

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE : 2006

THESE N° 112 / 1

**ACTIVITE BUTYRYLCHOLINESTERASE SERIQUE
ET DEMENCES DU SUJET AGE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 5 avril 2006

PAR

Cécile LAUBARIE MOURET

Née le 27 septembre 1977 à Limoges

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 142568 0

EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. le Professeur	Thierry DANTOINE	Président et Directeur
M. le Professeur	Daniel BUCHON	Juge
M. le Professeur	Louis MERLE	Juge
M. le Professeur	Jean-Yves SALLE	Juge
M. le Docteur	Jean-Pierre CHARMES	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

C.S = Chef de service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE

MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE – ECONOMIE DE LA SANTE - PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène

DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

JULIA Annie
LAPLAUD Paul

MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES PHYSIOLOGIQUES
 PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET GENETIQUE MOLECULAIRE, CHIMIE DES
 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
 LABORATOIRE D'HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE
 ET DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION
 LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE
 BIOCHIMIE ET GENETIQUE MOLECULAIRE, CHIMIE DES
 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
 LABORATOIRE D'HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE
 ET DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION
 RHUMATOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry DANTOINE, pour son soutien et sa confiance, pour m'avoir permis d'affirmer mon goût pour la gériatrie et surtout pour toute l'admiration que je lui porte.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CHARMES, pour m'avoir enseigné la rigueur et le souci du détail nécessaires à la pratique de cette profession.

A Monsieur le Professeur Daniel BUCHON, pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour m'avoir soutenu dans mon projet personnel.

A Messieurs les Professeurs Louis MERLE et Jean-Yves SALLE, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Jean DEBORD pour sa participation à ce travail.

A Eric, mon mari, pour sa compréhension et son dévouement durant ces longues années d'études, pour toute l'estime et le respect qu'il me porte.

A Léo, mon fils, pour tout l'amour et le bonheur qu'il me donne.

A ma mère, pour m'avoir appris à me dépasser et à exiger le meilleur de moi-même, pour son amour, son dévouement et son éternel soutien.

A mon père, pour la fierté et l'amour qu'il me porte

A ma grand-mère qui n'est plus parmi nous aujourd'hui, mais à qui vont toutes mes pensées. « Mon goût pour la gériatrie vient de mon amour pour toi, et me rapproche chaque jour de toi. Je te dédie ce travail. »

PLAN

INTRODUCTION

RAPPELS SUR L'ACETYLCHOLINE ET LA VOIE CHOLINERGIQUE

1. Biogénèse
2. Distribution
3. Libération
4. Catabolisme
5. Effets muscariniques
 - a. Effets cardiaques
 - b. Effets vasculaires
 - c - Effets sur les fibres lisses autres que vasculaires
 - d - Effets sur les sécrétions
 - e - Effets sur l'œil
6. Effets nicotiniques
 - a - Au niveau des ganglions du système nerveux autonome
 - b - Au niveau neuromusculaire
 - c - Au niveau du système nerveux central

LA BUTYRYLCHOLINESTERASE

1. Historique
2. Caractéristiques biochimiques
 - a - Famille
 - b - Structure
3. Propriétés enzymatiques
 - a - Activité estérasique
 - b - Activité acylamidase aryle
4. Formes moléculaires
 - a - Les formes symétriques
 - b - Les formes asymétriques

5. Polymorphisme génétique

- a - La région génomique
- b - Les différentes variantes de la BuChE

6. Inhibiteurs des cholinestérases

- a - Les composés d'ammonium quaternaire : édrophonium, physostigmine, néostigmine, démécarium
- b - Les esters de carbamyl
- c - Les organophosphates en tant qu'anticholinestérases
- d - Les poisons naturels des cholinestérases

7. Rôles

- a - Hydrolyse ou épuration de certains produits
- b - Rôle dans le métabolisme lipidique
- c - Rôle dans les pathologies hépatiques et pulmonaires et dans les cancers
- d - Rôle dans la transmission cholinergique
- e - Rôle dans la Maladie d'Alzheimer (MA)
 - e.1 - Augmentation croissante de l'activité butyrylcholinestérase par rapport à l'acétylcholinestérase au cours de l'évolution de la MA
 - e.2 - BuChE et amyloïdogénèse
 - e.3 - Variante K de la BuChE et MA
 - e.4 - BuChE et traitement de la maladie d'Alzheimer

DEMENCES DU SUJET AGE

1. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES

- a - Epidémiologie descriptive des démences et de la maladie d'Alzheimer
 - a.1 - Prévalence
 - a.2 - Incidence
 - a.3 - Mortalité et survie
- b - Principaux facteurs de risque de la MA
 - b.1 - l'âge
 - b.2 - l'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E
 - b.3 - le sexe
 - b.4 - les antécédents familiaux
 - b.5 - le niveau d'étude
 - b.6 - les activités de loisirs
 - b.7 - la dépression
 - b.8 - les facteurs diététiques
 - b.9 - les facteurs vasculaires
 - b.10 - l'aluminium

- b.11 -les oestrogènes
- b.12 -les anti-inflammatoires
- b.13 -l'environnement familial et social
- b.14 -le périmètre crânien

2. Les principaux types de démences et leurs critères diagnostiques

a La maladie d'Alzheimer

- a.1 - Physiopathologie
- a.2 - Recommandations diagnostiques de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ANAES

b - La démence vasculaire

3. Les thérapeutiques

a - Traitement de la MA

- a.1 - Traitements substitutifs
- a.2 - Les approches étiologiques et préventives
- a.3 - Traitements radicalaires

b. - Traitement de la démence vasculaire

MATERIEL ET METHODES

1. Sujets
2. Mesure de l'activité butyrylcholinestérase sérique
3. Analyse statistique

RESULTATS

1. Analyse descriptive
 - a - 1er sous-groupe
 - b - 2ème sous-groupe
2. Analyse par régression linéaire multiple

DISCUSSION

CONCLUSION

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

La butyrylcholinestérase, deuxième enzyme impliquée dans la voie cholinergique après l'acétylcholinestérase, est reconnue actuellement comme étant délétère dans la Maladie d'Alzheimer.

En effet, elle intervient de différentes manières dans la physiopathologie de cette maladie notamment dans la genèse des plaques séniles et dans le déficit cholinergique.

De récentes études ont montré que l'inhibition de cette enzyme améliorerait le déclin cognitif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Cette enzyme se retrouvant dans le sérum, cette étude se propose d'investiguer l'activité sérique de la butyrylcholinestérase en tant que marqueur potentiel de la Maladie d'Alzheimer et des autres types de démences.

**RAPPELS SUR
L'ACETYLCHOLINE ET LA VOIE
CHOLINERGIQUE**

1 - Biogénèse :

Synthétisée à partir de l'acétate, l'acétylcholine (Ach) présente dans les tissus a deux origines :

- exogène : alimentaire
- endogène : biosynthèse à partir de la glycine en passant par la sérine, l'éthanolamine, la phosphatidyl-éthanolamine, la phosphatidyl-choline et la choline. La triméthylation de la phosphatidyl-éthanolamine dépend de la présence de vitamine B12, d'acide folique et de méthionine.

2 - Distribution :

L'acétylcholine est présente dans :

- le système nerveux central : cerveau, moelle, nerfs
- le système nerveux végétatif : au niveau des relais ganglionnaires sympathiques et parasympathiques et au niveau des terminaisons parasympathiques
- les terminaisons pré-synaptiques de la jonction neuromusculaire.

3 - Libération :

Au niveau des terminaisons pré-synaptiques, l'Ach est contenue dans des vésicules libérées lors de l'influx nerveux dans la fente synaptique.

La stimulation de récepteurs muscariniques pré-synaptiques inhibe la libération d'Ach et inversement, leur inhibition l'augmente.

4 - Catabolisme :

Les tissus contenant l'Ach et les enzymes permettant sa synthèse, contiennent également des cholinestérases hydrolysant l'Ach et expliquant ainsi son action fugace. La choline provenant de l'hydrolyse de l'Ach est recapturée par les terminaisons cholinergiques par un mécanisme actif Na⁺ et Cl⁻ dépendant.

5 - Effets muscariniques :

Ils sont inhibés par l'atropine.

a - Effets cardiaques :

- une bradycardie allant jusqu'à l'arrêt transitoire des battements (échappement vagal) par effet sinusal.
- une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire.
- une diminution de la force de contraction des oreillettes

b - Effets vasculaires : vasodilatation artériolaire.

c - Effets sur les fibres lisses autres que vasculaires :

- au niveau de l'intestin : augmentation du tonus avec parfois une augmentation des contractions péristaltiques d'où sensation de nausées et vomissements.
- au niveau des uretères : augmentation du tonus
- au niveau des bronches : broncho constriction.

d - Effets sur les sécrétions : augmentation des sécrétions salivaire, bronchique, cutanée et lacrymale.

e - Effets sur l'œil : myosis avec diminution du diamètre de l'iris d'où diminution de la pression intra-oculaire en facilitant l'écoulement de l'humeur aqueuse.

6 - Effets nicotiques :

L'Ach par ses effets nicotiques assure la transmission synaptique.

a - Au niveau des ganglions du système nerveux autonome :

La fibre pré-synaptique libère de l'Ach qui par ouverture des canaux sodiques liés aux récepteurs nicotiques, entraîne une dépolarisation à l'origine d'un nouvel influx dans la fibre post-synaptique.

Cette stimulation provoque à son tour une libération d'Ach par les terminaisons parasympathiques et de catécholamines par les terminaisons adrénergiques.

b - Au niveau neuromusculaire :

La stimulation d'un nerf moteur provoque la libération d'Ach dans la fente synaptique de la jonction neuro-musculaire.

Par contre la stimulation directe du muscle, même si elle entraîne des contractions, ne provoque pas de libération d'Ach.

L'Ach agit sélectivement au niveau de la jonction neuro-musculaire :

- apportée en faible quantité au niveau de la plaque motrice, elle déclenche une contraction musculaire
- appliquée sur le nerf ou le muscle (en dehors de la plaque motrice), elle n'entraîne aucun effet
- apportée en excès au niveau de la plaque motrice, elle peut inhiber les contractions musculaires consécutives à la stimulation du nerf.

c - Au niveau du système nerveux central :

La stimulation des récepteurs nicotiques du système nerveux central entraîne par ouverture des canaux cationiques une dépolarisation dont les conséquences sont encore mal précisées.

LA
BUTYRYLCHOLINESTERASE

1 - Historique

La butyrylcholinestérase (BuChE), connue également sous le nom de «pseudocholinestérase» ou «cholinestérase non spécifique», est une hydrolase de sérine qui catalyse l'hydrolyse des esters de choline dont la butyrylcholine, substrat qui serait issu du métabolisme des acides gras, se fixerait sur les récepteurs de l'acétylcholine et dont le rôle physiologique n'est pas élucidé (schéma 1).

L'activité enzymatique responsable de la catalyse des esters de choline a été mise en évidence pour la première fois en 1932 [172]. Par la suite il a été établi que deux enzymes étaient impliquées dans cette activité ; l'une montrant une spécificité pour l'acétylcholine [7] (schéma 2), et l'autre catalysant l'hydrolyse d'une large variété d'esters de choline et de non choline [129]. La première a ainsi été appelée cholinestérase « spécifique » ou acétylcholinestérase (AChE), et la deuxième « pseudocholinestérase », maintenant plus généralement appelée BuChE [129].

Pendant de nombreuses années la recherche sur la BuChE s'est limitée au domaine de l'anesthésie et de la toxicologie, tandis que la plus grande partie de la recherche sur les cholinestérases cérébrales était consacré à l'AChE étant donné sa fonction première dans la neurotransmission cholinergique. La BuChE était une enzyme non spécifique, donc non essentielle, gênant l'étude de l'AChE [166]. Ses concentrations élevées en dehors du système nerveux, comme par exemple dans le sang [166], ou encore l'existence de formes génétiques « silencieuses » n'ayant pas d'activité enzymatique typique [149, 160], ont renforcées cette opinion.

Ce n'est que récemment que des observations ont suggéré que la BuChE pourrait avoir des fonctions plus spécifiques que celles admises jusqu'à présent, notamment dans la transmission cholinergique [39, 61, 131] et dans l'évolution de certaines maladies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer [58, 146].

2 - Caractéristiques biochimiques

a - Famille :

Les cholinestérases cérébrales sont des protéines homologues présentes chez tous les vertébrés et appartenant à la famille des lipases/estérases dont tous les membres ont un facteur topologique commun appelé facteur α/β hydrolase [133]. Ce facteur se retrouve également au niveau des précurseurs hormonaux comme la thyroglobuline et des molécules d'adhésion cellulaire comme la neurologine [178].

b- Structure :

Chaque protomère de la BuChE possède 574 résidus d'acides aminés (aa) dont une triade catalytique composée d'un résidu sérine, histidine et acide glutamique [114, 152, 179]. Ces trois résidus sont situés dans le fond d'une gorge de 20 Å contenant un site anionique, le tryptophane, pouvant s'agglomérer à l'azote quaternaire cationique de la choline. Un acide aspartique et une tyrosine situés au bord de la gorge permettent de guider vers son fond des substrats chargés positivement tels que la butyrylcholine. Une poche acyle bordée par une lysine et une valine permet le maintien en place du groupe acyle des esters de choline durant la catalyse [125,179] (figure 1).

La BuChE et l'AChE sont des glycoprotéines [114, 166, 133]. La glycation participerait à la sécrétion, l'équilibre et l'élimination des cholinestérases. La BuChE est glyquée par 9 asparagines [114, 133, 137]. Son nombre élevé de sites de glycation contribuerait à allonger sa vie de moitié mais empêche actuellement de déterminer sa structure cristalline exacte et de comprendre ainsi ses mécanismes d'action [137].

3 - Propriétés enzymatiques

a - Activité estérasique :

La BuChE catalyse l'hydrolyse des esters de choline : la butyrylcholine, la succinylcholine et l'acétylcholine [166].

Elle catalyse également l'hydrolyse d'autres esters tels que la cocaïne, l'acide acétylsalicylique et l'héroïne [115, 124] et joue un rôle essentiel dans l'élimination des anticholinestérases naturelles (physostigmine) et synthétiques (organophosphates) [166].

b - Activité acylamidase aryle :

La BuChE a également une activité acylamidase aryle nécessaire à l'hydrolyse du groupement acyl des amines aromatiques [56]. La BuChE a donc une activité enzymatique additionnelle, distincte de son activité d'estérase.

Ce site enzymatique serait proche du site responsable de l'activité d'estérase [121], mais jusqu'à présent son substrat naturel n'est pas connu.

4 - Formes moléculaires

La BuChE présente différentes formes moléculaires identifiées suivant leur nature monomérique ou oligomérique[127, 128, 168].

a - Les formes symétriques :

- La forme globulaire G1 est une forme monomérique symétrique.
- La forme globulaire G2 est une forme dimérique, soit deux monomères reliés par une liaison disulfure entre les résidus de cystéine de chaque monomère.
- La forme globulaire G4 est forme tétramérique, soit deux formes G2 maintenues ensemble par des interactions hydrophobes.

Ces trois formes moléculaires des formes globulaires symétriques hydrophiles (figure 2).

b - Les formes asymétriques :

- Formes asymétriques amphiphiles

Ce sont des formes tétramériques G4 reliées aux membranes par une ancre protéique. Cette ancre protéique est un point d'ancrage membranaire riche en proline (PRIMA) impliqué dans l'oligomérisation des protomères catalytiques individuels [126, 145] (figure 2).

- Formes asymétriques dites à queue de collagène

Ce sont des formes tétramériques G4 reliées aux membranes par une triple ancre de collagène hélicoïdale non catalytique. Cet ensemble tétramérique est appelé A4.

Deux tétramères semblables constituent la forme A8 et trois tétramères la forme A12.

La queue de collagène – collagène Q- a une région d'attachement amino-terminale riche en proline qui favorise l'assemblage de ces multimères à la matrice extra-cellulaire [21, 48] (figure 2).

5 - Polymorphisme génétique

a - La région génomique :

La BuChE est codée par un gène localisé sur le chromosome 3 locus 26 [64, 151]. La région génomique possède quatre exons et trois grands introns, le tout correspondant à 70 kilobases [10]. En comparaison, le gène qui code l'AChE est localisé sur le chromosome 7, il possède 6 exons et sa taille est de 7 kb [10, 57].

b - Les différentes variantes de la BuChE :

Plus de quarante mutations de la BuChE ont été identifiées mais toutes n'ont pas été étudiées entièrement. En général ces mutations produisent des enzymes avec différents niveaux d'activité catalytique [98, 159]. Kalow et Genest [88] ont étudié les différentes variantes de la BuChE en utilisant un inhibiteur : la dibucaïne.

La forme la plus commune de l'enzyme, la BuChE de type sauvage (BuChE-WT) est inhibée par la dibucaïne.

La substitution au niveau du codon 70 d'un acide aspartique par un résidu de glycine (D70G) code pour une enzyme – la variante atypique de la BuChE – qui est insensible à l'inhibition par la dibucaïne [119] et qui a 30 % d'activité enzymatique de moins que la BuChE de type sauvage [138]. Les homozygotes pour cette mutation connaissent une apnée prolongée après l'administration de succinylcholine et des effets secondaires significatifs : dépression sévère, insomnie et perte de poids importante, après l'ingestion de pyridostigmine, inhibiteur de cholinestérase [116].

La mutation au niveau du codon 539 par remplacement d'une alanine par un résidu thréonine (A539T) conduit à une variante génétique appelée « variante K » (BuChE-K) qui possède environ 33 % d'activité enzymatique de moins que la BuChE de type sauvage [16, 161].

La mutation au niveau du codon 497 qui change un résidu d'acide glutamique en valine (E497V) conduit à une troisième variante génétique appelée « variante J » possédant environ 66 % d'activité enzymatique de moins que la BuChE de type sauvage [17, 54].

La substitution d'un résidu de valine par une méthionine au niveau du codon 142 (V142M) est appelée « variante H » dont l'activité enzymatique est réduite de 90 % par rapport à l'enzyme de type sauvage [183, 83].

La BuChE est normalement inhibée par le fluorure [166] ; cependant deux formes résistantes ont été retrouvées. Dans la première, la thréonine au niveau du codon 243 est remplacée par une méthionine (T243M) et dans la seconde, la glycine au niveau du codon 390 est remplacée par une valine (G390V) [140].

Il existe au moins douze formes mutantes supplémentaires de la BuChE sans activité connue. Elles sont appelées les « variantes silencieuses » car elles ne peuvent pas catalyser l'hydrolyse des esters de choline [149, 111].

Les fréquences alléliques des formes W, K et atypique de la BuChE sont respectivement d'environ 85 %, 10 % et 13 %, avec quelques personnes porteuses de la double mutation (ex : K et atypique) [169]. Les autres mutations sont beaucoup moins fréquentes.

Cependant la fiabilité de ces estimations doit être réexaminée car des différences de fréquence allélique ont été signalées à l'intérieur de populations ethniques variées [105, 120].

