

- Causes principales:
 - ≤ 35 ans: causes métaboliques (maladie mitochondriale, de surcharge, lysosomale, erreur innée du métabolisme)
 - > 35 ans: causes dégénératives (démence fronto-temporale, maladie d'ALZHEIMER)
- La forme familiale autosomique dominante de la maladie d'ALZHEIMER représente < 1 % des maladies d'ALZHEIMER et concerne des sujets en général < 50 ans (mode de transmission verticale au sein d'une même famille).
- 60-80 % des causes de démences > 65 ans sont dues à la maladie d'ALZHEIMER.
- Il n'y a pas de traitement curatif pour les démences dégénératives mais il existe des traitements symptomatiques et un plan de soin non médicamenteux.
- Facteurs de risque:
 - Âge
 - Antécédents familiaux/hérédité (ex: génotype homozygote «apolipoprotéine E4»)
 - FRCV: diabète mellitus, hypercholestérolémie, HTA, tabagisme, syndrome métabolique
 - Traumatisme crânien
 - Surdité, sédentarité, isolement social, dépression

Clin: 1. Symptômes majeurs d'une démence → les «6 A»:

A	Amnésie: troubles de mémoire
A	Aphasie: troubles du langage
A	Apraxie: troubles de la réalisation de gestes
A	Agnosie: troubles de la reconnaissance d'objet ou de personnes, alors que les sens sont intacts (vision, audition, sensibilité, olfaction, gustation)
A	Abstraction: perte de la capacité d'abstraction
A	Assessment: troubles de la capacité de discernement

Tableau 1: Les 6 A (symptômes majeurs d'une démence).

2.  valuer la sévérité de la démence à l'aide de:
- Mini mental state (MMS, aussi appelé FOLSTEIN) → p. 1356 et/ou:
 -  chelle clinique de démence (CDR: «Clinical Dementia Rating») ➔ www.investimed.ch/CDR.pdf

Sévérité de la démence	Mini mental state (MMS)	Clinical Dementia Rating (CDR)
Très légère à légère	> 20	0.5-1
Modérée	11-19	2
Sévère	< 10	3

Tableau 2: Classification de la sévérité de la démence.

3. Signes et situations d'alerte en faveur d'une démence:
- 3.1. Plainte cognitive et troubles rapportés par le patient, ses proches ou son médecin traitant avec une impression de changement par rapport à son état antérieur:
- Troubles de la mémoire
 - Troubles de la pensée abstraite
 - Troubles du langage
 - Les 6 symptômes évocateurs de la démence:
 - a) Difficulté d'apprendre de nouvelles informations:
 - Le patient se répète souvent, oublie les informations récentes.
 - Il oublie les RDV (médecin) et le contenu de récentes discussions.
 - b) Difficulté à exécuter des tâches complexes: gestion des finances, des médicaments, cuisiner un repas, gérer une invitation.
 - c) Troubles de la capacité de discernement, trbl. du sens analytique: réponse inadéquate par rapport à un problème de tous les jours (incl. analyse de la situation financière ou sociale)
 - d) Troubles de l'orientation temporelle > spatiale:
 - Erreurs sur la date
 - Difficulté/incapacité de trouver le chemin (connu) chez des amis.
 - e) Trbl. du langage et/ou de la capacité de compréhension:
 - Difficultés de s'exprimer clairement, manque du mot, incapacité de suivre des discussions
 - Réponses peu claires à des questions claires, réduction du vocabulaire
 - f) Diminution de l'intérêt, perte de motivation et d'initiative (apathie, symptôme présent précocement et souvent confondu avec une dépression):
 - Changement du comportement (se retirer, être irrité, être passif)
 - Hygiène corporelle diminuée



- 3.2. Éléments en faveur d'une démence secondaire:
 - Incontinence urinaire, incontinence fécale
 - Convulsions
 - Atteinte extra-neurologique précoce ou préalable (ex: hypothyroïdie, désordre immunitaire)
 - Céphalée inhabituelle

