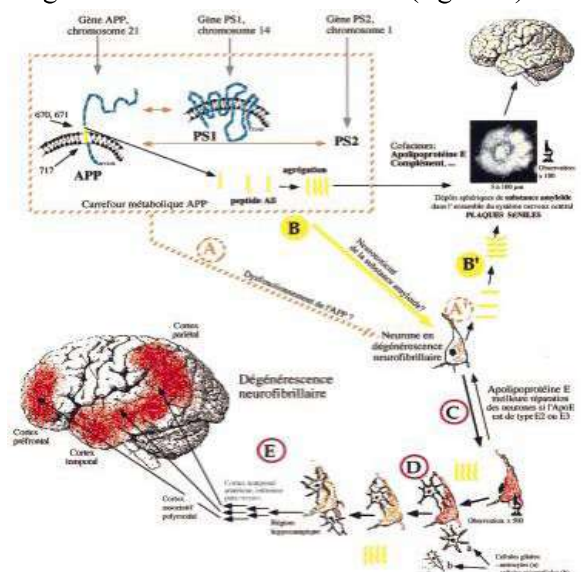


Figure 1 : Résumé de la Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer correspond à une altération progressive des fonctions cognitives perturbant les activités de la vie quotidienne de la personne. Ces fonctions perturbées sont la mémoire dans tous les cas, et au moins l'une des fonctions suivantes : une aphasie, une apraxie, une agnosie ou un trouble des fonctions

exécutives. Les symptômes évoluent sur un mode chronique, ne peuvent être expliqués par une autre pathologie organique ou métabolique éliminée à l'aide des examens complémentaires et ne surviennent pas au décours d'un épisode confusionnel.

La présentation clinique est souvent atypique chez les sujets jeunes. Ainsi, les formes à début non amnésiques représenteraient un tiers des cas alors qu'elles ne représentent que 6% chez les plus de 65 ans (6, 10). Parmi les formes non amnésiques, les formes focales sont de type : atrophie corticale postérieure (ACP) s'exprimant initialement par des troubles visuo-spatiaux, sont les plus fréquentes (12% des cas) (11). La forme frontale encore appelée forme comportementale et/ou dyséxécutive de MA est une entité encore mal connue et mal définie. Elle désigne les patients présentant des troubles du comportement et/ou des difficultés exécutives au premier plan avec un diagnostic confirmé de maladie d'Alzheimer. Ces patients sont plus

jeunes que les patients MA classiques. Ils ont quantitativement plus de troubles de mémoire et moins de troubles du comportement que les patients présentant une DFT, qui est le diagnostic différentiel principal (6,11,12). Et puis l'aphasie progressive logopénique avec des troubles exécutifs ou du langage au premier plan, où il existe une atrophie bipariétale ou bipariéto-occipitale en IRM (figure 2), et un hypométabolisme des régions associatives postérieures en TEMP ou TEP (12). Ces formes ont bénéficié des nouveaux critères intégrant les nouveaux biomarqueurs (LCR, imagerie morphologique et fonctionnelle) dans le diagnostic précoce de cette affection. Ces critères permettent de prendre en compte les formes non amnésiques qui, par définition, ne remplissent pas le critère de trouble de la mémoire épisodique de type « hippocampique » et qui ont un pattern d'imagerie différent, correspondant à une atteinte plus focale (12).

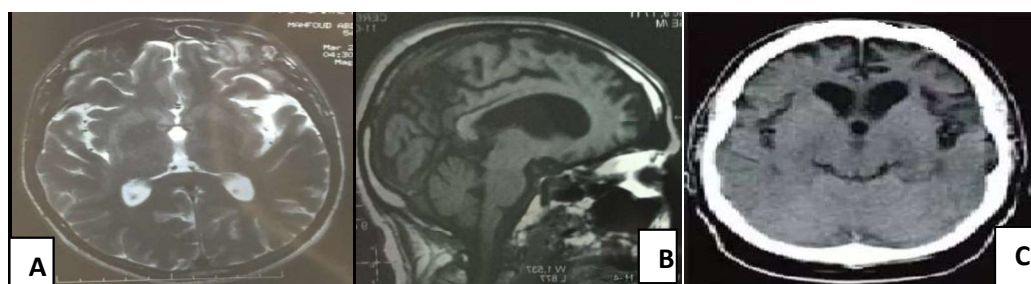


Figure 2: IRM cérébrales chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer: A- coupe axiale montrant une atrophie bitemporale. B- coupe sagittale montrant une atrophie cortico-sous-corticale prédominant au niveau occipital. C- coupe axiale avec atrophie en frontal