Par exemple, la variante atypique est la plupart du temps absente chez les japonais [120] alors que sa fréquence est élevée chez les populations des régions d'origine des solanacées, plantes pouvant contenir des alcaloïdes inhibant le type sauvage et non la forme atypique et favorisant ainsi à travers l'alimentation une résistance à l'empoisonnement [44].

Globalement, on en sait peu sur les conséquences fonctionnelles de la plupart de ces variantes, en dehors de la variante K impliquée dans des maladies du système nerveux [40].

6 - Inhibiteurs des cholinestérases

a - Les composés d'ammonium quaternaire : édrophonium, physostigmine, néostigmine, démécarium

Ils agissent par inhibition compétitive simple. Ils se lient de façon sélective au site actif de la cholinestérase où ils sont stabilisés par l'interaction de leur groupement ammonium quaternaire avec le site anionique situé au fond de la gorge de 20 Å [71].

L'édrophonium est principalement indiqué dans le diagnostic de la myasthénie en permettant l'accumulation d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et ainsi une augmentation rapide et brève de la force musculaire.

La physostigmine est principalement indiquée dans le traitement de l'anorexie, l'atonie gastrique et la constipation par effets muscariniques et nicotiniques.

La néostigmine est principalement indiquée dans les intoxications aux curares, la rétention d'urine et dans le diagnostic de la myasthénie ; elle est un des nombreux dérivés de la physostigmine.

Le démécarium est indiqué dans le traitement des glaucomes.

b - Les esters de carbamyl

Ils agissent comme des semi-substrats. Durant la catalyse, une enzyme carbamoyl intermédiaire est formée, plus stable que la cholinestérase acétyle intermédiaire. L'hydrolyse très lente de l'enzyme intermédiaire séquestre efficacement la cholinestérase pendant plusieurs heures [164].

c - Les organophosphates en tant qu'anticholinestérases

Les organophosphates (Ops), principalement synthétiques, mais apparaissant naturellement dans les cyanobactéries [32], agissent comme semi-substrats des cholinestérases en phosphorylant la sérine du site actif comme le substrat acyle naturel. La vitesse de phosphorylation étant beaucoup plus lente que la vitesse de désacylation, les Ops sont des inhibiteurs irréversibles des cholinestérases.

Les Ops sont des insecticides puissants, inhibant la cholinestérase musculaire des insectes lors de leur vol et entraînant ainsi leur paralysie puis leur mort.

Suite à l'usage extensif des pesticides organophosphorés dans l'agriculture, les empoisonnements humains accidentels ont augmentés de 0.5 à 1 million de cas par an dans le monde entre 1973 et 1984 (Conseil de Sécurité des Nations Unies, 1984), les habitants les plus affectés se trouvant dans des zones mal réglementées.

Bien que la plupart des insecticides modernes soit conçue pour avoir une toxicité peu élevée pour les vertébrés, une consommation alimentaire subaiguë de ces substances : restes contaminants sur les fruits et les légumes, peut entraîner un empoisonnement cholinergique chronique des poissons, des animaux et donc des humains [153].

Cet empoisonnement a :

- des effets immédiats : dépression respiratoire, paralysie musculaire et convulsions [49].
- des effets retardés : diarrhée, perte de poids, insomnie, myopathie et dépression [181].
- des effets hématologiques : risque accru de leucémies [27].
- des effets sur le génome [150] : un individu ayant une activité butyrylcholinestérasique excessivement basse et un antécédent d'exposition aux Ops agricoles, a connu une multiplication par 100 du gène de la variante atypique de la BuChE. Cette amplification génique n'a pas été constatée chez ses parents, mais a été transmise à sa descendance. Les conséquences cliniques de cela n'apparaissent pas encore, mais tout effet potentiel des Ops sur le génome inquiète beaucoup.
- des effets sur le système nerveux : diminution des récepteurs muscariniques suite à l'inhibition chronique de l'AChE [34].

d - Les poisons naturels des cholinestérases

Les glyco-alcaloïdes et les aglycones des solanacées : pommes de terre, tomates, aubergines, inhibent les cholinestérases. Bien que les effets in

vitro de ces substances et les cas d'empoisonnement par celles-ci aient été montrés en détail, il n'est pas encore évident qu'elles exercent une pression évolutive [44].

7 - Rôles

a - Hydrolyse ou épuration de certains produits

La BuChE étant capable d'interagir avec un éventail plus large de ligands que l'AChE et dans certains cas à des vitesses beaucoup plus élevées, elle est probablement l'épurateur majeur des agents anticholinestérasiques [164].

La succinylcholine, inhibiteur d'AChE, est un relaxant musculaire communément utilisé en anesthésie. La BuChE reconnaît la succinylcholine comme un substrat, et sa lente hydrolyse limite sa durée d'action in vivo [164]. La variante « atypique » de la BuChE est incapable quant à elle d'hydrolyser la succinylcholine. Ainsi les porteurs de cette mutation connaissent une apnée prolongée pouvant être mortelle après l'administration de ce produit par prolongation de son action paralysante sur les muscles [89, 104, 164].

Le mivacurium, autre agent anesthésique, est également métabolisé par la BuChE [40].

In vitro, la BuChE hydrolyse la liaison ester méthyle de la cocaïne et de ses dérivés [53, 80]. In vivo, alors que le cytochrome P450 catabolise la cocaïne en nitrooxide norcocaïne hépato-toxique, l'hydrolyse de la cocaïne par la BuChE donne des produits moins nocifs.

Les taux sériques de la BuChE sont également en corrélation avec ceux de la cocaïne et apparentés et avec leurs effets physiologiques, ce qui confirme son rôle d'épurateur des narcotiques [90, 91].

Par ailleurs il a été montré que la BuChE humaine confère une protection contre la toxicité de la cocaïne chez le rat, lorsqu'elle est donnée de manière prophylactique thérapeutique [41].

Après avoir pris connaissance des effets pharmaceutiques de la cocaïne, une série d'analogues a été synthétisée, donnant quelques uns des anesthésiques locaux encore en usage. Leur chimie étant basée sur celle de la cocaïne, il n'est pas étonnant qu'ils soient hydrolysés et inactivés par la BuChE [13].

L'activité acylamidase aryle de la BuChE pourrait être impliquée dans l'hydrolyse des antalgiques comme le paracétamol [12].

b - Rôle dans le métabolisme lipidique

La BuChE est associée aux lipoprotéines de basses et très basses densités, LDL et VLDL, ce qui suggère qu'elle pourrait avoir un rôle dans le métabolisme lipidique [97], et l'activité butyrylcholinestérase pourrait être modifiée lors de dyslipidémies [86].

c - Rôle dans les pathologies hépatiques et pulmonaires et dans les cancers

Une diminution de l'activité butyrylcholinestérase sérique a été observée dans des pathologies hépatiques : hépatites chroniques, cirrhoses, métastases. Elle serait également modifiée lors de certaines atteintes pulmonaires : asthme, tuberculose, et dans certains cancers [42, 135].

d - Rôle dans la transmission cholinergique

L'AChE et la BuChE sont toutes les deux présentes au niveau des synapses cholinergiques. L'AChE est libérée par le neurone et la BuChE est synthétisée dans les cellules gliales [132, 187]. Dans un cerveau sain, l'AChE est responsable de 80 % de la destruction intra-synaptique d'acétylcholine contre 20 % pour la BuChE [59] (schéma 2). L'AChE a comme substrat spécifique l'acétylcholine, alors que la BuChE est capable d'en hydrolyser de nombreux autres.

L'étude récente de souris mutées ne possédant pas le gène de l'AChE et donc dépourvues de toute activité acétylcholinestérase, a montré que la BuChE était capable d'hydrolyser l'acétylcholine et pouvait jouer un rôle dans la transmission cholinergique [188]. En présence d'un inhibiteur spécifique de la BuChE, ces souris décédaient d'un choc toxique cholinergique. Leur BuChE ainsi inactivée ne pouvait compenser l'absence génétique de l'acétylcholinestérase. De plus chez ces souris, l'activité

butyrylcholinestérase est beaucoup plus élevée que chez les souris souches sauvages non mutées [109].

La BuChE et l'AChE sont distinctes au niveau de leur cinétique. L'AChE agit de façon optimale lorsque l'ACh est présente à de faibles concentrations et commence à être inhibée quand ce substrat se trouve en excès. Au contraire, la BuChE a une activité maximale en présence de fortes concentrations d'ACh [166] (tableau I-1). Comme les travaux sur les animaux transgéniques, ceci confirme une complémentarité anticholinergique des deux enzymes [112].

En ce qui concerne les formes moléculaires de la BuChE, la forme G4 est la plus abondante dans le cerveau humain sain et joue un rôle important dans la dégradation de l'ACh [11].

e - Rôle dans la Maladie d'Alzheimer

e.1 - Augmentation croissante de l'activité butyrylcholinestérase par rapport à l'acétylcholinestérase au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer

Le rôle de la BuChE dans la voie cholinergique fait suspecter une implication physiopathologique pouvant être importante dans la maladie d'Alzheimer (MA).

Comme noté antérieurement, dans le cerveau normal, l'AChE représente environ 80 % de l'activité cholinestérasique [59]. Dans la MA à un stade avancé, l'activité de l'AChE est réduite à 55-67 %, notamment dans les régions cérébrales impliquées dans la maladie, alors que celle de la BuChE augmente [147] (tableau I-2). La proportion de la BuChE par rapport à l'AChE varie de façon spectaculaire dans les régions cérébrales affectées par la maladie, de 0.5 jusqu'à 11 au cours de l'évolution de la maladie [62].

Ainsi en diminuant la quantité d'acétylcholine disponible dans les synapses saines ou partiellement épargnées, la BuChE aurait un effet délétère lors de la MA, à la fois au stade initial mais également à un

stade plus évolué où son action anticholinergique semble devenir prépondérante.

La BuChE jouerait donc un rôle croissant dans le déficit cholinergique au cours de l'évolution de la maladie.

A noter cependant, qu'aucune étude n'a pour l'instant comparé la proportion d'hydrolyse de l'acétylcholine réalisée par l'acétylcholinestérase et par la butyrylcholinestérase selon le stade d'évolution de la maladie.

e.2 - BuChE et amyloïdogénèse

Il existe des arguments scientifiques en faveur de l'implication de la BuChE dans la genèse des plaques séniles :

- l'ajout de BuChE purifiée à des cultures de neurones déjà en présence de substance β -amyloïde, augmente les dépôts amyloïdes neurotoxiques [15].
- lors de l'autopsie de cerveaux de malades Alzheimer, l'activité butyrylcholinestérase était plus importante au niveau des plaques séniles en formation et des lésions de dégénérescence neurofibrillaire [132].

La BuChE serait donc un facteur favorisant l'amyloïdogénèse à l'origine de la formation des plaques séniles.

e.3 - Variante K de la BuChE et MA

➤ Variante K et forme tardive de la MA

Lehmann et al. [103] ont les premiers mis en évidence une association significative entre une variante génétique de la butyrylcholinestérase (la forme « K ») et la survenue de maladie d'Alzheimer dite « tardive » (après 65 ans) chez les patients à risque porteur du gène de l'apolipoprotéine E4 (ApoE4). Ces travaux ont été ensuite confirmés par d'autres auteurs [70, 154].

Ainsi une étude récente portant sur une population d'Iran d'une moyenne d'âge de 75ans (105 sujets atteints de la MA comparés à 129 sujets sains) confirme que la variante K de la BuChE est un facteur de risque significatif dans la survenue de la forme tardive de la MA (> 75 ans) et l'apoE4 dans la survenue des formes précoces (< 75 ans). Cette étude retrouve de plus une association synergique entre la BuChE-K et l'apoE4, les sujets porteurs du double génotype ayant un risque accru de survenue de MA de forme précoce (<75 ans) [154].

De plus, même si le gène de l'apoE4 est connu comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer [139], le mécanisme par lequel il agit reste encore mal élucidé. L'association gène de la butyrylcholinestérase / ApoE4 / maladie d'Alzheimer a ainsi ouvert un nouveau champ de recherche dans ce domaine.

➤ Variante K et protéine tau

La BuChE-K est associée à une diminution de la phosphorylation de la protéine tau au niveau du cortex temporal chez les patients atteints de la MA, sans retentissement sur le dépôt du peptide β -amyloïde [14].

e.4- BuChE et traitement de la maladie d'Alzheimer

➤ Apports de la recherche fondamentale

L'inhibition de la butyrylcholinestérase et ses effets sur les fonctions cognitives ont d'abord été étudiés chez l'animal. Chez le rat sain, des inhibiteurs spécifiques de la butyrylcholinestérase provoquent une augmentation significative de la concentration d'acétylcholine dans le cortex cérébral [60]. Au plan clinique, ces effets cholinergiques se sont traduits par une amélioration des capacités d'apprentissage pour les jeunes rats ou de mémorisation chez les rats plus âgés [68, 79]. Ainsi des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives semblent s'associer à l'inhibition de la butyrylcholinestérase chez l'animal sain.

Sur des cultures cellulaires, la présence d'inhibiteurs de la butyrylcholinestérase s'accompagne d'une diminution des concentrations de précurseurs du peptide amyloïde dans les neurones et dans le milieu extracellulaire [99, 165] puis d'une diminution des dépôts amyloïdes [69]. Ceci a été confirmé chez l'animal porteur de lésions cérébrales [73].

En maintenant des concentrations synaptiques d'acétylcholine à des niveaux satisfaisants, l'inhibition de la butyrylcholinestérase semble donc pouvoir maintenir voire améliorer les fonctions cognitives mais cela doit être confirmé chez l'animal malade. En diminuant l'amyloïdogénèse, l'inhibition de la butyrylcholinestérase pourrait donc influencer sur la progression de la maladie.

➤ Apports des études cliniques

Parmi les médicaments anticholinestérasiques disponibles actuellement pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, seule la Rivastigmine est un inhibiteur mixte de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase. L'efficacité clinique de l'inhibition de la butyrylcholinestérase n'est donc évaluable que grâce à ce médicament.

Trois études se sont récemment intéressées à rechercher une corrélation entre la baisse d'activité butyrylcholinestérase induite par la Rivastigmine et l'amélioration clinique de patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère :

- la première, non encore publiée a montré une corrélation significative (coefficient de corrélation $r=-0,61$, $p<0,01$) entre la diminution de l'activité butyrylcholinestérase (mesurée dans le LCR) et l'amélioration des performances cognitives des malades [35]. Cette corrélation était d'ailleurs plus forte statistiquement que la corrélation retrouvée entre la diminution de l'activité acétylcholinestérasique et l'amélioration des performances cognitives ($r=-0,56$, $p<0,05$). Cependant la

publication définitive de cette étude n'est pour l'instant pas sortie.

- la deuxième étude a réalisé le suivi de 11 patients Suédois (âge moyen : 70,4 +/-1,8 ans, 4 femmes, 7 hommes) atteints de maladie d'Alzheimer à un stade modéré (MMS à 24,9 +/-0,8, variant de 21 à 29) sur une période de 12 mois [38]. Des mesures d'activités acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase ont été suivies dans le sang et dans le LCR, en association avec des tests neuropsychologiques. Les résultats ont également montré une amélioration cognitive corrélée à la baisse de l'activité butyrylcholinestérase sérique et dans le liquide céphalo-rachidien (significative au sixième mois de traitement et à la limite de la significativité ensuite, probablement du fait du faible nombre de malades inclus).

- la troisième étude [63], en appliquant la même méthodologie a retrouvé des résultats similaires mais plus homogènes dans une population Suisse de 18 malades atteints de maladie d'Alzheimer. L'inhibition de la butyrylcholinestérase, qu'elle soit mesurée dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sang était aussi corrélée à une amélioration cognitive.

Dans une étude récente incluant 339 malades atteints de maladie d'Alzheimer, le génotype K de la butyrylcholinestérase a été retrouvé présent dans un tiers des cas et était associé à un déclin cognitif plus lent par rapport aux malades porteurs du génotype "sauvage" ($p < 0,05$). Cette étude n'a pas étudié les niveaux d'activité Butyrylcholinestérase [118].

L'étude multicentrique sur 994 malades atteints de maladie d'Alzheimer comparant l'efficacité de deux anticholinestérasiques, le Donépézil (inhibiteur spécifique de l'acétylcholinestérase) et la Rivastigmine (inhibiteur mixte de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase) a montré une différence significative

d'efficacité sur le ralentissement du déclin cognitif en faveur de la Rivastigmine dans le sous-groupe de patients (n=86) présentant le génotype "sauvage" de la butyrylcholinestérase (génotype associé à une activité enzymatique plus élevée). Mais là encore les niveaux d'activités n'ont pas été mesurés [28].

Enfin, une étude radioclinique évaluant la diminution de la densité de la substance grise cérébrale sur une période de 22 semaines chez 26 patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré a noté l'absence d'atrophie pariéto-régionale chez les patients traités par un inhibiteur de la butyrylcholinestérase par rapport aux patients traités par un inhibiteur sélectif de l'acétylcholinestérase [180].

DEMENCES DU SUJET AGE

1 - RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES

a - Epidémiologie descriptive des démences et de la maladie d'Alzheimer

a.1 - Prévalence :

D'après les résultats de l'étude coopérative européenne tirés de données réunissant onze cohortes [113] à partir d'échantillons tirés au hasard dans la population et de l'utilisation des critères DSM-III-R de démence et NINCDS-ADRDA de maladie d'Alzheimer chez les sujets de plus de 65 ans permettant d'analyser 2 346 cas de démence de gravité légère à sévère :

- la prévalence de la démence standardisée sur l'âge est de 6.4% :
 - 4.4% pour la maladie d'Alzheimer (MA)
 - 1.6% pour les démences vasculaires ou mixtes
 - 0.4% pour les autres démences

- la prévalence de la démence augmente avec l'âge de 1.2 % entre 65 et 69 ans à 28.5 % après 90 ans, celle de la MA de 0.6 à 22.2 % et celle des démences vasculaires et mixtes de 0.3 % à 5.2 % (tableau II-1).

- la prévalence de la démence est plus élevée chez les femmes après 80 ans, après 70 ans pour la MA, après 85 ans pour la démence vasculaire ou mixte (tableau II-1).

a.2 - Incidence :

D'après les résultats de l'étude coopérative européenne chez les sujets de plus de 65 ans dans huit cohortes [50] :

- l'incidence globale de la démence est de 19.4 pour 1 000 personnes par année (PA).
- cette incidence augmente avec l'âge de 2.4 pour 1 000 entre 65 et 69 ans à 70.2 pour 1 000 après 90 ans, celle de la MA de 1.2 à 53.5 pour 1 000 et celle des démences vasculaires et mixtes de 0.7 à 8.1 pour 1 000 (tableau II-2).
- l'incidence de la démence et de la MA est plus élevée chez la femme après 75 ans (tableau II-2).

En France, le nombre de cas prévalents et incidents de démence a pu être calculé à partir des données du dernier recensement de la population en 1999. Ainsi en 1999 il y avait 656 000 déments en France, dont 70% de femmes, les deux tiers ayant 80 ans et plus. Chaque année il y avait 165 000 nouveaux cas, dont 70% étaient survenus chez des personnes de 80 ans et plus, et 71.5% chez des femmes (tableau II-3).

a.3 - Mortalité et survie :

Le risque de décès est accru au cours de la démence.