Étio: **A. Troubles neurocognitifs primaires (dégénératives)**

1. Maladie d'ALZHEIMER (MA)
 - La MA concerne 60-80 % des démences.
 - Caractéristique neuropathologique: amyloïde et protéine TAU («tubulin-associated unit»)
2. Démences avec parkinsonisme
 - 2.1. Associée à la maladie de PARKINSON
 - Caractéristique neuropathologique: synucléinopathie (accumulation anormale d'agrégats de la protéine α -synucléine au sein des corps de LWEY, inclusion intracytoplasmique caractéristique de la maladie.
 - Clinique: troubles cognitifs de type exécutifs, visuospatiaux et attentionnels prédominants et survenant ≥ 1 an après l'apparition des symptômes moteurs.
 - 2.2. Démence à corps de LEWY
 - Caractéristique neuropathologique: synucléinopathie.
 - Symptômes cardinaux:
 - a) Démence progressive (troubles exécutifs visuospatiaux et attentionnels prédominants)
 - b) Fluctuations des fonctions cognitives, de la motricité ou du comportement
 - c) Importants troubles du comportement durant le sommeil paradoxal (agitation, cris, cauchemars, agression du/de la conjoint/e)
 - d) Hallucinations visuelles élaborées précoces et récurrentes
 - e) Syndrome extrapyramidal peu sensible à la dopamine survenant en même temps ou après les troubles cognitifs ou comportementaux
 - Autres symptômes: chutes récidivantes, dysautonomie, syncopes, haute sensibilité aux neuroleptiques (**les neuroleptiques sont C-!**), troubles du comportement, dépression.
 - 2.3. Paralyse supranucléaire progressive (PSP)
 - Aussi appelé: STEEL-RICHARDSON-OLSZEWSKI
 - Caractéristique neuropathologique: protéine TAU.
 - Clinique:
 - Syndrome extrapyramidal de type akinétique à prédominance axiale avec une limitation des mouvements oculaires (d'abord il y a une limitation des mouvements verticaux, puis aussi horizontaux)
 - Syndrome pyramidal \rightarrow p. 624
 - Démence avec troubles exécutifs, lentur
 - Chutes précoces et récidivantes
 - 2.4. Dégénérescence cortico-basale:
 - Caractéristique neuropathologique: protéine TAU
 - Clinique: syndrome extrapyramidal, dystonie asymétrique, trouble praxique.
3. Démence fronto-temporale (DFT)
 - INFO: Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (BOX p. 1344) ne sont pas efficaces!
 - Caractéristique neuropathologique: protéine TDP43 (55 %) ou protéine TAU (40 %) ou protéine FUS («fused-in-sarcoma»; < 5 %)
 - Plusieurs formes sont décrites:
 - a) Variante comportementale de DFT:
 - Trouble du comportement, changement de personnalité
 - Trouble exécutif et de la cognition sociale
 - Perte d'hygiène et du comportement alimentaire.
 - Parfois associé à une sclérose latérale amyotrophique (SLA).
 - b) Aphasie progressive primaire non fluente (rare):
 - Manque du mot, fluence réduite et agrammatisme avec paraphasies
 - Caractéristique neuropathologique: protéine TAU.
 - c) Démence sémantique (rare):
 - Trouble de dénomination fluente
 - Trouble de l'identification des mots et/ou des objets et/ou des personnes
 - Caractéristique neuropathologique: protéine TDP43
4. Diverses origines primaires (liste non exhaustive):
 - Sclérose en plaques
 - Maladie de HUNTINGTON (maladie héréditaire autosomale dominante causée par une expansion de la cytosine-adénine-guanine - CAG)