Dégénérescences lobaires frontotemporales (DFT)

La démence frontotemporale (DFT) classique représente les démences du présénium affectant les adultes dans la cinquantaine à soixantaine d'années, bien que des cas aient été signalés chez les patients plus jeunes. Sa prévalence reste sous-estimée en raison de sa méconnaissance par tout le corps médical. Cette démence est définie par l'apparition graduelle et progressive des troubles de comportement comprenant une désinhibition, une apathie, une inertie, une perte

d'empathie et peut inclure une hyper oralité et une persévération ou des comportements impulsifs, des hallucinations visuelles ou auditives et des idées délirantes (11).

Des troubles du comportement inauguraux (apathie, désinhibition) et prédominant par rapport aux troubles cognitifs constituent un caractère évocateur de ces démences. Les tests psychométriques aident à distinguer les formes cliniques et à orienter le diagnostic. L'imagerie morphologique et fonctionnelle confirment la prédominance frontale de l'atteinte en y mettant

en évidence une atrophie corticale plus marquée et/ou un hypométabolisme ou hypofixation en imagerie fonctionnelle (11-13).

En dehors des présentations cliniques classiques de DFT : aphasie primaire progressive (APP), démence sémantique (DS), il existe des tableaux cliniques complexes pouvant associer à des degrés variables un syndrome frontal comportemental, des troubles du langage de type aphasie non fluente, un syndrome extrapyramidal, une atteinte de la corne antérieure, des troubles de l'oculomotricité. La diversité des présentations cliniques reflète l'hétérogénéité des lésions neuropathologiques des DLFT qui ont été décrites ces dernières années, en fonction de leur type de marquage (Tau, Ubiquitine, TDP-43, FUS, figure 3) (14, 15).

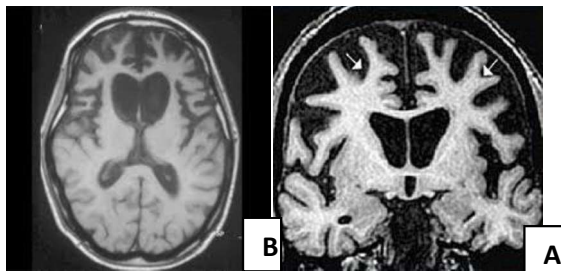


Figure 3. A: L'IRM axiale pondérée T2 montre une atrophie bi frontale et temporelle avec une variante comportementale sporadique de la démence frontotemporale. B : L'IRM coupe coronale pondérée flaire montrant une atrophie bitemporale avec la variante sémantique

La paralysie supra nucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski

Le diagnostic de la PSP est encore plus compliqué par sa présentation hétérogène, résultant des reconnaissances croissantes des variantes cliniques ou phénotypes. Dans la présentation classique, le diagnostic de syndrome de Richardson est relativement simple. Cette démence touchant une population relativement plus jeune que la population Alzheimer (moyen de 55 ans) associe une paralysie du regard (en l'occurrence de la verticalité) et des troubles posturaux à l'origine de chutes précoces qui sont caractéristiques de la PSP. Il existe également une rigidité axiale et

une atteinte cognitive de type sous cortico frontale. Celle-ci est caractérisée par une bradypsychie, une apathie et un syndrome dysexécutif. Ce dernier associe des difficultés de planification, de conceptualisation, de flexibilité mentale, des erreurs de jugement et des difficultés d'élaboration de stratégies (1, 4).