Dans la population générale, le risque relatif (RR) de décès chez les sujets déments est de 1.4 à 4.1 pour la MA et de 1.9 à 3 pour la démence toutes causes confondues. La part de décès attribuables à la démence a été estimée à 14 % [2].

L'analyse des cas incidents dans la population générale montre une médiane de survie de 3.4 ans au cours des démences et de 3.7 ans pour la MA [2], ce qui souligne le diagnostic souvent tardif de la maladie.

La survie des sujets déments est plus courte en cas de :

- âge élevé [4]
- sexe masculin [4]
- dépendance pour les activités de base de la vie quotidienne [3,75]
- déficit cognitif sévère au moment du diagnostic [75]
- institutionnalisation [82]
- haut niveau d'éducation : ces sujets auraient une « réserve cérébrale » leur permettant de rester plus longtemps asymptomatiques ; ainsi le diagnostic serait fait à un stade plus avancé et donc plus proche du décès ; mais ces résultats n'ont pas été confirmés [55, 174] ; un effet inverse du niveau d'éducation a même été observé [3].
- démence vasculaire ; le pronostic est moins favorable que pour la MA, surtout chez les sujets les plus jeunes [25]

Dans l'étude Paquid¹ :

- la médiane de survie a été estimée à 4.5 ans à partir de l'apparition des premiers symptômes de la maladie.
- le risque de décès est moindre chez les femmes RR=0.7 (0.5 pour la MA).

¹ L'étude épidémiologique PAQUID (Quid sur les Personnes Agées), a pour objectif de décrire l'évolution du fonctionnement cérébral après 65 ans, le nombre de démences séniles et en particulier de maladie d'Alzheimer ainsi que leur déterminants et leur évolution en terme de dépendance et d'entrée en institution. C'est une cohorte de 4 134 personnes âgées de 65 ans et plus vivant à domicile ou en institution tirés au sort dans les départements de la Gironde, dont la distribution d'âge de la population est proche de celle de la France, et de la Dordogne qui est le département dont l'âge moyen de la population est le plus élevé de France. Le très bon taux de participation (70 %) permet l'extrapolation des résultats à la France entière.

- la survie diminue de façon importante quand le début de la démence est plus tardif ; quand elle débute à 75 ans la médiane de survie est de 4.5 ans pour les hommes et 7.3 ans pour les femmes ; à 85 ans elle est de 3.5 ans pour les hommes et 4.4 ans pour les femmes.
- le niveau d'éducation n'a qu'un effet modéré sur la survie

b - Principaux facteurs de risque de la MA :

La MA est multifactorielle, à la fois sous la dépendance de facteurs environnementaux et de facteurs individuels :

b.1 - l'âge :

C'est le principal facteur de risque [100, 106] : l'incidence de la MA double pratiquement par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans (tableau II-2).

b.2 - l'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E :

Dans le système nerveux central, l'apolipoprotéine E (apoE) est une protéine assurant un rôle de transport des lipoprotéines et intervenant au niveau neuronal par le biais de différents récepteurs [37]. Il existe trois isoformes : apoE2, apoE3 et apoE4 dont les fréquences respectives sont 7 %, 78 % et 15 % dans les populations américaine ou européenne de type caucasien.

Ces isoformes résultent du polymorphisme du gène apoE localisé au niveau du chromosome 19 et dont il existe trois allèles (ϵ 2, ϵ 3 et ϵ 4) dont les différentes combinaisons sont à l'origine du génotype de chaque individu.

Les études épidémiologiques ont montré que le pourcentage de porteurs de l'allèle ϵ 4 était significativement plus élevé chez les patients atteints de la MA que chez les patients sains [26, 47, 175].

Dans les études cas-témoins, le RR d'être atteint de la MA en prenant comme référence le génotype le plus fréquent ϵ_3/ϵ_3 , est multiplié par 12.5 pour le génotype ϵ_4/ϵ_4 , par 2.7 pour le génotype ϵ_3/ϵ_4 , et par 0.6 pour le génotype ϵ_2/ϵ_3 [122].

Les mécanismes physiopathologiques seraient une action directe de l'apoE et notamment de l'isoforme apoE4 sur le peptide β -amyloïde ($A\beta$). Cette affinité semble favoriser la conformation en feuillets ϵ plissés du peptide $A\beta$ et le rendrait insoluble à l'origine de formation de plaques séniles [122].

Ce risque conféré par l'allèle ϵ_4 et sa fréquence dans la population est responsable de l'observation de plusieurs cas de MA dans une même famille, surtout chez les apparentés d'homozygotes ϵ_4/ϵ_4 . Cependant il est important de souligner que l'allèle ϵ_4 n'est qu'un facteur de risque et que de nombreuses personnes porteuses de cet allèle ne développeront pas de MA [122].

b.3 - le sexe

Le risque d'être atteint de la MA est plus important chez les femmes, notamment après 80 ans [51, 100, 106]

Dans l'étude Paquid, l'incidence de la MA est plus élevée chez les hommes jusqu'à l'âge de 80 ans, puis après cette tendance s'inverse. Le RR de développer une MA pour une femme a été estimé à 0.82 à 75 ans, et à 1.71 à 85 ans. Les explications nombreuses font intervenir les oestrogènes, les différences génétiques et socioculturelles.

Une autre explication est suggérée par la différence d'espérance de vie entre les hommes et les femmes dans la population générale : les hommes survivant seraient plus résistants aux maladies dégénératives. Ainsi aux Etats-Unis où l'écart d'espérance de vie est moindre, la différence de risque entre les deux sexes d'être atteint de la MA n'a pas été retrouvée [43].

b.4 - les antécédents familiaux

Plusieurs études transversales ont mis en évidence un risque accru de MA (RR entre 2 et 4) chez les sujets ayant un parent dément au premier degré [24, 134]. Mais l'analyse des données de plusieurs grandes cohortes européennes prospectives effectuées dans la population générale, n'a pas retrouvé d'association entre antécédents familiaux et risque de MA [100].

b.5 - le niveau d'étude

Une association est retrouvée entre bas niveau d'éducation et risque de MA [107, 173].

Dans l'étude Paquid, les sujets n'ayant pas obtenu le certificat d'études primaires (CEP) ont un risque accru de démence et de MA (effet non observé chez les femmes de plus de 80 ans moins scolarisées) (tableau III). Les sujets ayant eu le CEP pourraient avoir une « réserve cérébrale » leur permettant de mieux résister à la maladie et de différer son expression clinique de 4 à 5 ans.

b.6 - les activités de loisirs

La pratique de loisirs comme voyager, jardiner, bricoler, tricoter, faire du sport... est associée à un risque moindre de démence et de MA, car elle serait un entraînement permettant au sujet de maintenir ses capacités cognitives et retarderait ainsi l'apparition de la démence [46].

b.7 - la dépression

Une étude [85] a conclu à une association entre dépression et démence avec un RR de 1.16 à 3.5 pour les études cas-témoins et de 1.08 à 3.2 pour les études de cohorte.

Plusieurs hypothèses sont avancées, les plus probables étant :

- la dépression est un syndrome prodromique de la démence
- la dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs précoces
- la dépression de part ses conséquences cognitives et fonctionnelles, permet de diagnostiquer plus tôt une démence débutante
- la dépression est un facteur causal de la démence

b.8 - les facteurs diététiques

La consommation modérée de vin pourrait avoir un rôle protecteur sur la survenue d'une démence ou de la MA [141]. L'étude Paquid a confirmé ce résultat et retrouve un RR d'apparition de MA de 0.28 lors de la consommation quotidienne de 2 à 4 verres de vin.

Le rôle antioxydant des tannins du vin et un effet pseudo-œstrogène de l'alcool en seraient probablement la cause.

La consommation de poisson [87] ou d'antioxydants pourraient également être associée à un risque moindre de MA.

b.9 - les facteurs vasculaires

L'hypertension artérielle et l'athérosclérose sont associées à un risque accru de MA [76, 167] et le traitement de l'HTA entraînerait une réduction de son incidence.

L'étude Syst-Eur retrouve une réduction de 50% de l'incidence de la MA en cas de diminution des chiffres de pression artérielle de 2 mmHg [102].

Le diabète multiplierait le RR de survenue d'une MA par 1.9 [143].

Le tabagisme aurait un effet néfaste [130, 142] avec un RR estimé à 2.3.

Une étude préliminaire a montré une relation inverse entre taux d'HDL cholestérol et risque de démence, le RR étant de 0.1 chez les sujets ayant un taux d'HDL élevé [22].

L'association entre facteurs de risque vasculaire et démences vasculaires est quant à elle totalement établie.

b.10 - l'aluminium

L'aluminium contenu dans les eaux de boisson est responsable de la formation de dégénérescences neurofibrillaires chez l'animal. L'étude Paquid tend à trouver une association entre un taux élevé d'aluminium (>100µg/L) et un risque accru de MA (RR=2).

b.11 - les oestrogènes

Le traitement substitutif de la ménopause par les oestrogènes est associé à un risque moindre de MA [93, 144].

b.12 - les anti-inflammatoires

Les AINS en réduisant certainement l'inflammation observée au niveau des lésions histopathologiques seraient liés à un risque moindre de MA [23].

b.13 - l'environnement familial et social

Les sujets célibataires ou vivant seuls ont un risque deux fois plus important de développer une démence que les sujets vivant en couple [74].

Un faible réseau social augmente le risque de démence de 60 % [52].

b.14 - le périmètre crânien

Des études préliminaires ont mis en évidence un risque accru de MA en cas de petit périmètre crânien [67, 163].

Des facteurs de risque comme les traumatismes crâniens ou la profession, semblent avoir un rôle peu crédible.

2 - Les principaux types de démences et leurs critères diagnostiques

La démence est un syndrome clinique commun pouvant relever de plusieurs causes, les principales étant les affections dégénératives ou vasculaires cérébrales. La démarche diagnostique consiste donc dans un premier temps à établir le diagnostic de démence puis d'en retrouver la cause.

a - La maladie d'Alzheimer :

Affection cérébrale dégénérative, elle est la cause la plus fréquente de démence.

a.1 - Physiopathologie :

La MA est caractérisée par deux lésions :

- la plaque sénile (PS) : lésion extracellulaire constituée majoritairement par un fragment protéique anormal, le peptide β -amyloïde ($A\beta$) [78, 92].
- les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) : elles sont le résultat d'un enchevêtrement intraneuronal de neurofibrilles constituées de filaments de protéine tau [65].

Ces deux lésions, bien que non spécifiques, sont indispensables au diagnostic histologique de la maladie.

Le peptide $A\beta$ provient du clivage anormal d'une protéine de la membrane cellulaire, la protéine précurseur de la protéine amyloïde. A l'état normal, cette protéine est métabolisée en fragments solubles, mais, dans la MA, elle est dégradée en protéine $A\beta$ 1-42 insoluble qui s'accumule d'abord en longs filaments. Ces derniers englobent les débris provenant de la mort des neurones et autres débris pour former les plaques observées au cours de la MA. Actuellement,

beaucoup de chercheurs pensent que le dépôt anormal du peptide A β est le phénomène physiopathologique majeur de la MA, à la base d'une cascade aboutissant à la mort neuronale. Ainsi la plupart des formes de MA à transmission génétiques (formes autosomiques dominantes à début précoce) sont liées à des mutations du système contrôlant la production de ce peptide A β [78, 92].

La protéine tau a un rôle physiologique essentiel qui est la consolidation du système des microtubules intracellulaires par lesquels les nutriments et autres molécules circulent dans toute la cellule. Au cours de la MA, la protéine tau est hyperphosphorylée et forme l'enchevêtrement de neurofibrilles qui compromet le système de transport intracellulaire normal [65].

Les facteurs aboutissant au dépôt excessif de peptide A β et à l'hyperphosphorylation de la protéine tau ne sont actuellement pas connus.

La neurodégénérescence secondaire aux plaques séniles et à la dégénérescence neurofibrillaire se situe dans des territoires où la voie cholinergique prédomine [182]. D'où le déficit en acétylcholine, indispensable à la transmission synaptique, observé au cours de la maladie.

a.2 - Recommandations diagnostiques de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ANAES :

L'ANAES a établi des recommandations pratiques pour le diagnostic de la MA [1].

Ainsi devant toute plainte mnésique ou autre symptôme évoquant un déclin des fonctions supérieures, un entretien, un examen clinique, et des examens complémentaires doivent être réalisés.

L'entretien :

Il se fait avec le patient et son entourage et porte sur :

- **les antécédents médicaux** : antécédent familial de MA, facteurs de risques cérébrovasculaires, exogénose, traitements anciens et en cours, maladies générales, troubles du sommeil (apnées).
- **l'histoire de la maladie** : un trouble de la mémoire progressif et isolé est le mode de début habituel.
- **la rapidité d'installation et la progression des symptômes** : l'apparition est généralement insidieuse et l'évolution progressive.
- **le retentissement sur la vie quotidienne** : il fait partie des critères de démence et repose sur l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (tableau IV) qui évalue quatre activités : l'utilisation du téléphone et des moyens de transport, la gestion de la prise des médicaments et du budget.
- **l'évaluation des fonctions cognitives par le MMS** (Mini Mental Status) à la recherche d'un déclin (tableau V).
- **la recherche de troubles thymiques ou du comportement** (GDS et mini-GDS) (tableau VI).

L'examen clinique :

Il conduit à établir :

- **un examen neurologique** qui est normal au début de la MA.
- **un profil cognitif** déterminé par une échelle globale comme le MMS, des tests de mémoire comme les cinq mots de Dubois, les fluences verbales avec le set test d'Isaac, des tests de langage, de praxies gestuelles et constructives, de gnosies, de jugement... Dans les formes débutantes, il est nécessaire de recourir à des tests neuropsychologiques standardisés.

Typiquement la MA porte sur l'atteinte des fonctions suivantes :

- La mémoire : tous les processus sont touchés (encodage, rappel, stockage et consolidation). Le faible bénéfice de l'indigage pour le rappel et l'importance de l'oubli en rappel différé sont très évocateurs.
- Les fonctions exécutives qui sont peu spécifiques.

- Les aspects lexicosémantiques du langage oral et écrit : manques du mot, paraphasies, dysorthographies, avec conservation de la syntaxe et de la phonologie.
 - Les fonctions visuospatiales : désorientation spatiale, apraxie visuoconstructive.
 - Les praxies gestuelles : difficultés précoces à imiter des gestes non significatifs
 - Les gnosies : prosopagnosie précoce pour les visages peu familiers, puis les visages célèbres, et plus tard pour les visages des proches.
- **un profil comportemental**, la MA pouvant s'accompagner d'un syndrome dépressif modéré à son stade de début (apathie, perte d'intérêt...).

Les examens complémentaires :

- **L'imagerie cérébrale** et notamment **l'IRM** est nécessaire pour éliminer une autre cause de démence (vasculaire, inflammatoire, tumorale, hydrocéphalie...) et pour évaluer l'atrophie globale et régionale (atrophie précoce des régions temporales internes hippocampiques) et une éventuelle participation vasculaire au déclin cognitif.
- **Les examens biologiques** recherchent une cause curable aux troubles cognitifs et visent à dépister une maladie associée. L'ANAES préconise le dosage de la TSH, de la vitamine B12 et des folates, la réalisation d'un hémogramme et d'un ionogramme sanguin incluant la glycémie et la calcémie.

Cette démarche permet de recourir à des critères diagnostiques généraux de démence comme la 4^e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* DSM-IV (tableau VII) et à des critères diagnostiques spécifiques de la MA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* NINCDS-ADRDA (tableau VIII).

b - La démence vasculaire :

Elle relève d'une pathologie cérébro-vasculaire et est la deuxième cause de démence après la MA.

L'entretien :

Il retrouve :

- l'existence de facteurs de risques vasculaires
- typiquement une progression en marches d'escalier et une évolution fluctuante, mais un déclin progressif et sans à coup reste possible [123, 158]
- certains symptômes affectifs et comportementaux pouvant être évocateurs [101] :
 - hyperémotivité [171] ou baisse de l'affect [72]
 - symptômes dépressifs à l'origine du terme « dépression vasculaire » [9, 176]
 - apathie [185, 19], irritabilité [81], hallucinations [36], idées délirantes [20], urinations [81]
 - chutes précoces.

L'examen clinique :

- L'examen neurologique retrouve des signes ou symptômes de focalisation comme une asymétrie de la face ou des réflexes, un signe de babinski unilatéral, une extinction sensitive, une amputation du champ visuel, témoins d'une maladie cérébrovasculaire.
- Le profil neuropsychologique est le plus souvent celui d'un **dysfonctionnement sous-cortico-frontal** [81, 185, 94], plus ou moins associé selon l'étiologie à des signes corticaux :
 - les troubles des fonctions exécutives sont classiquement plus marqués initialement que les troubles de la mémoire et du langage [117] ; cela est variable selon le sous-type de démence vasculaire

- les troubles de la mémoire épisodique sont caractérisés par des difficultés d'évocation en rapport avec un dysfonctionnement frontal [155] :
 - la reconnaissance est relativement épargnée
 - l'oubli en rappel différé est moins marqué que dans la MA [30,110] mais cette différence n'est pas toujours constatée [8]
- la mémoire implicite verbale serait préservée [31] mais la mémoire procédurale serait plus altérée que dans la MA [110]
- les troubles de la mémoire sémantique sont proches de ceux de la MA [18]. On peut seulement noter que les fluences verbales sont parfois plus faibles que dans la MA [29]
- les altérations des autres fonctions cognitives ne diffèrent pas significativement de celles observées dans la MA [33].

Les examens complémentaires :

- **L'imagerie cérébrale** est indispensable au diagnostic. En effet l'absence de lésions vasculaires permet d'écarter le diagnostic. L'**IRM** est plus sensible que le scanner ; elle montre des lésions de la substance blanche et de la substance grise, y compris dans les régions sous-corticales et notamment au niveau des noyaux gris centraux. Les hyperdensités périventriculaires et de la substance blanche observées sur des cerveaux de personnes âgées en bonne santé, ne suffisent pas pour poser le diagnostic de démence vasculaire ; les critères du NINDS-AIREN fixent à 25% l'atteinte de la substance blanche nécessaire, si elle est isolée, au diagnostic de démence vasculaire.
- **Un ECG, un holter rythmique, une échographie cardiaque, un doppler des vaisseaux du cou...** sont des examens nécessaires pour retrouver l'étiologie de la pathologie cérébrovasculaire et débiter un traitement préventif évitant l'aggravation des troubles cognitifs.

Cette démarche diagnostique permet comme pour la MA, de recourir à des critères diagnostiques généraux de démence comme la 4^e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* DSM-IV (tableau

VII) et à des critères diagnostiques spécifiques de la démence vasculaire : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* et de *l'Association internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences NINCDS-AIREN* (tableau IX).