B. Troubles neurocognitifs secondaires

1. Troubles métaboliques:
 - Hypothyroïdie
 - Hypovitaminose (B1, B6, B12, B9)
 - Hyponatrémie, hypercalcémie
 - Insuffisance hépatique, insuffisance rénale
 - Déshydratation, hyperhydratation
2. Médicamenteux/toxique:
 - Analgésiques, anticholinergiques, psychotropes (benzodiazépines, antidépresseur tricycliques, hypnotiques), sédatifs, corticoïdes, certaines chimiothérapies
 - Associé à l'alcool et/ou à des drogues (intoxication et sevrage)
3. Démence vasculaire (10-20 % des démences):
 - Situations ou pathologies à l'origine d'une démence vasculaire:
 - AVC multiples territoriaux (ischémiques ou hémorragiques)
 - AVC majeur ou plusieurs AVC en zones «stratégiques» (ex: thalamus) avec apparition brutale des symptômes immédiatement après l'AVC.
 - Après un état multi-lacunaires (évolution plutôt par à-coups)
 - Dans le contexte d'une micro-angiopathie (évolution plutôt progressive)
 - On relie le trouble cognitif à la pathologie vasculaire si l'on met en évidence un lien temporel entre l'apparition des troubles et l'événement vasculaire ou si l'imagerie montre les lésions en rapport avec les symptômes.
 - Mention que des lésions vasculaires micro-angiopathiques sont fréquemment associées aux lésions dégénératives en particulier après l'âge de 80 ans.
 - Examen clinique (non exhaustif):
 - Déficit focal ou systématisé
 - Réflexes ostéotendineux ↑, signe de BABINSKI ⊕ (= signe pyramidal)
 - Syndrome pseudo-bulbaire (dysarthrie, dysphonie, dysphagie)
 - Démarche pathologique, marche à petits pas avec «grasping» des pieds au sol
 - Troubles sphinctériens
 - Lenteur idéatoire, «dépression» vasculaire
4. Diverses origines secondaires:
 - Tumeur cérébrale (primitive, métastases)
 - Hématome sous-dural chronique
 - Trauma crânien
 - Hydrocéphalie à pression normale (à suspecter devant la triade: troubles de la marche + troubles sphinctériens + troubles cognitifs)
 - Syphilis tertiaire, VIH, borréliose
 - Maladie de CREUTZFELD-JAKOB, p. 623

Dg: • Critères diagnostiques des troubles neurocognitifs majeurs (= démence) [Adapté selon: DSM-5: American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013]:

A. Évidence d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur dans ≥ 1 des domaines cognitifs suivants:

- Mémoire
- Langage
- Praxies
- Fonctions exécutives
- Fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives
- Cognition sociale

Ce déclin cognitif est basé sur:

1. La préoccupation de l'individu, d'un proche, ou du clinicien quant à un déclin significatif de la fonction cognitive et:
2. Le déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, une autre évaluation clinique quantifiée témoignant de la constance ou de l'évolution péjorative des troubles.

B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (au minimum, besoin d'aide pour les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que la gestion des médicaments ou le paiement des factures).

C. Les déficits cognitifs ne se produisent pas exclusivement dans le cadre d'un delirium.

D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental majeur (ex: trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Lab: • Laboratoire initial de «routine» (hématologie, chimie)

- Paramètres cibles afin d'exclure une démence secondaire (potentiellement réversible):
 - Vitamine B12, acide folique, ± homocystéine
 - TSH
 - Sérologies: VIH, syphilis (→ VDRL, TPHA), borréliose si anamnèse est évocatrice



- Rx:
- Une imagerie cérébrale (1^{er} choix IRM, à défaut CT) est indiquée chez tous les patients avec une suspicion d'une démence.
 - L'imagerie permet d'exclure une forme secondaire (ex: hydrocéphalie, tumeur, hématome sous-dural, sclérose en plaques).
 - Images à rechercher en fonction des différentes formes de démences:
 - Atrophie hippocampique → évoque une forme typique (amnésique) de la maladie d'ALZHEIMER.
 - Atrophie frontale et/ou temporale → évoque une démence fronto-temporale (DFT).
 - Séquelles vasculaires ou lésions vasculaires «silencieuses» → évoque une démence vasculaire.
 - Évaluer l'indication d'autres imageries diagnostiques (avis de spécialistes des centres mémoire, neurologue, gériatre, psychiatre):
 - PET-CT cérébral au F¹⁸-FDG (Fluoro-DéoxyGlucose) ou scintigraphie: rechercher un hypométabolisme (ou une hypoperfusion), lorsque l'IRM ne montre pas d'atrophie.
 - DAT SCAN (imagerie cérébrale fonctionnelle qui recherche une déprivation dopaminergique)
 - Si syndrome parkinsonien atypiques: scintigraphie cardiaque MIBG (argument en faveur d'une synucléinopathie)

- Att:
1. Assurer le diagnostic:
 - Questionnaire (voir «Déf.» p. 1336 et «Clin.» p. 1337)
 - Évaluer les facteurs de risque et les symptômes d'alerte → p. 1337 (point 3)
 - Tests de repérage:
 - a) Tests cognitifs:
 - Mini-mental state test (MMS), aussi appelé FOLSTEIN → p. 1365
 - Clock-test → p. 1358

En pratique clinique

Même si le FOLSTEIN/MMS et le clock-test sont dans les normes (MMS > 24/30), mais la suspicion clinique de démence persiste, il est pertinent de continuer les investigations d'une démence (en particulier chez les sujets de haut niveau socio-culturel).

