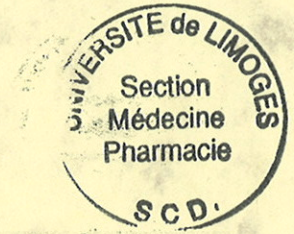


**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**



**ANNEE 2009**

**THESE N° 3308/1**

**LA MALADIE D'ALZHEIMER : DONNEES  
ACTUELLES**

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

**Présentée et soutenue publiquement le 6 avril 2009**

**PAR**

***VALERIE LAGAUTRIERE***

**Née le 19 janvier 1979, à Châteauroux (Indre)**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 183276 1

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Madame le Professeur OUDART N. ....	- Président et Directeur de thèse
Monsieur le Professeur DANTOINE T., Médecin gériatre .....	- Juge
Madame LARTIGUE M., Maître de conférences.....	- Juge
Madame ROBIN M., Pharmacien d'officine .....	- Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

## **MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BILLET</b> Frabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOMATHEMATIQUES
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOMATHEMATIQUES

## **PROFESSEUR CERTIFIE**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

## **ATER A MI-TEMPS**

<b>GIRY</b> Karine	Sce de Pharmacie Galénique (du 01/09/2008 au 31/08/2009)
--------------------	---

# REMERCIEMENTS

« A notre Président de thèse,  
*Madame OUDART*,  
Professeur des Universités de pharmacodynamie.

Qu'elle soit remerciée de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence et la direction de cette thèse.

Madame, nous vous témoignons notre sincère gratitude pour votre aide et vos recommandations pour la réalisation de ce travail ».

« A Monsieur le Professeur *DANTOINE*,  
Médecin gériatre,

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour avoir bien voulu juger ce travail.

Qu'il veuille accepter nos remerciements et croire en l'assurance de notre profond respect ».

« A Madame *LARTIGUE*,  
Maître de conférences en pharmacodynamie.

Nous la remercions d'avoir accepté avec spontanéité et gentillesse d'être membre de ce jury de thèse.

Qu'elle reçoive ici l'expression de notre profonde reconnaissance ».

« A Madame *ROBIN*,  
Pharmacien d'officine.

Nous sommes très sensible à votre présence comme membre du jury.

Nous tenons à vous témoigner notre profonde gratitude pour l'aide, l'encadrement, le soutien, l'écoute et la patience, dont vous avez fait preuve, non seulement dans la réalisation de ce travail, mais aussi, quotidiennement, dans l'exercice de notre profession.

Vous nous avez permis d'aimer encore plus notre métier ».

« A mon père, ma grand-mère, Jean- Michel, Mélissa et mes futurs beaux-parents, pour toute votre affection, votre confiance, vos encouragements et votre soutien tout au long de ces années d'études ».

« A ma maman et mon grand-père, disparus trop tôt, mais qui garderont à jamais une place particulière dans mon cœur.

De là où vous êtes, j'espère que vous êtes fiers de mon parcours ».

« A Dominique, mon fiancé, pour ta présence, ta patience, ton aide et ton réconfort dans les moments difficiles ».

« A mes amis, et particulièrement à toi, Marjorie, pour ton amitié. Tu as toujours été là quand j'en ai eu besoin.

J'espère que ce lien particulier ne se rompra jamais ».

« A toute l'équipe officinale de la pharmacie BLONDET-ROBIN pour leurs encouragements, leur soutien et leurs précieux conseils ».

« A Madame FRAY,

Présidente de France Alzheimer 87, pour votre gentillesse.

Vous avez accepté de me recevoir et de m'informer sur la douleur et la prise en charge non médicamenteuse de la maladie.

Veillez trouver, dans ce travail, l'expression de ma profonde gratitude.

J'espère vous apporter, à mon tour, quelques informations sur la pathologie ».

« A toutes les familles, qui ont bien voulu me confier leurs difficultés, leur souffrance au quotidien.

Je leur dédie cette thèse pour leur courage et leur lutte permanente contre cette maladie ».

# PLAN

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>PREMIERE PARTIE : DESCRIPTION DE LA MALADIE.....</b>	<b>12</b>
<b>A. LA MALADIE D'ALZHEIMER .....</b>	<b>12</b>
I. DEFINITIONS .....	12
1. Définition de la maladie .....	12
2. Définition de la démence .....	13
II. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	13
1. Syndrome amnésique .....	13
2. Syndrome confusionnel .....	13
3. Autres démences .....	14
4. Dépression .....	14
5. Vieillesse physiologique .....	15
6. Trouble cognitif léger .....	18
<b>B. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES EN FRANCE .....</b>	<b>20</b>
I. QUELQUES CHIFFRES .....	20
1. Une population vieillissante .....	20
2. Nombre de cas .....	20
3. Prévalence et incidence .....	20
4. Répartition géographique .....	21
II. FACTEURS PRONOSTIQUES .....	22
1. Facteurs de risque .....	22
1-1. Facteurs épidémiologiques .....	22
1-1-1. Age .....	22
1-1-2. Sexe .....	23
1-1-3. Niveau socio-culturel .....	24
a. Niveau d'éducation et profession .....	24
b. Activités de loisirs .....	24
c. Environnement social .....	25
1-2. Facteurs génétiques .....	25
1-3. Facteurs de risque vasculaire .....	25
1-3-1. Hypertension artérielle .....	25
1-3-2. Cholestérol .....	26
1-4. Facteurs environnementaux .....	26
1-5. Facteurs individuels .....	27
1-5-1. Taille de la tête .....	27
1-5-2. Dépression .....	27