3 - Les thérapeutiques

a - Traitement de la MA

Le traitement vise à améliorer la cognition, l'autonomie et les troubles comportementaux, à ralentir la progression de la maladie.

a.1 - Traitements substitutifs :

Traitements cholinergiques :

Les patients atteints de MA présente un déficit cholinergique lié à une perte sélective des neurones cholinergiques dans le noyau basal de Meynert et à une diminution majeure des taux de choline acétyltransférase dans le cortex cérébral.

Pour augmenter la concentration en acétylcholine, trois stratégies ont été utilisées :

- l'apport de précurseurs de l'acétylcholine : lécithine
- la stimulation des récepteurs post-synaptiques
- l'inhibition de l'acétylcholinestérase, enzyme de dégradation normale du neurotransmetteur

Cette dernière approche est la seule ayant permis la mise de médicaments sur le marché.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La tétra-hydro-aminoacridine ou tacrine a été mise sur le marché français en 1994 : Cognex® 40 à 160 mg/j.

Des études [95] ont montré que 30 à 40% des patients avaient une réponse positive à la tacrine par amélioration des fonctions cognitives, contre 10% avec placebo. Des effets secondaires cholinergiques moindres et l'absence d'augmentation des enzymes hépatiques sont autant de raisons qui ont permis aux nouveaux traitements de supplanter la tacrine qui n'est plus recommandée.

Le donépézil : Aricept®, la galantamine : Réminyl®, et la rivastigmine : Exelon® sont des anticholinestérasiques (Exelon® a une action inhibitrice sur la butyrylcholinestérase également) qui ont prouvés leur efficacité et leur bonne tolérance chez les patients atteints de MA à un stade léger à modérément sévère. Ils n'entraînent pas de toxicité hépatique et leurs effets secondaires cholinergiques périphériques principalement gastro-intestinaux sont souvent évités par l'augmentation progressive de la dose quotidienne jusqu'à atteindre la dose d'entretien, cette augmentation se faisant par paliers de 3 semaines à 1 mois selon l'anticholinestérasique. Le tableau X résume leurs caractéristiques.

Les études de long terme montrent que les patients sous anticholinestérasique présentent une amélioration de leurs fonctions cognitives pendant 12 mois ou plus, puis une diminution progressive de leurs performances intellectuelles qui restent néanmoins supérieures à celles des patients sous placebo [156].

Les traitements anticholinestérasiques réduisent le coût global de la maladie en retardant l'entrée en institution [96].

Les facteurs prédictifs d'une réponse positive aux anticholinestérasiques ne sont pas connus. L'influence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (apoE4) a été discutée [148].

Les anticholinestérasiques ont également un effet bénéfique sur les troubles comportementaux

Autres traitements substitutifs

Les thérapeutiques favorisant la transmission dopaminergique ont abouti à un échec, de même que celles bloquant la recapture de la 5-HT pour compenser le déficit sérotoninergique. L'étude des neuropeptides (analogues de la somatostatine, analogues de la vasopressine) n'a pas donné non plus de résultats satisfaisants.

Les acides aminés excitateurs tels que le glutamate et l'aspartate sont impliqués dans les mécanismes synaptiques et jouent un rôle majeur dans la potentialisation à long terme. Ils agissent sur plusieurs types de récepteurs (NMDA, AMPA). L'utilisation d'antagonistes des récepteurs NMDA à faible affinité et non compétitifs, tels que la mémantine : Ebixa® s'est révélée efficace. Elle assure une neuro-protection par réduction de la neuro-excito-toxicité en bloquant l'entrée toxique du calcium dans les neurones glutamatergiques, et améliore ainsi les capacités de mémorisation par facilitation du phénomène de LTP (long terme potential). Elle est indiquée dans les formes modérées à sévères de la MA (tableau XI). L'introduction de l'Ebixa® ne doit pas faire arrêter le traitement anticholinestérasique si ce dernier a été prescrit antérieurement.

a.2 - Les approches étiologiques et préventives :

Processus inflammatoire et immunitaire

Plusieurs observations témoignent d'une réaction immunitaire au cours de la MA : présence de cellules microgliales autour de la plaque sénile, production de cytokines inflammatoires dont certaines (interleukine-1 et interleukine-6) augmenteraient la synthèse du précurseur de la protéine amyloïde (APP) [5].

Une relation inverse entre la survenue de troubles cognitifs et la prise d'anti-inflammatoires a été suggérée :

- une étude avec l'indométacine va dans ce sens [157]. Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2, mieux tolérés pourraient être indiqués.
- La prednisone contre placebo n'a pas montré d'efficacité [6].

« Vaccination »

L'injection périphérique du peptide A β réduit la densité des dépôts amyloïdes ou retarde leur apparition chez les souris transgéniques, qui expriment les formes mutées de l'APP [156]. Les anticorps

produits par le système humoral se fixent alors sur le peptide amyloïde et stimule sa résorption par les macrophages.

Chez l'homme, ce traitement a été tenté et interrompu du fait de l'apparition d'encéphalite.

D'autres approches immunitaires comme l'immunisation passive par les anticorps monoclonaux, sont à l'étude.

Neuroprotection : les inhibiteurs calciques

Ils joueraient un rôle neuroprotecteur en s'opposant à l'influx intracellulaire de calcium responsable d'une activation enzymatique et d'une destruction cellulaire. Ainsi des travaux avec la nimodipine ont montré un ralentissement de la dégradation cognitive chez les sujets traités [177].

Cholestérol et statine

Plusieurs études ont montré que le traitement des troubles lipidiques pourrait avoir un rôle protecteur vis à vis de la MA [84].

Facteurs de croissance nerveuse

Le Nerve Growth Factor (NGF) a un effet trophique sur les neurones, notamment cholinergiques. Une toxicité possible à long terme ne permet pas son utilisation en thérapeutique, ainsi que son mode d'administration difficile nécessitant en pratique la pose d'une pompe intraventriculaire, ce dernier ne passant pas la barrière hémato-encéphalique. Le développement par génie génétique de sous-unités du NGF capables de traverser cette barrière, et la mise au point de molécules capables de potentialiser son action, laissent espérer la mise en place de thérapeutiques plus faciles d'utilisation [156].

L'utilisation thérapeutique de plusieurs facteurs trophiques comme le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), le Ciliary Neurotrophic

Factor (CNF), le basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) et l'Insulin-like Growth Factor (IGF-I), est à l'étude [184].

Transplantations neuronales

Elles sont au stade expérimental.

Agents agissant sur la protéine amyloïde

Le précurseur de la protéine β -amyloïde peut être clivé par l'alphasécrétase. Cette activité enzymatique prévient donc l'amyloïdogénèse. La production du peptide A β nécessite deux activités enzymatiques : bêta et gammasécrétases. Leur inhibition ou la stimulation de l'alphasécrétase pourraient avoir un effet thérapeutique.

Le rôle de l'apoE4 sur la pathogénie de la formation des plaques et des dégénérescences neurofibrillaires est l'objet d'hypothèses qui pourraient conduire à des pistes thérapeutiques. Si les effets de l'apoE4 sur la promotion et la neurotoxicité de la protéine amyloïde A β et la déstabilisation des microtubules sont vérifiés, on peut imaginer des molécules qui reproduiraient ou renforceraient l'action de l'apoE3 ou de l'apoE2 chez les patients porteurs de l'allèle E4 [156].

Oestrogènes

Les oestrogènes pourraient stimuler la croissance neuronale cholinergique, réguler le métabolisme de l'APP en évitant la formation de peptide amyloïde, et s'opposer à l'action des radicaux libres. Cela pourrait retarder ou prévenir l'apparition de la MA. Une étude longitudinale, mais non randomisée, a montré l'incidence inférieure de la MA chez les femmes soumises à un traitement substitutif [93]. Des essais randomisés [186] sont en cours pour vérifier ces hypothèses. Cependant deux essais randomisés versus placebo n'ont pas montré d'efficacité supérieure des oestrogènes [136].

a.3 - Traitements radicalaires :

Les radicaux libres pourraient intervenir dans le développement de la neurotoxicité de la protéine amyloïde, la formation des dégénérescences neurofibrillaires et la mort cellulaire, d'où l'utilisation thérapeutique d'antioxydants. La prise d'alphatocophérol, isoforme de la vitamine E, associé à la vitamine C, ou de L-déprényl, inhibiteur de la MAO-B (Sélégine®), a permis de constater un retard de progression de la maladie portant sur les activités quotidiennes, la sévérité de la démence, l'institutionnalisation ou le décès [162]. Cet effet n'a pas été jugé suffisant pour justifier une autorisation de mise sur le marché.

Un extrait du gingko-biloba et des inhibiteurs de la MAO-B ayant des propriétés antioxydantes sont actuellement testés.

b. - **Traitement de la démence vasculaire**

La MA et les démences vasculaires ayant des mécanismes pathogéniques communs, des travaux récents ont montrés l'intérêt des anticholinestérasiques dans cette indication (étude canadienne). Ils améliorent là aussi la mémoire, les capacités intellectuelles et le fonctionnement global des sujets atteints de démence vasculaire.

Le traitement des facteurs de risque vasculaire réduirait l'incidence de la démence vasculaire, et si elle existe déjà, permettrait de ralentir sa progression et d'obtenir parfois une amélioration partielle [66].

Le principal facteur de risque à traiter est l'HTA dont le contrôle permet de diminuer le risque d'AVC. L'étude Syst-Eur [102] a montré que le traitement de l'HTA systolique isolée du sujet de plus de 60 ans réduisait de 50 à 60 % l'incidence des démences, aussi bien de la MA que de la démence vasculaire ou mixte.

La correction de l'hyperlipidémie et du diabète, l'arrêt du tabac et la diminution de la consommation d'alcool, ainsi qu'un exercice physique

régulier et adapté pourraient également avoir un effet bénéfique et sont à conseiller.

Le traitement des pathologies cardio-vasculaires sous jacentes fait également partie de la prise en charge thérapeutique de la démence vasculaire : anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires dans la fibrillation auriculaire, endartérectomie ou anti-agrégants plaquettaires selon l'importance d'une sténose carotidienne.

L'efficacité préventive des oestrogènes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens reste à évaluer.

MATERIEL ET METHODES

1 - Sujets

Cette étude transversale a inclus tous les patients venus en hôpital de jour de médecine gériatrique pour explorations de troubles cognitifs entre le 01.01.2001 et le 31.12.2003.

L'activité sérique de la BuChE a été mesurée chez 528 patients de race caucasienne, sans parenté (361 femmes et 167 hommes) dont la moyenne d'âge était de 78,7 +/- 8,6 ans (médiane 79 ans) avec des âges extrêmes de 41 et 97 ans.

Parmi les 528 sujets, 154 (109 femmes, 45 hommes), dont la moyenne d'âge était de 79,6 +/- 7,9 ans (médiane 80,1 ans) avec des âges extrêmes de 68 et 97 ans, ne présentaient aucun trouble cognitif et étaient indemnes de pathologie susceptible de modifier l'activité BuChE. Ils n'étaient traités par aucun médicament pouvant modifier cette activité. Ce groupe de sujets a donc été sélectionné comme groupe témoin.

Du fait d'antécédents et de données biologiques incomplètement renseignés, cette population initiale a été réduite à deux sous-groupes :

- le premier regroupant 159 patients (117 femmes et 42 hommes) avec une moyenne d'âge de 80,6 +/- 6,9 ans (médiane 81 ans) et des âges extrêmes de 62 et 96 ans.
- le deuxième regroupant 282 patients (206 femmes et 76 hommes) avec une moyenne d'âge de 80,7 +/- 6,7 ans (médiane 81ans) et des âges extrêmes de 56 et 97 ans.

Aucun traitement susceptible de modifier l'activité BuChE n'était consommé par les malades. Aucune pathologie active également susceptible de modifier BuChE n'était diagnostiquée chez les malades au moment de l'étude.

Dans le premier groupe, le score du MMS, les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires (sédentarité, obésité, HTA, dyslipidémies, diabète, tabagisme, ACFA, AVC ou AIT, angor ou pontage, IDM, sténose carotidienne, artérite, anévrisme), les chiffres de pression artérielle, la glycémie à jeun, les concentrations d'hormones thyroïdiennes, de vitamine B12 et de folates, les antécédents familiaux de démence et personnels de dépression étaient connus pour chaque patient.

Dans le deuxième groupe, seuls le score du MMS, les antécédents et facteurs de risques cardiovasculaires, les antécédents familiaux de démence et personnels de dépression étaient connus pour chaque patient.

Dans les deux groupes, le diagnostic et le type de démence avaient été posés selon les critères de DSM-IV, NINCDS-ADRDA et NINCDS-AIREN (tableaux VII, VIII et IX).

2 - Mesure de l'activité butyrylcholinestérase sérique

Les prélèvements sanguins (5mL sur tube sans additif) ont été pratiqués à jeun et l'activité butyrylcholinestérase a été déterminée le jour même ou après congélation du sérum à -80°C .

Les analyses ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre Shimadzu UV 1205 équipé de cuves thermostatées par effet Peltier. Tous les réactifs utilisés provenaient de Sigma. La butyrylcholinestérase a été dosée par une variante de la méthode d'Ellman [45] :

Le milieu réactionnel (1 mL) contenait le substrat (butyrylthiocholine, 1,25 mM) et le chromogène (dithio-bis-nitrobenzoate, 0,4 mM) en solution dans un tampon phosphate 0,05 M de pH 7,5. Après une minute d'incubation à 25°C la réaction était déclenchée par l'ajout de 250 μL de sérum, préalablement dilué au 1/25 dans le tampon. L'augmentation d'absorbance à 412 nm, due à la libération de l'ion thionitrobenzoate ($\epsilon = 13600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ [10,12]), était enregistrée toutes les demi-secondes pendant 30 secondes.

Après transfert des absorbances sur micro-ordinateur au moyen d'une interface RS-232, la vitesse initiale de la réaction a été estimée par ajustement d'un polynôme à la courbe cinétique.

Les activités enzymatiques, calculées à partir des vitesses initiales, ont été exprimées en unités internationales (U) par mL de sérum, une unité correspondant à la quantité d'enzyme qui hydrolyse 1 μmol de substrat par minute, dans les conditions indiquées de pH et de température. La concentration du substrat dans le milieu réactionnel était de 1 mM. Cette concentration permet d'obtenir une vitesse de réaction enzymatique proche du maximum, tout en étant suffisamment faible pour que l'on puisse négliger l'hydrolyse spontanée du substrat. Le coefficient de variation du dosage est dans ces conditions compris entre 2 et 5%, selon la valeur de l'activité mesurée.

3 – Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel S-Plus [170] en utilisant :

- le test de Student pour comparer les différents groupes de patients
- la régression linéaire multiple (calcul de coefficients de régression) avec sélection automatique des variables les plus significatives pour tester l'influence de l'âge, du sexe et de la pathologie sur l'activité butyrylcholinestérase.

Le modèle était le suivant :

$$\text{Activité BuChE (U/mL)} = a_0 + a_1.\text{Sexe} + a_2.\text{Age} + a_3.\text{MCI} + a_4.\text{DTA} + a_5.\text{DV} + a_6.\text{Mixte}$$

Avec Activité BuChE (U/mL) : activité sérique de la BuChE exprimée en U/mL, Sexe codé 1 pour les sujets masculins et 0 pour les sujets féminins, MCI: troubles cognitifs modérés codé 1 ou 0, DTA : démence de type Alzheimer codée 1 ou 0, DV : démence vasculaire codée 1 ou 0 et Mixte : démence mixte codée 1 ou 0.

Ce modèle a été appliqué à l'ensemble des patients en incluant les témoins (pour lesquels MCI=DTA=DV=Mixte=0).

Cette méthode a été choisie du fait des effectifs modérés dans les groupes pathologiques.

La validité de chaque équation a été appréciée d'après :

- s, l'écart-type résiduel,
- r^2 , le rapport des variances expliquée et totale (coefficient de détermination),
- F, le rapport des variances expliquée et résiduelle ainsi que la probabilité p correspondante.

Une équation significative est caractérisée par un faible écart-type, un taux de variance expliquée proche de 100% et un rapport des variance élevé.

L'influence de chaque paramètre peut être évaluée par la valeur du rapport du coefficient de régression à son écart-type, qui définit une variable t de Student.

L'obtention d'un coefficient de régression ai significatif pour l'un des facteurs MCI DTA, DV ou Mixte indique que l'activité enzymatique est modifiée dans l'état correspondant (MCI, DTA, DV ou Mixte).

RESULTATS

1- Analyse descriptive

a - 1^{er} sous-groupe

Dans ce groupe constitué de 159 patients on retrouve (diagramme I-1) :

- 13 sujets MCI (mild cognitiv impairment)
- 114 sujets atteints d'une démence de type Alzheimer
- 13 sujets atteints d'une démence vasculaire
- 13 sujets atteints d'une démence mixte
- 3 sujets atteints d'une démence fronto-temporale
- 1 sujet atteint d'une démence à corps de Lewy
- 2 sujets présentaient une hypothyroïdie et une anémie de Biermer

Dont (diagramme I-2) :

- 79 aux antécédents d'hypertension artérielle (HTA)
- 70 aux antécédents de dyslipidémies
- 18 aux antécédents de diabète
- 21 aux antécédents d'obésité
- 17 aux antécédents de tabagisme
- 49 aux antécédents de dépression
- 4 aux antécédents de sédentarité
- 7 aux antécédents familiaux de démence
- 4 aux antécédents d'infarctus du myocarde (IDM)
- 21 aux antécédents d'angor ou de pontage coronarien
- 5 aux antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT)
- 19 aux antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- 7 aux antécédents de sténose carotidienne
- 9 aux antécédents d'artérite des membres inférieurs
- 2 aux antécédents d'anévrisme de l'aorte

- 20 aux antécédents d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA)

Parmi ces patients :

- 49 avaient une pression artérielle systolique > 14 mmHg
- 112 avaient une pression artérielle diastolique > 7 mmHg
- 29 avaient une glycémie à jeun > 6,4 mmol/L
- 6 avaient une hyperthyroïdie avec une TSH < 0,27 μ UI/mL
- 15 avaient une hypothyroïdie avec une TSH > 4,2 μ UI/mL
- 14 avaient une carence en vitamine B12
- 15 avaient une carence en folates

L'activité butyrylcholinestérase sérique moyenne est de 2,92 +/- 1,03 (2,76) avec des activités extrêmes de 0,37 et 6,51 U/mL.

L'activité butyrylcholinestérase sérique moyenne chez les femmes est de 2,97 +/- 1,02 (2,78) avec des activités extrêmes de 0,37 et 6,51 U/mL pour une moyenne d'âge de 81 +/- 6,9 ans (81) et des âges extrêmes de 62 et 96 ans.

L'activité butyrylcholinestérase sérique moyenne chez les hommes est de 2,76 +/- 1,06 (2,57) avec des activités extrêmes de 1,26 et 6,07 U/mL pour une moyenne d'âge de 79,3 +/- 7 ans (78,5) et des âges extrêmes de 62 et 93 ans.