Cependant, au moins cinq variantes phénotypiques ont été récemment décrites: PSP-parkinsonien, PSP avec akinésie pure avec freezing à la marche, PSP avec syndrome corticobasal (PSP-SCB) (ou aphasie non fluente primaire), PSP avec variante comportementale de la démence frontotemporale (FTD), et deux autres possibles variantes PSP avec des fonctions qui se chevauchent soit avec la sclérose latérale primaire (SLP) ou ataxie cérébelleuse (4). Bien que chaque variante de PSP puisse se présenter autrement, elles sont convergentes toutes par la suite vers l'apparition des éléments caractéristiques de PSP typique : l'instabilité posturale, des chutes fréquentes, et la paralysie supra nucléaire du regard.

Beaucoup de similarités sont observées avec une autre entité appelée la dégénérescence ganglionnaire corticobasale (DCB), notamment l'oculomotricité, les signes extrapyramidaux, les chutes, à la différence que pour cette dernière les patients présentent une apraxie asymétrique progressive, à l'origine du descriptif célèbre de « main aliène », donné à cause du fait que la personne malade sous utilise le membre apraxique au point d'oublier qu'il fait partie de son corps.

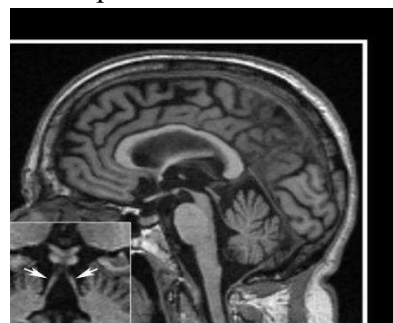


Figure 4 : IRM en coupe Sagittal T1 d'un patient avec de la paralysie supranucléaire Progressive (syndrome de Richardson). L'atrophie marquée du mésencéphale est présente, suggérant l'apparition d'un colibri ou Signe de

pingouin. L'encadré montre l'atrophie du Pédoncules cérébelleux supérieur (flèches)

Démence à corps de Lewy (DCL)

DCL pourrait être la seconde cause de démence dégénérative après 65 ans. La présence de fluctuation cognitive avec alternance troubles de la vigilance et l'éveil, hallucinations visuelles précoces, syndrome parkinsonien caractéristique, ou autre syndrome extrapyramidal, trouble de comportement en sommeil paradoxal, la sensibilité aux neuroleptiques, doivent faire évoquer une DCL. Il peut y avoir des cauchemars, des idées délirantes ou interprétatives, des idées dépressives, des chutes inopinées très évocatrices du diagnostic, des pertes de connaissance inexplicables (9).

Le débat actuel sur la maladie à corps de Lewy porte sur ses liens avec d'une part la maladie d'Alzheimer, et d'autre part la maladie de Parkinson. En effet, des lésions de type Alzheimer sont fréquemment associées aux corps de Lewy, au point qu'on peut parler de maladie à corps de Lewy pure ou associée (appelée aussi « variant à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer ») (9).

A l'imagerie tomographie par émission de positons (TEP), on retrouve un hypo métabolisme au niveau des noyaux gris centraux témoin d'une faible concentration en dopamine, une réduction de l'activité occipitale avec préservation relative des structures du lobe temporal médian. On observe des activités à type d'ondes lentes à l'EEG (2, 9).

La maladie de Parkinson avec démence se présente parfois sur le plan neuropathologique avec des corps de Lewy corticaux, et la question d'un continuum « maladie de Parkinson /maladie à corps de Lewy » est donc posée. Si la démence parkinsonienne survient seulement dans un contexte de la maladie de Parkinson bien établie et à un stade évolué de la maladie, la DCL, elle, est évoquée lorsque la démence précède ou coïncide avec syndrome parkinsonien. Pour les études de recherche qui permettent de distinguer entre DCL et la démence de la maladie de

Parkinson, une règle de 1 an est recommandée pour un diagnostic de DCL de telle sorte que la démence devrait débiter au plus tard 1 an après le début du parkinsonisme (4).