2. Facteurs protecteurs.....	27
2-1. Facteurs environnementaux .....	27
2-1-1. Vin et diététique .....	27
2-1-2. Tabac.....	27
2-2. Facteurs médicamenteux .....	28
2-2-1. Anti-inflammatoires.....	28
2-2-2. Œstrogènes .....	28
2-2-3. Médication anti-oxydante .....	28
2-3. Autres facteurs de protection.....	28
<b>C. LE DIAGNOSTIC</b> .....	29
I. <i>DIAGNOSTIC CLINIQUE</i> .....	29
1. Entretien .....	29
2. Examen clinique .....	29
3. Evaluation cognitive.....	30
II. <i>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</i> .....	30
1. Bilan biologique .....	30
2. Imagerie cérébrale.....	31
2-1. Imagerie morphologique .....	31
2-2. Imagerie fonctionnelle.....	31
III. <i>DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</i> .....	31
IV. <i>DIAGNOSTIC GENETIQUE</i> .....	32
<b>D. DESCRIPTION CLINIQUE</b> .....	32
I. <i>LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE</i> .....	32
II. <i>TABLEAU CLINIQUE</i> .....	35
1. Manifestations cognitives .....	35
1-1. Troubles mnésiques.....	35
1-1-1. Les différentes mémoires.....	35
a. Mémoire immédiate .....	36
b. Mémoire à court terme .....	36
c. Mémoire à long terme.....	36
1-1-2. Le fonctionnement de la mémoire.....	37
a. Encodage .....	38
b. Stockage, consolidation .....	38
c. Récupération .....	38
1-1-3. Les troubles mnésiques dans la maladie.....	38
a. Atteinte des différentes mémoires.....	39
b. Progression des troubles.....	39
1-2. Troubles aphasiques.....	39
1-2-1. Langage oral.....	39
1-2-2. Ecriture .....	40
1-2-3. Compréhension .....	40
1-3. Troubles apraxiques .....	41
1-4. Troubles agnosiques.....	41
1-5. Troubles du jugement et de raisonnement.....	42

2. Symptômes comportementaux et psychologiques.....	42
2-1. Troubles neuropsychiatriques.....	43
2-1-1. Troubles affectifs .....	43
a. Humeur dépressive .....	43
b. Apathie.....	43
c. Anxiété.....	43
2-1-2. Troubles psychotiques .....	43
a. Délires et hallucinations .....	44
b. Troubles de l'identification.....	44
2-2. Troubles du comportement.....	44
2-2-1. Agitation et agressivité .....	44
2-2-2. Désinhibition .....	45
3. Troubles des conduites élémentaires.....	45
3-1. Troubles alimentaires.....	45
3-2. Troubles du sommeil.....	46
3-3. Troubles sphinctériens.....	46
4. Autres troubles somatiques.....	47

**DEUXIEME PARTIE : PROCESSUS NEURODEGENERATIF .....48**

**A. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE**

**D'ALZHEIMER.....48**

**I. LES « ACTEURS » DE LA MALADIE .....48**

1. Plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires : des lésions spécifiques à la maladie d'Alzheimer .....	48
1-1. Plaques séniles.....	48
1-1-1. Description.....	48
1-1-2. Processus à l'origine des lésions .....	51
a. Description du précurseur de la protéine amyloïde (APP).....	51
b. Métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde (APP) .....	52
c. Peptide A $\beta$ .....	54
1-2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) .....	55
1-2-1. Description.....	55
1-2-2. Protéine tau .....	57
1-2-3. Implication de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer.....	58
2. Présence de lésions secondaires.....	59
2-1. Dégénérescences granulovasculaires.....	59
2-2. Fibres tortueuses .....	60
2-3. Angiographie amyloïde .....	60
2-4. Corps de Lewy .....	60
3. Progression des lésions et apparition des signes cliniques, une corrélation établie.....	60

**II. ALTERATIONS CERVEBRALES : UNE PRESENCE CONSOLIDANTE DU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE.....62**

1. A l'échelle macroscopique : atrophie cérébrale et dilatation ventriculaire .....	62
2. Altérations microscopiques : perte neuronale et réaction gliale.....	62