Les activités butyrylcholinestérase sériques moyennes en fonction du type de démence sont résumées dans le tableau XII.

b- 2ème sous-groupe

Dans ce groupe constitué de 282 patients on retrouve (diagramme II-1) :

- 14 sujets MCI
- 199 sujets atteints d'une démence de type Alzheimer
- 27 sujets atteints d'une démence vasculaire
- 28 sujets atteints d'une démence mixte

- 6 sujets atteints d'une démence fronto-temporale
- 1 sujet atteint d'une démence à corps de Lewy
- 7 sujets présentant une atteinte cérébrale d'étiologie différente (hydrocéphalie à pression normale, hématome sous-dural...)

Dont (diagramme II-2) :

- 136 aux antécédents d'HTA
- 109 aux antécédents de dyslipidémies
- 33 aux antécédents de diabète
- 28 aux antécédents d'obésité
- 27 aux antécédents de tabagisme
- 94 aux antécédents de dépression
- 6 aux antécédents de sédentarité
- 13 aux antécédents familiaux de démence
- 14 aux antécédents d'infarctus du myocarde (IDM)
- 35 aux antécédents d'angor ou de pontage coronarien
- 13 aux antécédents d'AIT
- 31 aux antécédents d'AVC
- 12 aux antécédents de sténose carotidienne
- 19 aux antécédents d'artérite des membres inférieurs
- 3 aux antécédents d'anévrisme de l'aorte
- 34 aux antécédents d'ACFA

L'activité butyrylcholinestérase sérique moyenne est de 3,04 +/- 1,07 (2,87) avec des activités extrêmes de 0,37 et 6,51 U/mL.

L'activité butyrylcholinestérase sérique moyenne chez les femmes est de 3,13 +/- 1,05 (2,97) avec des activités extrêmes de 0,37 et 6,51 U/mL pour

une moyenne d'âge de 81,3 +/- 6,5 ans (81) et des âges extrêmes de 62 et 97 ans.

L'activité butyrylcholinestérase sérique moyenne chez les hommes est de 2,81 +/- 1,09 (2,70) avec des activités extrêmes de 1 et 6,07 U/mL pour une moyenne d'âge de 79,1 +/- 6,9 ans (79) et des âges extrêmes de 56 et 93 ans.

Les activités butyrylcholinestérase sériques moyennes en fonction du type de démence sont résumées dans le tableau XIII.

2- Analyse par régression linéaire multiple

La comparaison des moyennes et des médianes dans les différents groupes (témoins ou patients) a montré une répartition gaussienne de l'activité BuChE.

La dispersion interindividuelle des niveaux d'activité BuChE au sein de chaque groupe témoin ou malade est importante.

Aucune différence d'âge n'a été observée de façon significative entre le groupe témoin et les groupes pathologiques ($p > 0,1$).

Dans le groupe témoin, l'activité BuChE est significativement plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Une tendance inverse (non statistiquement significative) de l'influence du sexe sur l'activité BuChE a été observée dans les groupes de malades. En effet, l'activité BuChE est plus élevée chez la femme présentant une démence mais pas dans le groupe MCI (tableaux XII et XIII).

L'analyse statistique par régression linéaire multiple des facteurs susceptibles de modifier l'activité BuChE sur l'ensemble des sujets a montré les résultats suivants:

- Le sexe n'a pas été sélectionné comme facteur pouvant expliquer la variation de l'activité BuChE et la différence entre témoins et patients déments ou présentant des troubles cognitifs modérés
- L'activité BuChE est corrélée de façon faible et non significative avec l'âge ($p = 0,56$)
- L'analyse par régression multiple a sélectionné comme facteur influençant de façon significative l'activité BuChE, les 4 groupes pathologiques : MCI ($p < 0,00001$), DTA ($p < 0,0001$), DV ($p < 0,05$) et Mixte ($p < 0,01$).

En effet, la droite de régression calculée à partir de la population totale a pour équation:

$$y = 2,6237 - 0,0058 \cdot \text{Age} + 1,3251 \cdot \text{MCI} + 0,7142 \cdot \text{DTA} + 0,5196 \cdot \text{DV} + 0,3070 \cdot \text{Mixte}$$

Avec y = activité sérique de la BuChE exprimée en U/mL, MCI : troubles cognitifs modérés codé 1 ou 0, DTA : démence de type Alzheimer codée 1 ou 0, DV: démence vasculaire codée 1 ou 0 et Mixte : démence mixte codée 1 ou 0.

Le coefficient de détermination est de 12%, le coefficient de corrélation de 0,35.

L'analyse des sous groupes n'a pas mis en évidence d'influence significative des autres facteurs (en particulier facteurs de risque cardio-vasculaire, score au MMS et facteurs biologiques testés).

DISCUSSION

Cette étude transversale montre une variation significative de l'activité butyrylcholinestérase sérique (BuChE) au cours de la maladie d'Alzheimer, de la maladie cérébrovasculaire (démence vasculaire pure ou mixte) ainsi que chez les patients présentant des troubles cognitifs modérés, comparés à des sujets de même âge et indemnes de pathologie neurologique.

Cette étude concerne des sujets témoins qui ont été recrutés alors qu'ils avaient été adressés pour suspicion de troubles mnésiques ou cognitifs. Même si les antécédents précis et les traitements étaient parfaitement connus, un biais de sélection de témoins âgés "pathologiques" n'est pas totalement éliminé. Cependant ce type de recrutement permet de comparer les sujets pathologiques à une population gériatrique représentative. De plus, en comparant les activités de ces témoins à ceux d'une étude préliminaire de l'influence de l'âge sur l'activité BuChE, nous avons pu confirmer l'absence de différence significative.

Une différence significative d'activité BuChE sérique a été mise en évidence entre les différents groupes de malades:

- l'activité BuChE est la plus élevée dans le groupe présentant des troubles cognitifs modérés.
- cette activité reste supérieure à celle des sujets sains mais de façon moindre et décroissante dans le groupe de malades présentant une démence mixte puis dans le groupe de maladie d'Alzheimer et enfin dans le groupe de démence vasculaire pure (tableaux XII et XIII, équation de la droite de régression BuChE / Pathologies).

Aucune étude ne s'était jusqu'ici intéressée à la corrélation pouvant exister entre l'activité BuChE périphérique et la maladie d'Alzheimer ou apparentées. Une étude récente [38] incluant un faible nombre de patients atteints de maladie d'Alzheimer, a mis en évidence une corrélation entre l'inhibition de l'activité BuChE (mesurée dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sérum), et l'amélioration cognitive de ces patients. Il est intéressant de noter dans cette étude l'existence d'une corrélation entre l'activité BuChE mesurée dans le LCR et l'activité BuChE sérique dite

périphérique. Cependant aucune étude de comparaison des niveaux d'activités avec des sujets sains n'a été réalisée à ce jour.

Une autre étude concernant un essai thérapeutique comparant l'efficacité de deux anticholinestérasiques et l'évolution du déclin cognitif chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer [28] a mis en évidence un sous-groupe de malades à plus haut risque de déclin cognitif rapide. Ce sous-groupe se distinguait en particulier par une surreprésentation du phénotype sauvage de la BuChE (phénotype présentant une activité BuChE plus élevée). Dans cette étude cependant l'activité enzymatique n'a pas été mesurée.

Les résultats génétiques de cette précédente étude et les résultats de notre travail incitent à poser l'hypothèse de l'implication de la BuChE dans la physiopathologie des troubles cognitifs du sujet âgé.

L'activité BuChE est plus élevée dans le groupe MCI. Tous les MCI n'évoluent pas vers une maladie d'Alzheimer mais l'existence d'une activité butyrylcholinestérase sérique élevée par rapport aux sujets sains suggère l'existence d'une pathologie cérébrale sous-jacente et l'évolution vers une MA ou autre démence. Cette hypothèse est à confirmer par la réalisation d'une étude prospective.

De plus, la différence d'activité observée entre sujets MCI et sujets atteints de la MA et autres démences soulève deux hypothèses :

- l'existence d'un stock neuronal encore important et une sécrétion d'Ach par les neurones et de BuChE par les cellules gliales bien conservée chez les MCI.
- la possibilité d'une sécrétion accrue d'Ach pour compenser le début du déficit cholinergique et par un mécanisme de biofeed back une augmentation de l'activité de la BuChE (cf p 27).

De plus, chez les sujets MCI il serait intéressant de réaliser une étude génotypique associée à un dosage de l'activité sérique de la BuChE, afin de voir l'éventuelle prédominance du phénotype sauvage et d'expliquer ainsi l'importance de l'activité enzymatique sérique observée.

Les résultats de l'étude de Bullock [28] sur le gène BuChE associés à ceux de ce travail sur l'activité BuChE suggèrent l'hypothèse de groupe ciblé de malades chez lesquels certains anticholinestérasiques seraient plus efficaces selon leur mode d'action d'inhibition. Ainsi ceux dépourvus d'effet anti-butrylcholinestérasique pourraient avoir une efficacité moindre chez les patients présentant une forte activité sérique de la BuChE et chez les patients aux phénotypes sauvages. Il serait donc là aussi intéressant de connaître simultanément le phénotype et l'activité sérique de la BuChE des patients afin de mettre en place l'anticholinestérasique le plus adapté au profil du patient. Toute étude ultérieure concernant l'implication de la BuChE dans la MA devrait concerner à la fois le polymorphisme génétique et les niveaux d'activité.

CONCLUSION

Cette étude préliminaire a montré que l'activité butyrylcholinestérase sérique est associée de manière significative à la Maladie d'Alzheimer et aux autres types de démences, avec une activité augmentée dans ces pathologies par rapport aux témoins sains.

D'où l'émergence de deux hypothèses :

- l'activité sérique de l'enzyme serait un biomarqueur de la Maladie d'Alzheimer et des autres démences, voire un facteur de risque à part entière
- l'activité sérique de l'enzyme serait le reflet d'une prédisposition génétique.

Des études prospectives portant simultanément sur l'activité enzymatique périphérique et sur le génotype de la BuChE seraient nécessaires pour confirmer ces données.

ANNEXES

Schéma 1 : Réaction d'hydrolyse de la butyrylcholine

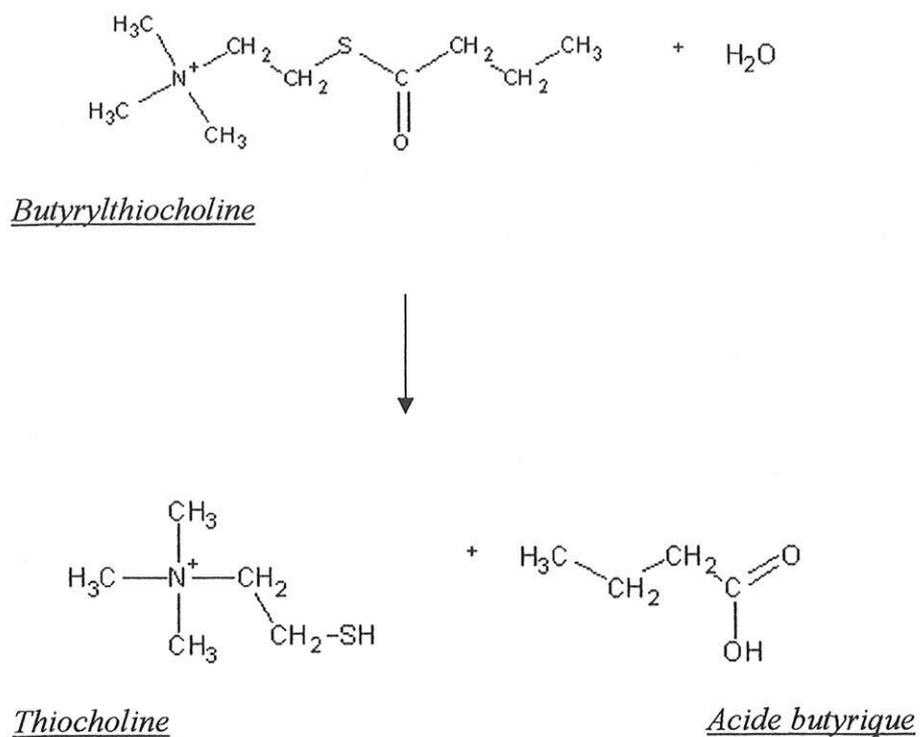


Schéma 2 : Réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine

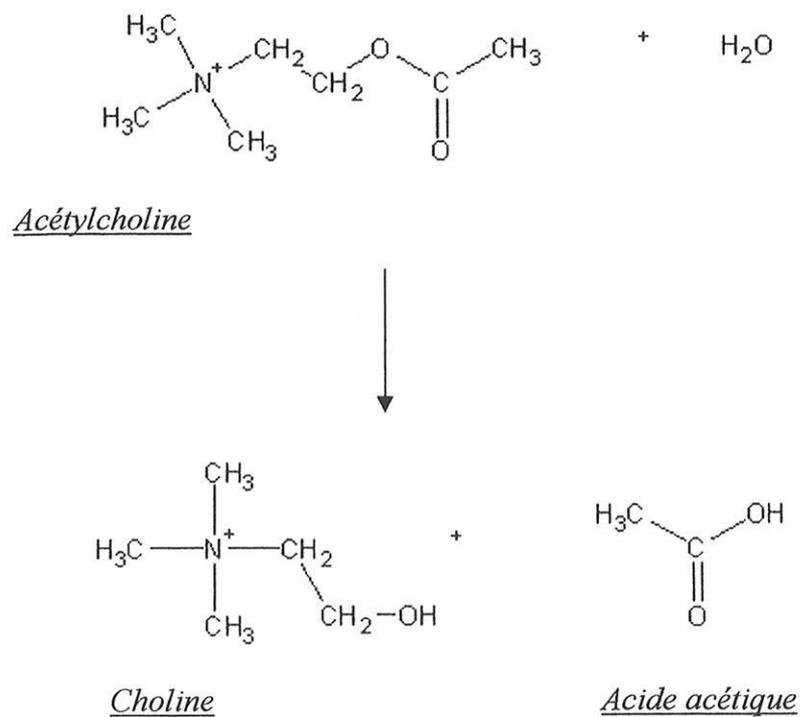
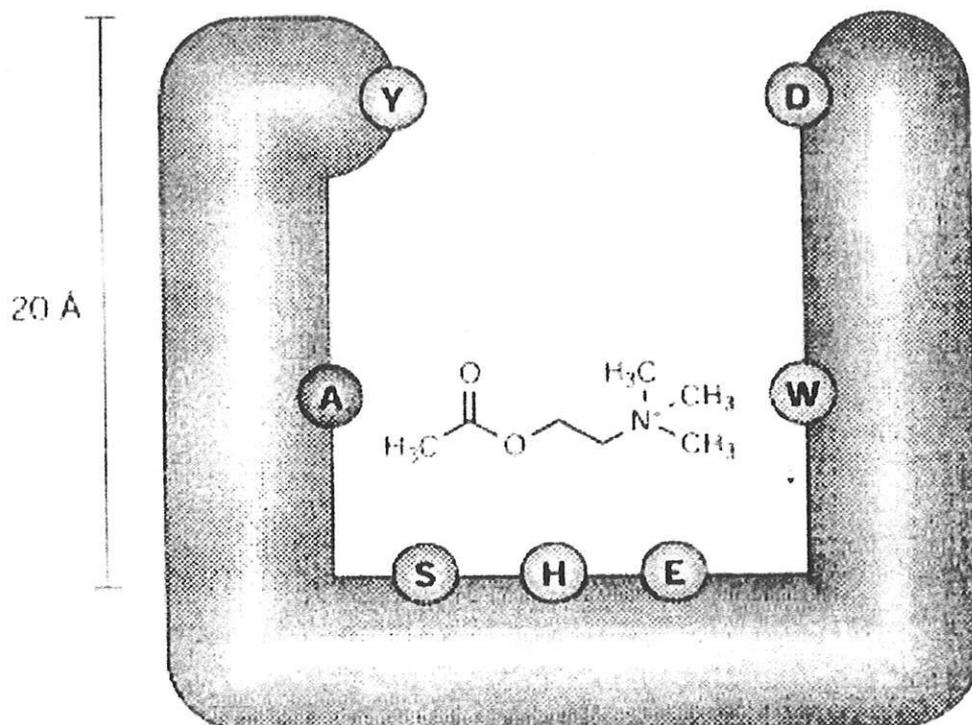


Figure 1 : Site actif de la butyrylcholinestérase
(extrait de Neurobiology of Butyrylcholinesterase, Darvesh S et al)



La triade catalytique est constituée des résidus sérine (S), histidine (H) et acide glutamique (E). Le groupement acyl du substrat (acétylcholine ici) est maintenu en place par son interaction avec la poche acyle (A) et l'azote quaternaire par son interaction avec le site anionique tryptophane (W). Les substrats sont guidés vers le fond de la gorge par les résidus acide aspartique (D) et tyrosine (Y) situés à son entrée.