Démence corticobasale (DCB)

Il s'agit d'un syndrome parkinsonien atypique avec atteinte prédominante du cortex et des noyaux gris centraux qui présente des phénotypes variés. Les caractéristiques typiques comprennent l'asymétrie marquée, la rigidité focale, des tremblements myoclonique apparaissant essentiellement à l'action, une dystonie des membres, phénomène de membre étranger, apraxie de la marche ou de la parole, des myoclonies corticale, une perte sensorielle, des troubles du langage, démence fronto sous corticale, des troubles oculomoteurs (la paralysie du regard et de la convergence des saccades), atteinte bulbaire, l'instabilité posturale, difficulté à la marche, syndrome pyramidal. La DCB est de plus en plus reconnu également avec des caractéristiques qui peuvent associer la DFT, l'aphasie primaire progressive, la maladie d'Alzheimer, atrophie corticale postérieur et PSP (4). En général, une asymétrie marquée est la caractéristique la plus frappante et aide à différencier DCB des autres troubles dégénératives. Une faible Réponse de L-dopa a tendance à se produire. A la neuro-imagerie l'atrophie fronto-pariétale asymétrique peut être identifiée et peut parfois être utile pour différencier les DCB d'autres syndromes parkinsoniens. La tomographie par émission de positron (TEP) de la même manière peut révéler parfois un métabolisme corticale asymétrique. Absorption de la L-dopa à la tomographie par émission de positrons (DOPAPET) est aussi réduite dans le striatum et hautement asymétriques dans le cortex. L'âge de début de la maladie est dans la sixième décennie, et le pronostic est généralement mauvais avec une survie moyenne d'environ 7 ans après le diagnostic (4).

Démence parkinsonienne

Au-delà du tremblement, de la bradykinésie, de la rigidité musculaire, et des troubles de la marche, la maladie de parkinson est reconnue également pour affecter des domaines non moteurs. Parmi ces derniers on trouve de troubles cognitifs qui peut se manifeste dès le stade précoce de la maladie, souvent par des difficultés à se concentrer, à trouver des mots, un léger ralentissement de la pensée ou encore un sentiment général d'une moindre efficacité intellectuelle. Pendant longtemps le retentissement sur les activités quotidiennes restent discret, mais les difficultés vont s'aggraver progressivement avec l'évolution de la maladie. Bien que l'état de la démence ne soit pas inéluctable. Elle touche jusqu'à 80% des patients dont la maladie évolue depuis plus de 20 ans (4, 9). La démence parkinsonienne affecte en premier les fonctions exécutives et l'attention, et non la mémoire. Elle aggrave le pronostic de la maladie en augmentant le risque de décès. Cependant l'âge avancé, la longue durée de la maladie et le sexe masculin représentent les facteurs de risque pour la démence parkinsonienne (9). L'altération cognitive peut être secondaire à certains médicaments, particulièrement le trihexyphénylidyl et les agonistes dopaminergiques, mais peut aussi se voir avec toutes les molécules à dose suffisante. Les signes cliniques associés à la fonction cognitive sont : trouble attentionnel avec fluctuation au cours de la journée ou de jour en jour, les fonctions exécutives, les fonctions visuo-spatiales; l'apathie, la dépression, l'anxiété, les Hallucinations visuelles et les troubles de sommeil. L'intervalle de temps entre le développement des symptômes moteurs et cognitifs ne sont pas connus. L'imagerie cérébrale n'est pas utile pour le diagnostic de MP, bien qu'un certain degré d'atrophie symétrique globale puisse être apprécié. (9)

Démence de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington (MH) est une maladie rare neurodégénérative autosomique dominante.