- b) Évaluer la sévérité de la démence à l'aide de l'échelle fonctionnelle «Clinical Dementia Rating Scale» (CDR) ← www.investimed.ch/CDR.pdf (interprétation → tableau 2 p. 1337)
- Exclure une forme secondaire de la démence (labo, imagerie)

En pratique clinique

- Lorsque le diagnostic d'une démence est posé, il est nécessaire d'avoir l'avis d'un centre de mémoire ou d'un spécialiste (gériatre, neurologue, psycho-gériatre) afin de confirmer le diagnostic et de préciser son origine, puisque le plan de soin en dépend.
- L'anamnèse des tierces personnes est essentielle pour pouvoir poser le diagnostic. Celle-ci doit se faire en consentement avec le patient.
- Lorsqu'on suspecte une démence, il faut tjs. exclure un delirium → p. 1331 tableau 3

2. Évaluation neuropsychologique (cette consultation a une importance majeure pour identifier le profil cognitif qui aidera à préciser l'étiologie probable, en particulier dans les causes dégénératives):
 - Analyse précise des trbl. cognitifs
 - Lorsque les troubles observés sont mineurs et suspect d'être d'origine dégénérative, un suivi neuropsychologique à 6-9 ou 12 mois est préconisé en fonction du contexte. Un bilan étiologique peut être débuté selon les demandes du patient ou de sa famille.
3. Imagerie cérébrale, voir section «Rx:» ci-dessus
4. Ponction lombaire
 - L'analyse du LCR est incontournable pour exclure une origine infectieuse, inflammatoire, auto-immune ou paranéoplasique de la démence pour rechercher certains biomarqueurs.
 - Si démence atypique ou si suspicion de maladie d'ALZHEIMER du sujet < 60 ans:
 - Protéine amyloïde Aβ42
 - Protéine TAU totale et TAU phosphorylée
 - Autres biomarqueurs à rechercher dans le LCR (en fonction de la clinique):
 - Borréliose → IgG borrelia et calcul d'index sang/LCR
 - Recherche de bandes oligoclonales (DD: SEP)
 - Syphilis → VDRL, TPHA (intrathécale + sérologie)
 - Virochémie VIH
 - Anticorps anti neuronaux et d'encephalites auto-immunes

5. **ÉEG (consultation neuro):**
 - L'ÉEG ne se fait pas de routine.
 - Dans les situations suivantes, l'ÉEG peut apporter une aide diagnostique:
 - Maladie de CREUTZFELD-JAKOB
 - Encéphalopathie métabolique
 - Certaines intoxications
6. **Polysomnographie:**
 - Exclure un syndrome de l'apnée du sommeil (un SAS d'origine centrale peut être la cause d'une démence)
 - Recherche de RBD («REM sleep behavior disorder» ou trouble du comportement en sommeil paradoxal) dans certains syndromes parkinsoniens.
7. **Évaluation génétique:**
 - L'évaluation génétique aura lieu après avoir terminé le bilan complet et après avoir reçu l'avis d'un neurologue.
 - Indication: démence pré-sénile (< 50 ans) ou antécédent familiale de maladies neurologiques et/ou psychiatriques (démence fronto-temporale, parkinsonisme, maladie d'ALZHEIMER, sclérose latérale amyotrophique, maladie de HUNTINGTON, dépression ou psychoses atypiques).
8. **Conduite d'un véhicule/port d'armes/gestion des affaires courantes ou professionnelles.**
 - L'avis d'un médecin spécialiste (ou d'une institution spécialisée) est souvent nécessaire pour les mesures de protection adéquates.

Tx:

1. **Traitement causal**

2. **Traitement non médicamenteux** (adapter en fonction de la sévérité des troubles).