Figure 2 : Formes moléculaires de la butyrylcholinestérase
(extrait de Neurobiology of Butyrylcholinesterase, Darvesh S et al)

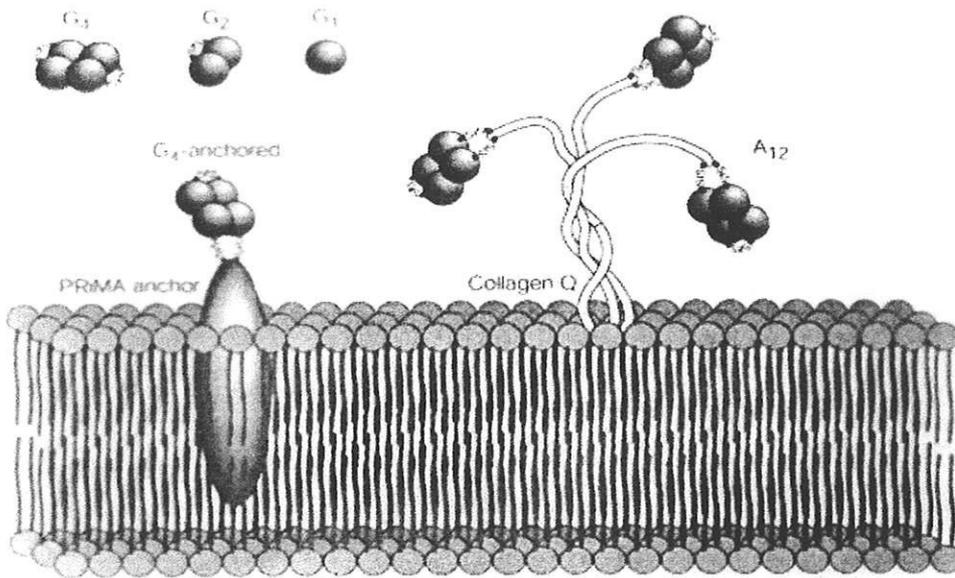


Tableau I-1 : Comparaison des différentes caractéristiques de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase dans le cerveau sain

	Acétylcholinestérase	Butyrylcholinestérase
Lieu de synthèse	Neurones de la voie cholinergique	Cellules gliales de la voie cholinergique
Substrats	Acétylcholine	Acétylcholine, butyrylcholine, médicaments
Rôle dans la voie cholinergique	Assure 80% de l'hydrolyse de l'acétylcholine	Assure 20% de l'hydrolyse de l'acétylcholine
Cinétique enzymatique	Inhibée par de fortes concentrations d'acétylcholine	Activité maximale en présence de fortes concentrations d'acétylcholine

Tableau I-2 : Comparaison des différentes caractéristiques de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer

	Acétylcholinestérase	Butyrylcholinestérase
Activité intracérébrale	Stable au début de l'évolution puis diminution à un stade évolué	Augmente au cours de l'évolution de la maladie
Rôle dans la voie cholinergique	Assure 55% de l'hydrolyse de l'acétylcholine à un stade évolué de la maladie	Assure 45% de l'hydrolyse de l'acétylcholine à un stade évolué de la maladie
Localisation	Présente sur les plaques séniles	Présente sur les plaques séniles

Tableau II-1 : Prévalence de la démence selon le sexe et l'âge (d'après l'étude coopérative européenne)

Age	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences						
Hommes (%)	1,6	2,9	5,6	11,0	12,8	22,1
Femmes (%)	1,0	3,1	6,0	12,6	20,2	30,8
Maladie Alzheimer						
Hommes (%)	0,6	1,5	1,8	6,3	8,8	17,7
Femmes (%)	0,7	2,3	4,3	8,4	14,2	23,6
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (%)	0,5	0,8	1,9	2,4	2,4	3,6
Femmes (%)	0,1	0,6	0,9	2,3	3,5	5,8

Tableau II-2 : Incidence de la démence selon le sexe et l'âge (d'après l'étude coopérative européenne)

Age	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences						
Hommes (pour 1000 PA)	2,4	6,4	13,7	27,6	38,8	40,1
Femmes (pour 1000 PA)	2,5	4,7	17,5	34,1	53,8	81,7
Maladie Alzheimer						
Hommes (pour 1000 PA)	0,9	3,0	6,9	14,8	24,2	20,0
Femmes (pour 1000 PA)	2,2	3,8	10,3	27,3	41,5	69,7
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (pour 1000 PA)	1,2	1,6	3,9	8,3	6,2	10,9
Femmes (pour 1000 PA)	0,3	0,8	3,2	4,5	6,1	7,0

Tableau II-3 : Estimation du nombre de déments prévalents et incidents en France selon les données de l'étude coopérative européenne et du recensement de 1999

Age	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+	Total
Déments prévalents							
Hommes (n)	20 365	31 490	49 060	36 700	36 500	25 840	199 955
Femmes (n)	14 850	43 500	77 435	73 210	128 600	118 515	456 110
Total (n)	35 215	74 990	126 495	109 910	165 100	144 355	656 065
Déments incidents							
Hommes (n/an)	3 055	6 950	12 000	9 210	11 070	4 690	46 975
Femmes (n/an)	3 710	6 595	22 585	19 810	34 250	31 440	118 390
Total (n/an)	6 765	13 545	34 585	29 020	45 320	36 130	165 365

Tableau III : Relation entre obtention du certificat d'études primaires (CEP) et démence selon le lieu de domicile (d'après l'étude Paquid)

Sujets restés à domicile (p=0,0001)

	Déments	Non déments	Total
Pas de CEP n	55	168	223
%	24,7	75,3	100
CEP n	44	657	701
%	6,3	93,7	100
Total	99	825	924

Sujets en institution (NS p=0,28)

	Déments	Non déments	Total
Pas de CEP n	32	11	43
%	74,4	25,6	100
CEP n	38	21	59
%	64,4	35,6	100
Total	70	32	102

Tableau IV :

Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL)

Date :

Nom du patient :

Cachet du médecin

Entourer la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet (une seule réponse par item).

Capacité à utiliser le téléphone

- 0 Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.
- 1 Je compose un petit nombre de numéros bien connus
- 1 Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas
- 1 Je suis incapable d'utiliser le téléphone

Capacité à utiliser les moyens de transport

- 0 Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)
- 1 Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus
- 1 Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)
- 1 Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)
- 1 Je ne me déplace pas du tout

Responsabilité pour la prise des médicaments

- 0 Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire
- 1 Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
- 1 Je suis incapable de les prendre de moi-même

Capacité à gérer son budget

- 0 Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures ...)
- 1 Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)
- 1 Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Score aux 4 IADL = somme item téléphone + transport + médicaments + budget
Score total (0 à 4)

Tableau VI :

EVALUATION THYMIQUE

MINI GDS

Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? O Etes-vous heureux(se) (bien) la plupart du temps ? N Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ? O Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ? O

N signifie que la réponse négative cote 1 point.
O signifie que la réponse affirmative cote 1 point.

Résultats :

Score = 1 ou plus : très forte probabilité de dépression.
Score = 0 : très forte probabilité d'absence de dépression.

ECHELLE DE DEPRESSION GERIATRIQUE DE YESAVAGE (GDS) version courte

- | | |
|---|-----------|
| 1- Etes-vous satisfait(e) de votre vie ? | oui - non |
| 2- Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ? | oui - non |
| 3- Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? | oui - non |
| 4- Vous ennuyez-vous souvent ? | oui - non |
| 5- Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps ? | oui - non |
| 6- Avez-vous peur que quelque chose de mauvais vous arrive ? | oui - non |
| 7- Etes-vous heureux la plupart du temps ? | oui - non |
| 8- Avez-vous le sentiment d'être désormais faible ? | oui - non |
| 9- Préférez-vous rester seul dans votre chambre plutôt que de sortir ? | oui - non |
| 10- Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que la plupart des gens ? | oui - non |
| 11 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ? | oui - non |
| 12- Vous sentez-vous une personne sans valeur actuellement ? | oui - non |
| 13- Avez-vous beaucoup d'énergie ? | oui - non |
| 14- Pensez-vous que votre situation actuelle est désespérée ? | oui - non |
| 15- Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre ? | oui - non |

Score = 715

- « déprimé(e) » si réponse :
 - Non aux 1 - 5 - 7 - 11 - 13
 - Oui aux autres.
- Normal : 3 +/- 2
- Moyennement déprimé(e) : 7 +/- 3
- Très déprimé(e) : 12 +/- 2

Tableau VII : Critères du DSM-IV

A. Apparitions de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)
2. une ou plusieurs des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles correctes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau antérieur

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple, maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale)
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple, hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH)
3. à des affections induites par une substance

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un délirium

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'axe I (par exemple, trouble dépressif majeur, schizophrénie)

Tableau VIII : Critères diagnostiques de la MA d'après le NINCDS-ADRDA :

A. Critères de MA probable :

1. syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini Mental State, le Blessed Dementia Scale (11.109), ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques
2. déficit d'au moins deux fonctions cognitives
3. altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
4. absence de trouble de conscience
5. survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au delà de 65 ans
6. en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte, par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

B. Ce diagnostic de MA probable est renforcé par :

1. la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie), et perceptives (agnosie)
2. la perturbation des activités de vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
3. une histoire familiale de troubles similaires, surtout si confirmés histologiquement
4. les résultats aux examens standards suivants :
 - a. normalité du liquide céphalorachidien
 - b. EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - c. présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

C. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de MA probable après exclusion d'autres causes :

1. périodes de plateau au cours de l'évolution
2. présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont

possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche

3. crises comitiales aux stades tardifs
4. scanner cérébral normal pour l'âge

D. Signes rendant le diagnostic de MA probable incertain ou improbable :

1. début brutal
2. déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
3. crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

E. Le diagnostic clinique de MA possible :

1. peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence , et en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie
2. peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considéré comme la cause de cette démence
3. et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable

F. Les critères pour le diagnostic de MA certaine sont :

1. les critères cliniques de MA probable
2. et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie

Tableau IX : Critères diagnostiques de démence vasculaire d'après le NINDS-AIREN :

A. Critères cliniques de démence

B. Eléments cliniques évoquant une démence vasculaire :

1. une détérioration intellectuelle brutale dans les trois mois suivant un accident vasculaire et une fluctuation de l'état intellectuel ou une évolution en marche d'escalier
2. l'existence de troubles de l'équilibre ou de chutes fréquentes
3. une incontinence urinaire et une pollakiurie apparaissant très tôt dans l'histoire du syndrome démentiel
4. à l'examen neurologique, l'existence de signes typiques :
 - a. présence de signes focaux comme une hémiparésie ou une asymétrie faciale
 - b. atteinte sensorielle incluant par exemple les atteintes du champ visuel
 - c. syndrome pseudo-bulbaire (paralysie supranucléaire des muscles de la face, de la langue, troubles de la déglutition avec dissociation automatico-volontaire des mouvements de la face, dysarthrie, perte du contrôle émotionnel)
 - d. signes extrapyramidaux, akinésie, rigidité
 - e. dépression, modification de l'humeur et tout autre signe psychiatrique commun dans les démences vasculaires

C. Relation temporelle entre A et B; ou début brutal et/ou évolution fluctuante de la démence

D. Confirmation de la pathologie cérébro-vasculaire avec l'imagerie cérébrale

E. Confirmation histopathologique du dommage cérébral d'origine ischémique ou hémorragique et exclusion d'autres pathologies pouvant expliquer la démence

Degré de confiance pour le diagnostic :

A	B	C	D	E	Degré de confiance pour le diagnostic :
+	+	+	Non effectué	Non effectué	possible
+	+	-	+	Non effectué	possible
+	+	+	+	Non effectué	probable
+	+	+	+ / Non effectué	+	certain
+	+	+	-	Non effectué	infirmé

Tableau X : Utilisation des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer

	Tacrine (Cognex®)	Donépézil (Aricept®)	Rivastigmine (Exelon®)	Galantamine (Rémínyl®)
Inhibition de la cholinestérase	Réversible	Réversible	Pseudo-irréversible	Réversible
Présentation Dosages	Gélules 10, 20, 30, 40 mg	Comprimés 5, 10 mg	Gélules 1,5, 3, 4,5, 6 mg	Comprimés 4, 8 mg
Horaires des prises	A jeun	Au coucher	Matin et soir au moment des repas	Matin et soir au moment des repas
Paliers posologiques	6 semaines	1 mois	1 mois (15 jours minimum)	1 mois
Coût du traitement journalier	N'est plus inscrit au Vidal	3,35 euros	3,48 euros	3,16 à 3,75 euros
Effets indésirables	Elévation des transaminases, vertiges, douleurs abdominales, diarrhée, anorexie, myalgies, asthénie, ataxie, troubles du sommeil, manifestations cutanées	Diarrhée, nausées, vomissements, crampes musculaires, fatigue, insomnies	Asthénie, étourdissements, somnolence, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, agitation, confusion, céphalées, insomnies, infections des voies aériennes sup, infections urinaires	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, vertige, céphalées, somnolence, confusion, chute, insomnie, rhinite, infections urinaires
Surveillance biologique	Transaminases	Non	Non	Non
Indication	Maladie d'Alzheimer (MA) de degré léger, modéré, modérément sévère	Formes légères à modérément sévères de la MA	Formes légères à modérément sévères de la MA	Formes légères à modérément sévères de la MA
Contre-indications absolues	Hépatopathies chroniques, UGD évolutifs, antécédents d'hypersensibilité aux cholinomimétiques ou aux dérivés de l'acridine, antécédents d'ictère avec bilirubinémie >30 mg/l lors d'un traitement à la tacrine, élévation des transaminases >3 fois la normale après 4 semaines ou après arrêt du traitement et tentative de réintroduction du médicament	Hypersensibilité aux dérivés de la pipéridine	Hypersensibilité connue aux autres dérivés des carbamates, insuffisance hépatique sévère, en l'absence de données dans cette population	Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère (clairance créatinine <9ml/min)

Tableau XI : Caractéristiques et mode d'utilisation de la mémantine

Mécanisme d'action	Antagoniste non compétitif, d'affinité modérée et voltage-dépendant du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), bloquant ainsi les effets pathologiques d'une élévation des taux de glutamate.
Indication	Formes modérément sévères à sévères de la MA
Présentation	Comprimés de 10 mg et solution buvable de 10 mg/g
Paliers Posologiques	Augmentation de 5 mg par semaine jusqu'à la posologie d'entretien : 20 mg par jour.
Surveillance biologique	Aucune
Adaptation à la fonction rénale	Insuffisance rénale modérée (clairance comprise entre 40 et 60 mL/mn) : 10 mg par jour Pas de données en cas d'insuffisance rénale sévère (non recommandée)
Contre-indications et précautions d'emploi	Hypersensibilité à la mémantine ou à tout autre excipient du produit Prudence recommandée chez les patients épileptiques Eviter l'administration concomitante d'antagoniste NMDA agissant sur le même récepteur que la mémantine : amantadine, kétamine, dextrométhorphan... Surveillance étroite des patients aux antécédents récents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque décompensée ou d'HTA mal contrôlée (patients exclus des essais cliniques) Pas de données en cas d'insuffisance hépatique (mais métabolisme hépatique faible et métabolites inactifs, donc peu de modifications pharmacocinétiques à craindre)

Diagramme I-1 : Proportion des différents types de démences dans le 1^{er} sous-groupe

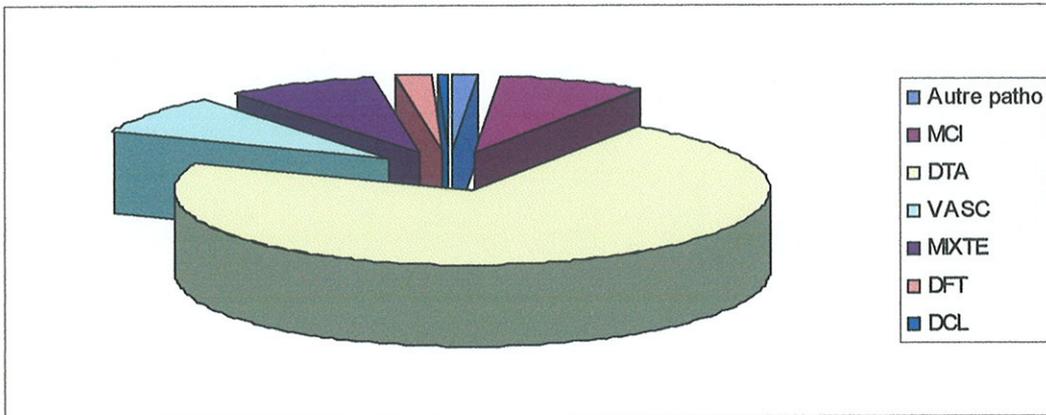


Diagramme I-1 : Répartition des antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires dans le 1^{er} sous-groupe

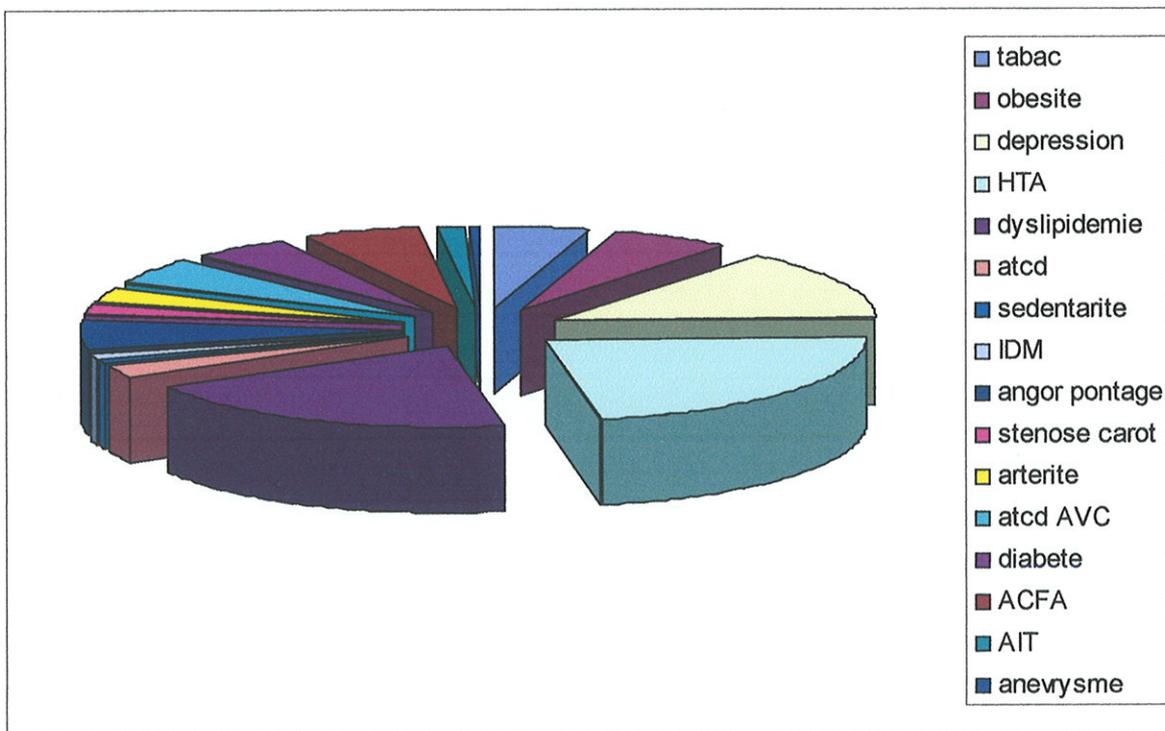


Tableau XII : Activité sérique moyenne de la butyrylcholinestérase en fonction du type de démence dans le 1er sous-groupe

	Population globale	Femmes	Hommes
Pas de démence n=154	3,12 +/- 1,23 (3,06)	2,77 +/- 0,68 (2,77)	3,26 +/- 1,44 (3,06)
MCI n=13	3,49 +/- 1,56 (2,75)	3,30 +/- 1,42 (2,57)	3,93 +/- 2,02 (3,96)
Maladie d'Alzheimer n=114	2,86 +/- 0,99 (2,77)	2,96 +/- 1,04 (2,79)	2,53 +/- 0,71 (2,42)
Démence vasculaire n=13	2,67 +/- 0,70 (2,62)	2,82 +/- 0,52 (2,84)	2,33 +/- 1,01 (2,12)
Démence mixte n=13	3,02 +/- 0,84 (2,88)	3,08 +/- 0,81 (2,74)	2,93 +/- 0,99 (2,96)
Démence fronto-temporale n=3	3,35 +/- 1,81 (2,98)	1,75 1 seule	4,15 +/- 1,65 (4,15)
Démence à corps de Lewy n=1	2,53 1 seule	2,53 1 seule	-

Diagramme II-1 : Proportion des différents types de démences dans le 2^{ème} sous-groupe