Elle débute vers 35–45 ans et associe des troubles cognitifs, psychiatriques et moteurs. Elle évolue vers la démence, la grabatisation puis la mort en 15–20 ans. Même si l'on insiste souvent sur les troubles moteurs, ce sont surtout les troubles cognitifs et psychiatriques qui sont responsables de la désinsertion familiale et sociale des patients. Les troubles de la personnalité et du comportement se distinguent des troubles psychiatriques proprement dits. Ces derniers (dépression, manie et états hypomanes, dysthymie, psychose, hallucinations, troubles obsessionnels compulsifs, sont présents dès le début de la maladie dans 1/3 des cas. Les troubles de la personnalité sont plus spécifiques : impulsivité, irritabilité, inflexibilité, personnalité antisociales et surtout apathie gênant l'activité des patients au-delà de leurs déficits moteur des troubles dysexécutifs illustrés par la désinhibition, l'empathie, la perte de contrôle ou encore les troubles de l'attention aussi bien à soi qu'aux autres ; des troubles de l'organisation temporelle à l'origine de l'impatience, l'addiction ou les auto et hétéro agressions sont présentes (5,10).

Ainsi, les troubles neurocomportementaux de la MH ne peuvent être réduits à un seul mécanisme physiopathologique et requièrent une recherche spécifique.

Conclusion

Les démences dégénératives nécessitent une attention particulière aux détails de l'anamnèse du patient, tels que mode de présentation et la progression de la maladie, ainsi que l'identification de signes et symptômes qui peuvent orienter le diagnostic. La reconnaissance fréquente de l'hétérogénéité clinique, le chevauchement, et les phénotypes variés de ces syndromes peuvent mieux aider au diagnostic et seront particulièrement important à l'émergence de nouvelles thérapies. L'émergence de la compréhension des corrélats clinico-pathologiques de ces syndromes aidera au développement de biomarqueurs pour le

diagnostic et les efforts seront probablement renforcer visant l'élaboration des méthodes de prise en charge des patients.

Conflit d'intérêt : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Paulin M, Pasquier F. Les démences du sujet jeune. *Pratique Neurologique- FMC* 2012; **3**:185-95.
2. Lebert F., et al. Maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. *Geriatr Psychol Neuropsychiatre Vieil* 2012 ; **10**(1) : 65-72
3. Laamrani FZ. et al. Imagerie morphologique des démences. *Feuillets de radiologie* 2013; **53**:67-77.
4. Nikolaus R. McFarland, MD, PhD; Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Academy of Neurology* 2016; **22**(4): 1117–1142, American
5. Bakchine S, Habert MO. Classification des démences : aspects nosologiques. *Medecine Nucleaire* 2007 ; **31** : 278–293
6. Boutoleau-Bretonnière C. Les formes frontales de maladie d'Alzheimer ; *Pratique Neurologique – FMC* 2016; **7**: 145–148
7. Boutoleau-Bretonnière C, Evrard C, Hardouin J, Rocher L, Thomas-Anterion C. Daphne: a new tool for screening and diagnosing behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2015; **5**: 503-16.
8. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer : apport de l'imagerie au florbétapir et autres radiopharmaceutiques de la plaque amyloïde *Médecine Nucléaire*, Volume 40, Issue 5, pp. 364-381 F. Semah, W. Deberdt, M.Ceccaldi.
9. Stephen N. Gomperts, MD, PhD; Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum* (Minneapolis) 2016; **22**(2):435–463.
10. Maladie de Huntington et troubles comportementaux ; *Revue Neurologique*, Volume 168, Issue null, Page A167 A.-C. Bachoud-Lévi.
11. Elizabeth C. Finger, MD, RCPC Frontotemporal Dementias. *American Academy of Neurology Continuum* (Minneapolis) 2016; **22**(2):464-489.
12. Liana G. Apostolova, MD, MS, FAAN. Alzheimer Disease Continuum (Minneapolis) 2016; **22**(2): 419-434.
13. Frontal Variant Alzheimer Disease or Frontotemporal Lobe Degeneration With Incidental Amyloidosis?
14. Cudennec T, Teillet L. La maladie d'Alzheimer. 0397-7927. *La Revue de gériatrie A*. 2004, vol. 29, SUPD, pp. 43-45 [3 pages] [bibl. : 5 ref.]
15. Davous P. A Delacourte Maladie d'Alzheimer ; EMC 17-056-A-10.