- Prise en charge psychosociale
- Stimulation et réhabilitation cognitive individuelle ou de groupe (logopédiste, centre d'accueil temporaire, atelier mémoire)
- Physiothérapie si troubles moteurs
- Ergothérapie si troubles praxiques et visuospatiaux
- Soutien psychologique et éducation des aidants pour gérer les symptômes
- Centre médico-social pour aide médico-sociale
- Activité sociale (ex: association ALZHEIMER)
- Activité occupationnelle

3. **Traitement médicamenteux de la maladie d'ALZHEIMER** → p. 1344

4. **Démence et dépression**

- a) Traitement non médicamenteux: prise en charge psychothérapique dans les stades débutants (ressources cognitives suffisantes pour les processus d'élaboration).
- b) Traitement médicamenteux (voir chapitre «Antidépresseurs» p. 1382 ss):
 - Privilégier les antidépresseurs de type ISRS, sans effet anticholinergique.
 - Avis psychiatrique au besoin

5. **Symptômes délirants et troubles du comportement perturbateurs**

- Ces symptômes surviennent la plupart du temps en cas de démences évoluées.
- D'abord identifier le symptôme (hallucination, agressivité, agitation) à l'aide de l'échelle NPI («Inventaire NeuroPsychiatrique - Réduit») ➡ www.investimed.ch/NPI.pdf [Neurology 1994;44:2308]
- Traitement médicamenteux (mais privilégier une approche non médicamenteuse) chez un patient avec maladie d'ALZHEIMER sous IACE (inhibiteur de l'acétylcholinestérase) ou sous Mémantine:
 - ISRS et puis/ou neuroleptique atypique (posologie minimale et sur une courte durée; en l'absence de C-I cardiaque notamment (QT long))
 - Exemples de neuroleptiques atypiques:
 - Risperidone 0.5-2 mg/j PO
 - Quétiapine 25-150 mg/j PO (augmentation graduelle de la posologie)
- Le monitoring se fait avec l'aide d'un psychogériatre (+ réévaluation très régulière l'indication du traitement).
- Éviter les neuroleptiques en cas de démence fronto-temporale et dans la maladie à corps de LEWY.

6. **Démence et troubles du sommeil**

- Particulièrement dans la maladie de PARKINSON et la maladie à corps de LEWY, les troubles du sommeil apparaissent précocement.
- Rechercher un syndrome de l'apnée du sommeil (un SAS d'origine centrale peut être la cause d'une démence).



- Les mesures non médicamenteuses ont une importance majeure (!):
 - Structurer et «remplir» les journées
 - Activité physique journalière
 - Éviter les activités stimulantes en soirée
 - Insister à ce que l'exposition au soleil soit intensifiée (ex: aller marcher dehors tous les jours)
 - Avant d'envisager un traitement médicamenteux, rechercher un défaut d'hygiène de vie modifiable (prise de café, TV tardive) ou autre facteur (ex: douleur, pollakiurie)
- Options thérapeutiques (si mesures non médicamenteuses sans effect escompté):
 - Mélatonine 2 mg ret PO le soir
 - Clonazépam 0.25-0.5 mg PO i.d.-tid

GUIDELINES INTERNES - NOTES

- Gén:
- La maladie d'ALZHEIMER (MA) est une maladie cérébrale caractérisées par 2 protéinopathies Amyloïde et TAU.
 - Il s'agit d'une dégénérescence neuronale (surtout dans le système limbique et dans le néo- cortex associatif).
 - On parle de MA précoce, si le début est ≤ 65 ans et de MA tardif, si le début est > 65 ans.
 - Environ $\frac{2}{3}$ des troubles neurocognitifs dégénératifs sont de type ALZHEIMER.
 - La MA est une atteinte neurocognitive dégénérative.
 - Prévalence:
 - 5 % des individus > 65 ans
 - 20 % des individus > 85 ans
 - Histologie: dépôts diffus d'amyloïde puis lésions neurofibrillaires et perte neuronale.
 - L'évolution de la maladie est progressive et le mode d'installation des troubles est insidieux. On distingue ainsi:
 - Stade pré-clinique: déclin cognitif subjectif (pas de troubles objectifs mais plainte du patient ou de son entourage, datant de moins de 5 ans, avec impression de changement et générant une inquiétude et tests normaux). Ce stade de la maladie est actuellement exclusivement un enjeu pour la recherche.
 - Stades cliniques:
 - Phase initiale: trouble neurocognitif léger (= stade prodromal ou MCI = «mild cognitive impairment» ou trouble mineur). L'indépendance de la personne est maintenue. puis,
 - Phase tardive: trouble neurocognitif majeur (= démence). L'indépendance de la personne n'est pas maintenue.