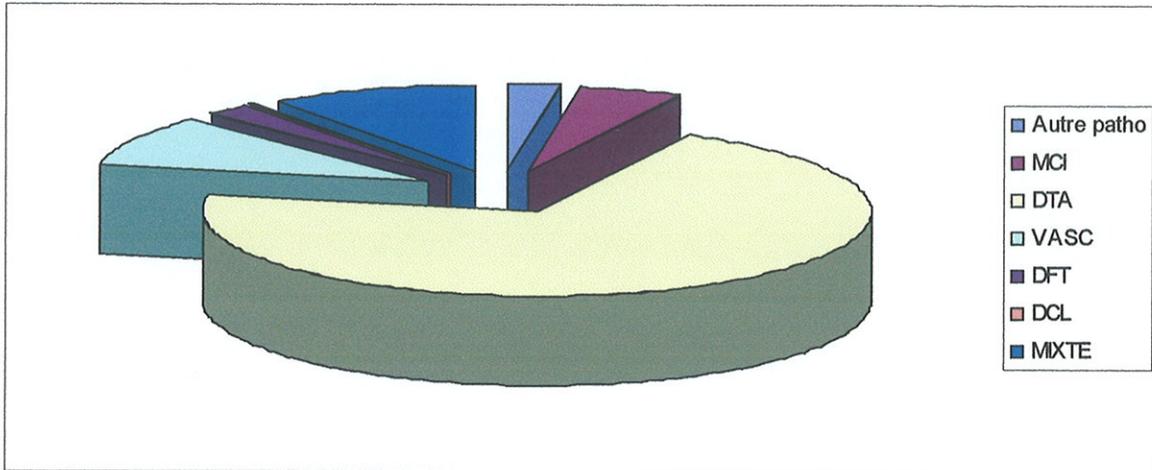


Diagramme II-2 : Répartition des antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires dans le 2^{ème} sous-groupe

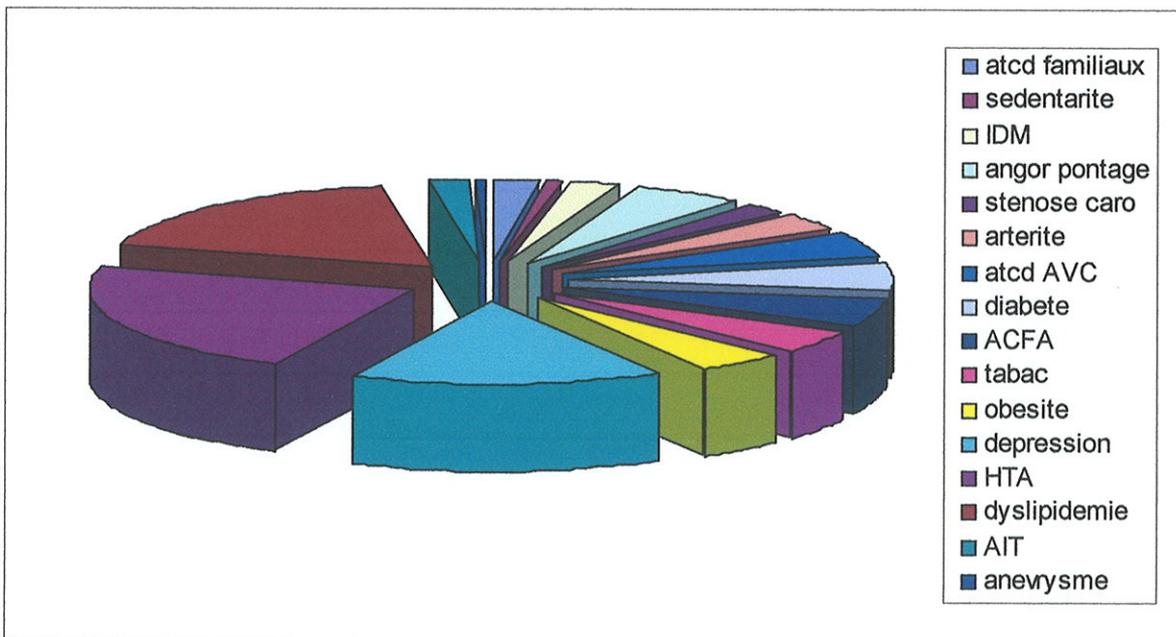


Tableau XIII : Activité sérique moyenne de la butyrylcholinestérase en fonction du type de démence dans le 2^{ème} sous-groupe

	Population globale	Femmes	Hommes
Pas de démence n=154	3,12 +/- 1,23 (3,06)	2,77 +/- 0,68 (2,77)	3,26 +/- 1,44 (3,06)
MCI n=14	3,43 +/- 1,52 (2,66)	3,22 +/- 1,35 (2,57)	3,93 +/- 2,02 (3,96)
Maladie d'Alzheimer n=199	3,03 +/- 1,06 (2,86)	3,11 +/- 1,08 (2,96)	2,76 +/- 0,92 (2,70)
Démence vasculaire n=27	2,99 +/- 0,99 (3,03)	3,27 +/- 0,90 (3,05)	2,34 +/- 0,94 (2,25)
Démence mixte n=28	2,92 +/- 0,91 (2,69)	3,10 +/- 0,82 (2,79)	2,59 +/- 1,03 (2,61)
Démence fronto-temporale n=6	3,24 +/- 1,32 (3,25)	3,06 +/- 1,15 (3,53)	3,42 +/- 1,71 (2,98)
Démence à corps de Lewy n=1	2,53 1 seule	2,53 1 seule	-

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : <http://www.anaes.fr> 2000.
- [2] Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z et al. Mortality from dementia in advanced age : a 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemiol* 1999 ; 52:737-43.
- [3] Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z et al. Prognostic factors in very old demented adults : a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc* 1998 ; 46 : 444-52.
- [4] Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B. Natural history of Alzheimer's disease and other dementias : review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998 ; 13 : 755-66.
- [5] Aisen PA. Inflammation and Alzheimer's disease : mechanisms and therapeutic strategies. *Gerontology* 1997 ; 43 : 143-9.
- [6] Aisen PS, Davis KL, Berg JD et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000 ; 54 : 588-93.
- [7] Alles GA, Hawes RC. Cholinesterases in the blood of man. *J Biol Chem* 1940 ; 133 : 375-390.
- [8] Almkvist O, Fratiglioni L, Agüero-Torres H et al. Cognitive support at episodic encoding and retrieval : similar patterns of utilization in community-based samples of Alzheimer's disease and ischaemic vascular dementia patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999 ; 21 : 816-30.
- [9] Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 562-5.
- [10] Arpagaus M et al. Structure of the gene for human butyrylcholinesterase. Evidence for a single copy. *Biochemistry* 1990 ; 9 : 124-131.
- [11] Atack JR, Perry EK, Bonham JR et al. Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system. *J Neurochem* 1986 ; 47(1) : 263-277.
- [12] Balasubramanian AS, Bhanumathy CD. Noncholinergic functions of cholinesterases. *FASEB J* 1993 ; 7 : 1354-1358.
- [13] Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacological Basis of Therapeutics* 1990 : 383-435.
- [14] Ballard C, Morris C, Kalaria R et al. The K variant of butyrylcholinesterase gene is associated with reduced phosphorylation of tau in dementia patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005 ; 19 : 357-360.
- [15] Barber K. Butyrylcholinesterase alters the aggregation state of β -amyloid. *Proc Soc Neurosci* 1996 ; 72 : 1172.

- [16] Bartels CF et al. DNA mutation associated with the human butyrylcholinesterase K-variant and its linkage to the atypical variant mutation and other polymorphic sites. *Am J Hum Genet* 1992 ; 50 : 1086-1103.
- [17] Bartels CF, James K, La Du BN. DNA mutations associated with the human butyrylcholinesterase J-variant. *Am J Hum Genet* 1992 ; 50 : 1104-1114.
- [18] Bentham PW, Jones S, Hodges JR. A comparison of semantic memory in vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatr* 1997 ; 12 : 575-80.
- [19] Bernard BA, Wilson RS, Gilley DW et al. The dementia of Binswanger's disease and Alzheimer's disease. Cognitive, affective, and behavioral aspects. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1994 ; 7 : 30-5.
- [20] Birkett PD, Agdeppa J. Non-cognitive psychiatric symptoms in vascular and Alzheimer brain disease. *Int J Geriatr Psychiatr* 1995 ; 10 : 695-701.
- [21] Bon S, Coussen F, Massoulié J. Quaternary associations of acetylcholinesterase. The polyproline attachment domain of the collagen tail. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 3016-3021.
- [22] Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: across-sectional analysis from the Paquid Study. *Neuroepidemiology* 2000 ; 19 : 141-8.
- [23] Breitner JCS. Inflammatory processes and anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a current appraisal. *Neurobiol Aging* 1996 ; 5 : 789-94.
- [24] Breitner JCS, Silverman J, Mohs RC et al. Familial aggregation in Alzheimer's disease : comparison of risk among relatives of early- and late-onset cases, and among male and female relatives in successive generations. *Neurology* 1988 ; 38 : 207-12.
- [25] Brodaty H, McGilchrist C, Harris L et al. Time until institutionalization and death in patients with dementia. *Arch Neurol* 1993 ; 50 : 643-50.
- [26] Brousseau T, Legrain S, Berr C et al. Confirmation of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1994 ; 44 : 342-4.
- [27] Brown LM, Blair A, Gibson R et al. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 6585-6591.
- [28] Bullock R, Touchon J, Bergman H et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 1317-1327.
- [29] Carew TG, Lamar M, Cloud BS et al. Impairment in category fluency in ischemic vascular dementia. *Neuropsychology* 1997 ; 11 : 400-12.
- [30] Carlesimo GA, Fadda L, Bonci A et al. Differential rates of forgetting from long-term memory in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *Int J Neurosci* 1993 ; 73 : 1-11.

- [31] Carlesimo GA, Fadda L, Marfia GA et al. Explicit memory and repetition priming in dementia : evidence for a common basic mechanism underlying conscious and unconscious retrieval deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995 ; 17 : 44-57.
- [32] Carmichael WW. The toxins of cyanobacteria. *Sci Am* 1994 ; 270 : 64-72.
- [33] Cherrier MM, Mendez MF, Dave M et al. Performance on the Rey-Osterrieth complex figure test in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1999 ; 12 : 95-101.
- [34] Clement JG. Hypothermia: limited tolerance to repeated soman administration and cross-tolerance to oxotremorine. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 ; 39 : 305-312.
- [35] Costa J, Anand R, Cutler N et al. Correlation between cognitive effects and level of acetylcholinesterase inhibition in a trial of rivastigmine in Alzheimer's patients. *Proc Am Psych Asso* 1999 ; Poster NR : 561.
- [36] Cummings JL, Miller B, Hill MA et al. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987 ; 44 : 389-93.
- [37] Dallongeville J. Apolipoprotéine E: propriétés physiologiques, polymorphisme et athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1993 ; 5 : 707-17.
- [38] Darresh-Shori T, Almkvist O, Guan Z et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* 2002 ; 59 : 563-572.
- [39] Darvesh S et al. Cholinesterases in cardiac ganglia and modulation of canine intrinsic cardiac neuronal activity. *J Auton Nerv Syst* 1998 ; 71 : 75-84.
- [40] Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Reviews Neuroscience* 2003 ; 4 : 131-38.
- [41] Dretchen KE, Singh A, Bradley RM et al. Protection against cocaine toxicity by human butyrylcholinesterase (BCHE) in rats. *FASEB J* 1992 ; 6 : p A1282.
- [42] Dwivedi C, Pavuluri VK, Hardy RE et al. Plasma cholinesterase activity in neoplastic diseases. *Biochem Archives* 1994 ; 10 : 293-95.
- [43] Edland SD, Rocca W, Petersen RC et al. The incidence of Alzheimer's disease does not vary by gender in Rochester, MN. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21 : S203.
- [44] Ehrlich G et al. Population diversity and distinct haplotype frequencies associated with ACHE and BUCHE genes of Israeli Jews from trans-caucasian Georgia and from Europe. *Genomics* 1994 ; 22 : 288-295.
- [45] Ellman GL, Courtney KD, Andres V et al. *Biochem Pharmacol* 1961 ; 7 : 88-95.
- [46] Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF et al. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 485-90.
- [47] Farrer LA, Cupples LA, Haines JL et al. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease. Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997 ; 278 : 1349-56.

- [48] Feng G et al. Genetic analysis of collagen Q: roles in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase assembly and in synaptic structure and function. *J Cell Biol* 1999 ; 144 : 1349-1360.
- [49] Foutz AS, Boudinot E, Dcnavit-Saubie M et al. Central respiratory depression induced by acetylcholinesterase inhibition : involvement of anaesthesia. *Eur J Pharmacol* 1987 ; 142 : 207-213.
- [50] Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (Suppl 5) : S10-S15.
- [51] Fratiglioni L, Viitanen M, Von Strauss E et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease : incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997 ; 48 : 132-8.
- [52] Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000 ; 355 : 1315-9.
- [53] Galley SJ. Activities of the enantiomers of cocaine and some related compounds as substrates and inhibitors of plasma butyrylcholinesterase. *Biochem Pharmacol* 1991 ; 41 : 1249-1254.
- [54] Garry PJ, et al. New allele at cholinesterase locus 1. *J Med Genet* 1976 ; 13 : 38-42.
- [55] Geerlings MI, Deeg DJH, Schmand B et al. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with higher education? A replication study. *Neurology* 1997 ; 49 : 798-802.
- [56] George ST, Balasubramanian AS. The aryl acylamidases and their relationship to cholinesterases in human serum, erythrocyte and liver. *Eur J Biochem* 1981 ; 121 : 177-186.
- [57] Getman DK, Eubanks JH, Camp S et al. The human gene encoding acetylcholinesterase is located on the long arm of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 170-177.
- [58] Geula C, Mesulam MM. Cholinesterases and the pathology of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995 ; 9 : 23-28.
- [59] Giacobini E. Metabolic relations between glia and neurons studied in single cells. In: Cohen MM, Snyder RS. *Morphological and Biochemical Correlates of Neural Activity*. Harper and Row, New York: 1964, pp. 15-38.
- [60] Giacobini E. The effect of MF-8622 : a selective BuChE inhibitor. *Proc Soc Neurosci* 1996 ; 22 : 203.
- [61] Giacobini E. In: *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors* (ed Giacobini E) 181-226 (Martin Dunitz Ltd, London, 2000)
- [62] Giacobini E. In: Meyer EM, Simpkins JW, Yamamoto J, Crews FT (eds). *Treatment of Dementias, A New Generation of Progress* (Advances in Behavioral Biology, vol 40). Plenum Press, New York : 1992 , pp.19-34.

- [63] Giacobini E, Spiegel R, Enz A et al. Inhibition of acetyl- and butyryl-cholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit. *J Neural Transm* 2002 ; 109 : 1053-1065.
- [64] Gnatt A et al. Expression of alternatively terminated unusual human butyrylcholinesterase RNA messenger transcripts, mapping to chromosome 3q26-ter in nervous system tumors. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 1983-1987.
- [65] Goedert M, Crowther RA. Amyloid plaques, neurofibrillary tangles and their relevance for the study of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989 ; 10 : 405-6.
- [66] Gorelick PB, Erkinjuntti T, Hofman A et al. Prevention of vascular dementia. *Alz Dis Assoc Dis* 1999 ; 13 (Suppl 3) : S131-S139.
- [67] Graves AB, Mortimer JA, Larson EB et al. Head circumference as a measure of cognitive reserve: association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1996 ; 169 : 86-92.
- [68] Greig NH, De Micheli E, Holloway HW et al. The experimental Alzheimer drug phenserine: preclinical pharmacodynamics and kinetics in the rat. *Acta Neurol Scand* 2000 ; 102 : 60-67.
- [69] Greig NH, Utsuki T, Yu QS et al. A New Therapeutic Target in Alzheimer's Disease Treatment : Attention to Butyrylcholinesterase. *Current Med Research and Op* 2001 ; 17 (3) : 159-165.
- [70] Grubber JM, Saunders AM, Crane-Gatherum AR et al. Analysis of association between Alzheimer's disease and the K-variant of butyrylcholinesterase. *Neurosci Lett* 1999 ; 269 : 115-119.
- [71] Harel M, Schalk I, Ehret-Sabatier L et al. Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 9031-9035.
- [72] Hargrave R, Geck LC, Reed B et al. Affective behavioural disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68 : 41-6.
- [73] Haroutunian V, Greig N, Pei XF et al. Pharmacological modulation of Alzheimer's beta-amyloid precursor protein levels in the CSF of rats with forebrain cholinergic system lesions. *Brain Res Mol Brain Res* 1997 ; 46 : 161-168.
- [74] Helmer C, Damon D, Letenneur L et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1953-8.
- [75] Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part XIV : demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996 ; 46 : 656-60.
- [76] Hofman A, Ott A, Breteler MMB et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997 ; 349 : 151-4.

- [77] Holmes C, Ballard C, Lehmann D et al. Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: effect of butyrylcholinesterase K gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 640-643.
- [78] Holstein M. Alzheimer's disease and senile dementia, 1885-1920 : An interpretive history of disease negotiation. *J Aging Stud* 1996 ; 11 : 1-13.
- [79] Ikari H, Spangler EL, Greig NH et al. Maze learning in aged rat is enhanced by phenserine, a novel anticholinesterase. *Neuro Report* 1995 ; 6 : 481-484.
- [80] Isenschmid DS, Levine BS, Caplan YH. A comprehensive study of the stability of cocaine and its metabolites. *J Anal Toxicol* 1989 ; 13 : 250-256.
- [81] Ishii N, Nishihara Y, Imamura T. Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? *Neurology* 1986 ; 36 : 340-5.
- [82] Jagger C, Clarke M, Stone A. Predictors of survival with Alzheimer's disease : a community-based study. *Psychol Med* 1995 ; 25 : 171-7.
- [83] Jensen FS, Bartels CF, La Du BN. Structural basis of the butyrylcholinesterase H-variant segregating in two Danish families. *Pharmacogenetics* 1992 ; 2 : 234-240.
- [84] Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000 ; 356 : 1627-31.
- [85] Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline: a review. *Gerontology* 2000 ; 46 : 219-27.
- [86] Kalman J., Juhasz A., Rakonczay Z. et al. Serum butyrylcholinesterase activity in hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2004 ; 173 : 145-156.
- [87] Kalmijn S, Launer L, Ott A et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 776-82.
- [88] Kalow W, Genest K. A method for the detection of atypical forms of human cholinesterase: determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957 ; 35 : 339-346.
- [89] Kalow W, Staron N. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957 ; 35 : 568-574.
- [90] Kambam JR, Mets B, Hickman RM et al. The effects of inhibition of plasma cholinesterase and hepatic microsomal enzyme activity on cocaine, benzoylecgonine, ecgonine methyl ester, and norcocaine blood levels in pigs. *J Lab Clin Med* 1993 ; 120 : 323-328.
- [91] Kambam JR, Naukam R, Berman ML. Inhibition of pseudocholinesterase activity protects from cocaine-induced cardiorespiratory toxicity in rats. *J Lab Clin Med* 1992 ; 119 : 553-556.
- [92] Katzman R. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 964-73.

- [93] Kawas C, Resnick S, Morrison A et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997 ; 48 : 1517-21.
- [94] Kertesz A, Clydesdale S. Neuropsychological deficits in vascular dementia vs Alzheimer's disease. Frontal lobe deficits prominent in vascular dementia. *Arch Neurol* 1994 ; 51 : 1226-31.
- [95] Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR et al. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994 ; 271 : 985-91.
- [96] Knopman D, Schneider L, Davis K et al. Long-term tacrine (Cognex®) treatment : effects on nursing home placement and mortality, Tacrine Study Group. *Neurology* 1996 ; 47 : 166-77.
- [97] Kutty KM, Payne RH. Serum Pseudocholinesterase and Very-Low-Density Lipoprotein Metabolism. *J Clin Lab Analysis* 1994 ; 8 : 247-50.
- [98] La Du BN, Bartels CF, Nogueira CP et al. Proposed nomenclature for human butyrylcholinesterase genetic variants identified by DNA sequencing. *Cell Mol Neurobiol* 1991 ; 11 : 79-89.
- [99] Lahiri DK, Farlow MR, Hintz N et al. Cholinesterase inhibitors, β -amyloid precursor protein and amyloid β -peptides in Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand* 2000 ; 102 : 60.
- [100] Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999 ; 52 : 78-84.
- [101] Lebert F, Pasquier F, Danel T. Affective and behavioural disorders in vascular dementia. *In* : Leys D, Scheltens P, eds. *Vascular Dementia*. Dordrecht : ICG publications, 1994 : 105-10.
- [102] Lebert F, Souliez L, Pasquier F et al. Tacrine efficacy in Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatr* 1998 ; 13 : 516-19.
- [103] Lehmann D, Johnson C, Smith AD. Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 1933-1936.
- [104] Lehmann H, Ryan E. The familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* 1956 ; 2 : 124.
- [105] Lehmann DJ, Williams J, Mc Broom J et al. Using meta-analysis to explain the diversity of results in genetic studies of late-onset Alzheimer's disease and to identify high-risk subgroups. *Neuroscience* 2001 ; 108 : 541-554.
- [106] Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF et al. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of South-Western France. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23 : 1256-61.

- [107] Letenneur L, Gilleron V, Commenges D et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 177-83.
- [108] Leys D, Parnetti L, Pasquier F. Vascular dementia. *In* : Fisher M, Bogousslavsky J, eds. *Current Review of Cerebrovascular Disease*. Philadelphia : Current Medicine, 2000 : 157-68.
- [109] Li B et al. Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in the acetylcholinesterase knockout mouse. *J Neurochem* 2001 ; 75 : 1320-1331.
- [110] Libon DJ, Bogdanoff B, Cloud BS et al. Declarative and procedural learning, quantitative measures of the hippocampus, and subcortical white alterations in Alzheimer's disease and ischaemic vascular dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998 ; 20 : 30-41.
- [111] Liddell J, Lehmann H, Silk E. A 'silent' pseudocholinesterase gene. *Nature* 1962 ; 193 : 561-562.
- [112] Liston D.R., Nielsen J.A., Villalobos A. et al. Pharmacology of selective acetylcholinesterase inhibitors: implications for use in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 13 : 9-17.
- [113] Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (Suppl 5) : S4-S9.
- [114] Lockridge O et al. Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 549-557.
- [115] Lockridge O, Mottershaw-Jackson N, Eckerson H et al. Hydrolysis of diacetylmorphine (heroin) by human serum cholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 ; 215 : 1-8.
- [116] Loewenstein-Lichtenstein Y et al. Genetic predisposition to adverse consequences of anti-cholinesterases in 'atypical' BCHE carriers. *Nature Med* 1995 ; 1 : 1082-1085.
- [117] Looi JCL, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53: 670-8.
- [118] Mc Cully M, Moris CM, Munoz DG et al. Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease : effect of Butyrylcholinesterase K gene variation. *J Neurol neuropsychiatry* 2005 ; 76 : 640-643.
- [119] Mc Guire MC et al. Identification of the structural mutation responsible for the dibucaine-resistant (atypical) variant form of human serum cholinesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 953-957.
- [120] Maekawa M et al. Genetic mutations of butyrylcholine esterase identified from phenotypic abnormalities in Japan. *Clin Chem* 1997 ; 43 : 924-929.
- [121] Majumdar R, George ST, Balasubramanian AS. Serotonin-sensitive aryl acylamidase activity of platelet acetylcholinesterase. *Biochem Pharmacol* 1982 ; 31 : 2319-2325.

- [122] Maréchal L, Champion D, Hannequin D. Génétique et maladie d'Alzheimer. *Santé Mentale* 2002 ; 67 : 9-11
- [123] Mas JL, Bogousslavsky J, Bousser MG. Démences vasculaires. *In: Bogousslavsky J, Bousser MG, Mas JL, eds. Accidents vasculaires cérébraux. Paris: Doin, 1993 : 602-20.*
- [124] Masson P et al. Butyrylcholinesterase-catalysed hydrolysis of aspirin, a negatively charged ester, and aspirin-related neutral esters. *Biochim Biophys Acta* 1998 ; 1387 : 41-52.
- [125] Masson P et al. Interaction between the peripheral site residues of human butyrylcholinesterase, D70 and Y332, in binding and hydrolysis of substrates. *Biochim Biophys Acta* 1999 ; 1433 : 281-293.
- [126] Massoulié J. The origin of the molecular diversity and functional anchoring of cholinesterases. *Neurosignals* 2002 ; 11 : 130-143.
- [127] Massoulié J, Bon S. The molecular Forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates. *Annu Rev Neurosci* 1982 ; 5 : 57-106.
- [128] Massoulié J, Pezzementi L, Bon S et al. Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Prog Neurobiol* 1993 ; 41 : 31-91.
- [129] Mendel B, Rudney H. On the type of cholinesterase present in the brain tissue 1943 ; 98 : 201-202.
- [130] Merchant C, Tang MX, Albert S et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1408-12.
- [131] Mesulam MM et al. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience* 2002 ; 110 : 627-639.
- [132] Mesulam M, Geula C. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Annals Neurol* 1994 ; 36 : 722-727.
- [133] Millard CB, Broomfield CA. A computer model of glycoylated human butyrylcholinesterase. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 ; 189 : 1280-1286.
- [134] Mohs RC, Breitner JCS, Silverman JM et al. Alzheimer's disease: morbid risk among first-degree relative approximates 50% by 90 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 408.
- [135] Moss DW, Henderson AR. *In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry ; 2nd Ed ; Burtis CA, Ashwood ER (Eds) ; 1994 ; 735-896.*
- [136] Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease : a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA* 2000 ; 283 : 1007-15.
- [137] Nachon F et al. Engineering of a monomeric and low-glycosylated form of human butyrylcholinesterase : expression, purification, characterization and crystallization. *Eur J Biochem* 2002 ; 269 : 630-637.

- [138] Neville LF, Gnatt A, Padan R et al. Anionic site interactions in human butyrylcholinesterase disrupted by two single point mutations. *J Bio Chem* 1990 ; 265 : 20735-20738.
- [139] Noguchi S, Murakami K, Yamada N. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993 ; 342 : 737.
- [140] Nogueira CP et al. Identification of two different point mutations associated with the fluoride-resistant phenotype for human butyrylcholinesterase. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 821-828.
- [141] Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1997 ; 153 : 185-92.
- [142] Ott A, Slioter AJC, Hofman A et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998 ; 351 : 1840-3.
- [143] Ott A, Stolk RP, Hofman A et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1392-7.
- [144] Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 256-61.
- [145] Perrier A, Massoulié J, Krejci E. PRIMA : the membrane anchor of acetylcholinesterase in the brain. *Neuron* 2002 ; 33 : 275-285.
- [146] Perry EK, Perry RH, Blessed G et al. Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropath Appl Neurobio* 1978 ; 4 : 273-277.
- [147] Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978 ; 2 : 1457-1459.
- [148] Poirier J, Delisle MC, Quirion M et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 12260-4.
- [149] Primo Parmo SL et al. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am J Hum Genet* 1996 ; 58 : 52-64.
- [150] Prody CA, Dreyfus P, Zamir R et al. De novo amplification within a « silent » human cholinesterase gene in a family subjected to prolonged exposure to organophosphorous insecticides. In : *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 690-694.
- [151] Prody CA, Zevin-Sonkin D, Gnatt A et al. Isolation and characterization of full-length cDNA clones coding for cholinesterase from fetal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 3555-3559.
- [152] Radic Z, Pickering NA, Vellom DC et al. Three distinct domains in the cholinesterase molecule confer selectivity for acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *Biochemistry* 1993 ; 32 : 12074-12084.

- [153] Ratner D, Oren B, Vigder K. Chronic dietary anticholinesterase poisoning. *Isr J Med Sci* 1983 ; 19 : 810-814.
- [154] Raygani AV, Zahrai M, Soltanzadeh A et al. Analysis of association between butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 2004 ; 371 : 142-146.
- [155] Reed BR, Eberling JL, Mungas D et al. Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000 ; 48 : 275-84.
- [156] Rigaud AS, Florette F. Traitements pharmacologiques des démences. *Traité Neurologique des Démences* ; chap 62 : 471-480.
- [157] Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993 ; 43 : 1609-11.
- [158] Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993 ; 43 : 250-60.
- [159] Roychoudhury AK, Nei M. *Human Polymorphic Genes: World Distribution* (Oxford Univ Press, New York, 1988)
- [160] Rubinstein HM, Dietz AA, Hodges LK et al. Silent cholinesterase gene: variations in the properties of serum enzyme in apparent homozygotes. *J Clin Invest* 1970 ; 49 : 479-486.
- [161] Rubinstein HM, Dietz AA, Lubrano T. E1k, another quantitative variant at cholinesterase locus 1. *J Med Genet* 1978 ; 15 : 27-29.
- [162] Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1216-22.
- [163] Schofield PW, Logroscino G, Andrews HF et al. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 1997 ; 49 : 30-7.
- [164] Schwarz M, Glick D, Loewenstein Y et al. Engineering of human cholinesterases explains and predicts diverse consequences of administration of various drugs and poisons. *Pharmac Ther* 1995 ; 67 (2) : 283-322.
- [165] Shaw KY, Utsuki T, Rogers J et al. Phenserine regulates translation of β -amyloid precursor protein mRNA by a putative interleukin-1 responsive element : a target for drug development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 7605-7610.
- [166] Silver A. *The Biology of Cholinesterase*. Elsevier, Amsterdam 1994.
- [167] Skoog I, Lernfelt B, Landahl F et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996 ; 347 : 1141-5.
- [168] Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase – new roles for an old actor. *Nature Rev Neurosci* 2001 ; 2 : 294-302.

- [169] Soreq H, Zakut H. Human Cholinesterases and Anticholinesterases (Academic Press, San Diego, California, 1993).
- [170] S-PLUS. Statistical Sciences, Inc. Version 3.2 pour windows. Seattle, USA. 1994.
- [171] Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke* 1996 ; 27 : 408-14.
- [172] Stedman E, Easson LH. Cholinesterase. An enzyme present in the blood-serum of the horse. *Bioch J* 1932 ; 26 : 2056-2066.
- [173] Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1996 ; 271 : 1004-10.
- [174] Stern Y, Tang MX, Denaro J et al. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol* 1995 ; 37 : 590-5.
- [175] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 1977-81.
- [176] Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN et al. A neuropathological study of vascular factors in late-life depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 70 : 83-7.
- [177] Tollefson GD. Short term effect of the calcium blocker nimodipine in the management of primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 1990 ; 27 : 1133-42.
- [178] Tsigelny I, Shindyalov IN, Bourne PE et al. Common EF-hand motifs in cholinesterases and neuroligins suggest a role for Ca^{2+} binding in cell associations. *Protein Sci* 2000 ; 9 : 180-185.
- [179] Vellom DC et al. Amino acid residues controlling acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase specificity. *Biochemistry* 1993 ; 32 : 12-17.
- [180] Venneri A, McGeown WJ, Shanks MF. Empirical evidence of neuroprotection by dual cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2005 ; 16 : 107-110.
- [181] Wecker L, Kiauta T, Dettbarn WD. Relationship between acetylcholinesterase inhibition and the development of a myopathy. *J Pharmacol Exp Ther* 1978 ; 206 : 97-104.
- [182] Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982 ; 215 : 1237-9.
- [183] Whittaker M, Britten JJ. E1h, a new allele at cholinesterase locus 1. *Hum Herd* 1987 ; 37 : 54-58.
- [184] Winkler J, Thal L. Clinical potential of growth factors in neurological disorders. *CNS Drugs* 1994 ; 6 : 465-78.

[185] Wolfe N, Linn R, Babikian VL et al. Frontal systems impairment following multiple lacunar infarcts. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 129-32.

[186] Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Controlled Clin Trials* 1998 ; 19 : 61-109.

[187] Wright CI, Geula C, Mesulam MM. Neurological cholinesterases in the normal brain and in Alzheimer's disease: relationship to plaques, tangles, and patterns of selective vulnerability. *Annals Neurol* 1993 ; 34(3) : 373-384.

[188] Xie W et al. Postnatal developmental delay and supersensitivity to organophosphate gene targeted mice lacking acetylcholinesterase. *J Pharm Exp Therapeutics* 2001 ; 293 : 896-902.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

RAPPELS SUR L'ACETYLCHOLINE ET LA VOIE CHOLINERGIQUE 11

1. Biogénèse 12
2. Distribution 12
3. Libération 12
4. Catabolisme 13
5. Effets muscariniques..... 13
 - a. Effets cardiaques..... 13
 - b Effets vasculaires..... 13
 - c - Effets sur les fibres lisses autres que vasculaires..... 13
 - d - Effets sur les sécrétions..... 13
 - e - Effets sur l'œil..... 13
6. Effets nicotiniques..... 14
 - a - Au niveau des ganglions du système nerveux autonome.....14
 - b - Au niveau neuromusculaire..... 14
 - c - Au niveau du système nerveux central.....14

LA BUTYRYLCHOLINESTERASE..... 15

1. Historique.....16
2. Caractéristiques biochimiques.....17
 - a - Famille..... 17
 - b - Structure....17
3. Propriétés enzymatiques..... 18
 - a - Activité estérasique..... 18
 - b - Activité acylamidase aryle..... 18
4. Formes moléculaires..... 19
 - a - Les formes symétriques.....19
 - b - Les formes asymétriques....19

5. Polymorphisme génétique.....20
 - a - La région génomique.....20
 - b - Les différentes variantes de la BuChE.....20

6. Inhibiteurs des cholinestérases.....22
 - a - Les composés d'ammonium quaternaire : édrophonium, physostigmine, néostigmine, démécarium..... 22
 - b - Les esters de carbamyl.....22
 - c - Les organophosphates en tant qu'anticholinestérases.....22
 - d - Les poisons naturels des cholinestérases.....23

7. Rôles....25
 - a - Hydrolyse ou épuration de certains produits.....25
 - b - Rôle dans le métabolisme lipidique.....26
 - c - Rôle dans les pathologies hépatiques et pulmonaires et dans les cancers...26
 - d - Rôle dans la transmission cholinergique.....26
 - e - Rôle dans la Maladie d'Alzheimer (MA).....27
 - e.1 - Augmentation croissante de l'activité butyrylcholinestérase par rapport à l'acétylcholinestérase au cours de l'évolution de la MA.....27
 - e.2 - BuChE et amyloïdogénèse.....28
 - e.3 - Variante K de la BuChE et MA...28
 - e.4 - BuChE et traitement de la maladie d'Alzheimer.....29

DEMENCES DU SUJET AGE33

1. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES....34
 - a - Epidémiologie descriptive des démences et de la maladie d'Alzheimer....34
 - a.1 - Prévalence...34
 - a.2 - Incidence...34
 - a.3 - Mortalité et survie...35

 - b - Principaux facteurs de risque de la MA....37
 - b.1 - l'âge...37
 - b.2 - l'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E....37
 - b.3 - le sexe.....38
 - b.4 - les antécédents familiaux.....39
 - b.5 - le niveau d'étude.....39
 - b.6 - les activités de loisirs....39
 - b.7 - la dépression.....39
 - b.8 - les facteurs diététiques....40
 - b.9 - les facteurs vasculaires....40
 - b.10 -l'aluminium.....41

- b.11 -les oestrogènes.... 41
- b.12 -les anti-inflammatoires....41
- b.13 -l'environnement familial et social....41
- b.14 -le périmètre crânien....42

2. Les principaux types de démences et leurs critères diagnostiques....43

a La maladie d'Alzheimer.....43

- a.1 - Physiopathologie....43
- a.2 - Recommandations diagnostiques de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ANAES....44

b - La démence vasculaire.....47

3. Les thérapeutiques....50

a - Traitement de la MA....50

- a.1 - Traitements substitutifs...50
- a.2 - Les approches étiologiques et préventives.....52
- a.3 - Traitements radicalaires....55

b. - Traitement de la démence vasculaire....55

MATERIEL ET METHODES.....57

1. Sujets....58
2. Mesure de l'activité butyrylcholinestérase sérique.....60
3. Analyse statistique.....61

RESULTATS.....63

1. Analyse descriptive....64
 - a - 1er sous-groupe....64
 - b - 2ème sous-groupe...65
2. Analyse par régression linéaire multiple...68

DISCUSSION.....70

CONCLUSION.....74

ANNEXES....76

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES....97

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 112

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La butyrylcholinestérase (BuChE), connue également sous le nom de «pseudocholinestérase», est une hydrolase de sérine qui catalyse l'hydrolyse des esters de choline dont la butyrylcholine, substrat qui serait issu du métabolisme des acides gras, se fixerait sur les récepteurs de l'acétylcholine et dont le rôle physiologique n'est pas élucidé. Outre son rôle dans le métabolisme de certains anesthésiants, dans le métabolisme lipidique, dans certaines pathologies hépatiques, pulmonaires et cancéreuses, cette enzyme joue un rôle dans la transmission cholinergique et dans l'hydrolyse de l'acétylcholine.

Des études récentes ont montré son implication dans la physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer et dans le déficit cholinergique observé au cours de cette maladie.

Ce travail consiste à mesurer l'activité BuChE sérique par spectrophotométrie UV avec la butyrylthiocholine et dithio-bis-nitrobenzoate chez 154 témoins (109 femmes, 45 hommes ; âge moyen 79,6 +/- 7,9 ans ; âges extrêmes 68 et 97 ans) et deux sous-groupes de patients déments : le 1^{er} avec 159 patients (117 femmes, 42 hommes ; âge moyen 80,6 +/- 6,9 ans ; âges extrêmes 62 et 96 ans) ; le 2^{ème} avec 282 patients (206 femmes, 76 hommes ; âge moyen 80,7 +/- 6,7 ans ; âges extrêmes 56 et 97 ans). Les résultats montrent une activité BuChE sérique significativement augmentée chez les patients porteurs d'une Maladie d'Alzheimer ou autre type de démence, et également chez les patients présentant des troubles cognitifs modérés (MCI) par rapport aux témoins sains, sans que l'analyse par régression linéaire multiple n'indique d'influence d'autres facteurs interagissant avec l'activité BuChE sérique. Le dosage de l'activité sérique de la BuChE pourrait être un biomarqueur de la Maladie d'Alzheimer et des autres types de démences.

DISCIPLINE : Médecine Générale

MOTS-CLES :

Butyrylcholinestérase – Maladie d'Alzheimer – Démences - Biomarqueur

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES Cédex