Phase	IWG (International Working Group)	NIA-AA
Phase préclinique	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatique à risque • Présymptomatique (si mutations génétiques) 	Maladie d'ALZHEIMER préclinique
Symptômes légers	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie d'ALZHEIMER prodromale 	Trouble cognitif léger dû à la maladie d'ALZHEIMER
Phase démentielle	<ul style="list-style-type: none"> • Démence liée à la maladie d'ALZHEIMER 	Démence due à la maladie d'ALZHEIMER

Tableau 1: Phases de la maladie d'ALZHEIMER selon la IWG et la NIA-AA.

IWG International Working Group [Lancet Neurol 2007;6:734; Med Clin North Am 2013;97:363; Dement 2016;12:292]

NIA-AA National Institute on Aging and the Alzheimer's Association [Alzheimers Dement 2011;7:270-9 et 263-9 et 280-92]

- Clas:
- Voir illustrations des troubles neurocognitifs → p. 1336
- Clin:
- MA typique (env 85 %): début par un syndrome amnésique progressif de type hippocampique:
 - Oublis à mesure des faits ou des événements
 - Gradient temporel avec oublis des faits récents (quelques minutes à quelques mois) alors que les faits anciens sont préservés (se souvient du nom de l'institutrice, des événements passés il y a plusieurs années).
 - En général, l'entourage doit répéter les informations «je te l'ai déjà dit, je viens de te le dire...»
 - MA atypiques (en 15 %) - on distingue 3 formes:
 - Forme langagière: aphasie progressive de type logopénique (manque du mot, discours fluent, paraphasies phonémiques et sémantiques, troubles de la répétitions des phrases longues)
 - Forme visuelle: atrophie corticale postérieure ou syndrome de BENSOF avec troubles gnosiques et visuospatiaux progressifs.
 - Forme frontale: syndrome dysexécutif comportemental et trouble de mémoire
- Dg:
- Critères diagnostiques [Adapté selon: DSM-5: American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013]:
 - Les critères du trouble neurocognitif majeur (= démence) ou du trouble neurocognitif léger sont présents → voir détails sous «Déf.» p. 1336
 - Début insidieux et progression graduelle d'une déficience dans ≥ 1 domaines cognitifs (pour le trouble neurocognitif majeur, dans ≥ 2 domaines cognitifs → voir détails p. 1337 sous «Déf.»).



C. MA probable/possible si les critères suivants sont présents:

- Pour le trouble neurocognitif majeur: une MA typique est probable, si une des conditions suivantes est présente (autrement, le diagnostic d'une MA possible doit être retenue si une comorbidité participe aux troubles vasculaires):

1. Présence des 3 éléments suivants:

- a. Évidence claire de déclin de la mémoire et de l'apprentissage et d'au moins un autre domaine cognitif (basée sur l'anamnèse détaillée ou des tests neuropsychologiques) entraînant une perte d'autonomie.
- b. Déclin progressif régulier de la cognition, sans plateaux prolongés.
- c. Aucune évidence d'étiologie mixte (à savoir: absence d'autres maladies neurodégénératives ou cérébrovasculaires ou d'une autre maladie neurologique, mentale ou systémique ou d'une condition susceptible de contribuer significativement au déclin cognitif).

- Pour le trouble neurocognitif léger. Une MA est probable si les 3 éléments suivants sont présents:

1. Évidence claire de déclin de la mémoire et de l'apprentissage sans retentissement fonctionnel significatif.
2. Déclin progressif régulier de la cognition, sans plateaux prolongés.
3. Aucune évidence d'étiologie mixte (à savoir: absence d'autres maladies neurodégénératives ou cérébrovasculaires, ou d'une autre maladie neurologique, ou systémique ou d'une condition susceptible de contribuer significativement au déclin cognitif).

D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par a) une maladie cérébrovasculaire, b) une autre maladie neurodégénérative, c) les effets d'une substance ou d) d'un autre trouble mental, neurologique ou systémique.

Remarques:

- Le niveau de probabilité diagnostique augmente avec la positivité des biomarqueurs dans le LCR.
- Le diagnostic est certain avec une preuve histologique (autopsie) ou si une mutation génétique est présente sur les gènes de la préséniline 1 ou 2 ou du gène APP («amyloïd precursor protein»).

Rx: • L'IRM cérébrale montre des lésions non spécifiques: atrophie corticale focale ou diffuse à prédominance temporo-pariétale et la région de l'hippocampe.

Lab: • Laboratoire initial de «routine» (hématologie, chimie)

- Paramètres cibles afin d'exclure une démence secondaire, potentiellement réversible:
 - Vitamine B12, acide folique, ± homocystéine
 - TSH
 - Sérologies: VIH, syphilis (→ TPHA, VDRL)

Tx: **A. Tx pharmacologique de la maladie d'ALZHEIMER**

Gén: • Actuellement il existe deux classes de médicaments pouvant être employées en cas de MA (ad. consultation):

Classe de médicament - exemples	Indication
Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase - Donépézil ARICEPT® - Rivastigmine EXELON® - Galantamine REMINYL®	ALZHEIMER léger à modéré: (FOLSTEIN/MMS: 10-26 points)
Antagoniste des récepteurs au glutamate de type NMDA: - Mémantine AXURA®, EBIXA®	ALZHEIMER modéré à sévère: (FOLSTEIN/MMS: 3-19 points)

BOX: Classes de médicaments pour traiter la maladie d'ALZHEIMER.

NMDA N-méthyle-D-Aspartate

- Les antagonistes NMDA et les inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase ne sont généralement pas employés en association. Le bénéfice de cette bithérapie n'a pas été démontré.

Ex: 1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE):

Ind: • ALZHEIMER (formes légères à modérées; FOLSTEIN/MMS 10-26)

Ex: a) Donépézil ARICEPT® (½-vie 70-80 h; interaction médicamenteuse avec le CYP 450):

- 5 mg le soir, si bien toléré, augmenter à 10 mg PO le soir!

b) Rivastigmine EXELON® (½-vie 5 h, pas d'interaction avec le CYP 450):

- PO: 1.5 mg PO bid (durant les repas) pendant au moins 2 sem. Si bonne tolérance, ad. 3 mg PO bid. Dose d'entretien cible: 6-12 mg/j. Dose max. 12 mg/j (en 2 ou 3 prises selon tolérance).
- Application transdermique (patch 5, 10 et 15): 1 patch «5»/24 h x 4

sem, puis, si bien toléré, ad patch «10»/24 h. Puis si bonne tolérance ad. patch de «15»/24 h.

c) Galantamine REMINYL® (½-vie 7-11 h; interaction avec le CYP 450):

- Initial 8 mg PO i.d. x 1 mois, puis 16 mg PO i.d. pdt. 1 mois. Dose maximale: 24 mg PO i.d.

2nd: • Nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, perte d'appétit, perte pondérale, bradycardie

En pratique clinique

Avant une intervention chirurgicale, il est nécessaire de stopper l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase (possible interaction avec les médicaments anesthésiques).

2. Antagoniste des récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyle-D-Aspartate):

Ind: • ALZHEIMER modéré à sévère (FOLSTEIN/MMS: 3-19)

Ex: • Mémantine AXURA®, EBIXA® (½-vie 60-100 h)

- 1^{ère} sem: 5 mg PO le matin
- 2^e sem: 5 mg PO bid (matin/soir)
- 3^e sem: 10 mg le matin et 5 mg le soir.
- Dès la 4^e sem: 10 mg bid (1-0-1) ou 20 mg i.d.
- Si ClCr 40-60 mL/min, posologie max. = 10 mg/j.

2nd: • Stimulation centrale (hallucinations, confusion), étourdissements, fatigue, céphalée, hypertonie musculaire, vomissement, libido ↑

B. Traitement des symptômes associés à la maladie d'ALZHEIMER

- Dépression, hallucinations, trbl. du sommeil → voir chapitre «Trouble neurocognitif majeur» → p. 1341