<b>B. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER</b> .....	63
I. DEFICIT EN ACETHYLCHOLINE .....	63
II. EXCEDENT EN GLUTAMATE .....	66
1. Potentialisation à long terme .....	66
2. Excitotoxicité .....	68
III. PERTURBATION DES AUTRES NEUROTRANSMETTEURS .....	68
<b>C. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES AVANCEES</b> .....	69
I. HYPOTHESES MAJORITAIREMENT RECONNUES : HYPOTHESES LESIONNELLES .....	69
1. Intervention du peptide A $\beta$ .....	69
2. Interaction $\beta$ amyloïde-protéine tau .....	70
II. AUTRES HYPOTHESES AVANCEES .....	71
1. Hypothèse génétique .....	71
2. Hypothèse inflammatoire .....	72
3. Hypothèse oxydative .....	73
<b>TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	74
<b>A. LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER</b> .....	74
I. TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS .....	74
1. Les anticholinestérasiques .....	74
1-1. Le mécanisme d'action .....	75
1-1-1. Spécificité des molécules .....	75
1-1-2. Fonctionnement de l'enzyme .....	76
1-1-3. Activité de médicaments .....	76
a. Type de liaison .....	76
b. Mode d'action spécifique de la galantamine .....	77
1-2. Les 3 anticholinestérasiques en pratique .....	77
1-2-1. Indication .....	77
1-2-2. Posologie .....	78
1-2-3. Effets secondaires .....	79
1-2-4. Contre-indications, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi .....	80
2. Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate : EBIXA® .....	81
2-1. Mécanisme d'action .....	81
2-2. Indication .....	82
2-3. Différentes formes galéniques et posologie .....	82
2-4. Effets secondaires .....	83
2-5. Contre-indication, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi .....	83
3. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique spécifique de la maladie d'Alzheimer .....	83
II. TRAITEMENTS DES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX .....	84
1. Traitement de la dépression et des troubles affectifs .....	85
1-1. Dépression .....	85
1-2. Anxiété .....	85
2. Traitement des troubles psychotiques .....	85
3. Traitement des troubles du comportement .....	86
4. Traitement des troubles du sommeil .....	87

<b>B. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES</b> .....	87
<i>I. INTERVENTION SUR LES DESORDRES METABOLIQUES</i> .....	88
1. Action sur la cascade amyloïde .....	88
1-1. Modulateurs des sécrétases .....	88
1-1-1. Les inhibiteurs des $\beta$ et $\gamma$ sécrétases .....	88
1-1-2. Activateurs de l' $\alpha$ sécrétase .....	89
1-2. Immunothérapie .....	89
1-3. Inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde .....	89
1-4. Agents augmentant la clairance du peptide A $\beta$ .....	90
2. Action sur la tauopathie .....	90
2-1. Inhibiteurs des kinases et activateurs des phosphatases .....	90
2-2. Inhibiteurs de l'agrégation des protéines tau .....	90
<i>II. INTERVENTION SUR LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</i> .....	91
<i>III. INTERVENTION SUR LES NEURONES</i> .....	91
<i>IV. MEDICAMENT PARTICULIER : LE DIMEBON®</i> .....	91
 <b>CONCLUSION</b> .....	 93

# **INTRODUCTION :**

Identifiée pour la première fois, en 1906, par le docteur Aloïs ALZHEIMER, la maladie d'Alzheimer est devenue aujourd'hui une priorité de santé publique. Elle concerne un grand nombre d'individus : 5 millions de personnes dans le monde, chiffre en constante augmentation.

Ce n'est toutefois que récemment (dans les années 1960) qu'elle a été reconnue comme maladie et plus seulement comme une composante du processus normal du vieillissement.

En effet, si le facteur de l'âge accroît son apparition, cette pathologie est multifactorielle et peut notamment avoir une origine génétique et toucher ainsi des patients plus jeunes.

A l'heure actuelle, l'établissement certain du diagnostic par les médecins reste très difficile à faire ; pour y parvenir, ceux-ci procèdent encore à un diagnostic de « probabilité ».

Affection neurodégénérative du système nerveux central, le docteur Aloïs ALZHEIMER avait déjà identifié sur ses patients deux lésions histopathologiques caractéristiques de la maladie : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires.

L'évolution de la recherche a permis de démontrer l'implication du peptide A bêta et de la protéine tau dans le processus neurodégénératif. Toutefois, s'il n'existe plus de doute sur le rôle central de ces 2 protéines, d'autres hypothèses étiologiques ont été avancées par les chercheurs.

Maladie évolutive, la maladie d'Alzheimer prive le patient de ses capacités cognitives, endommage son psychisme entraînant alors une perturbation de ses rapports avec le monde qui l'entoure. Le patient ne reconnaît plus les personnes extérieures, puis son entourage proche (amis, famille). La maladie peut être alors ressentie comme une fatalité d'autant que les traitements (anticholinestérasiques et inhibiteurs des récepteurs N-méthyl-D-aspartate), commercialisés que récemment (1997-2004) sont seulement symptomatiques. S'ils stabilisent et ralentissent la progression de la maladie, en s'attaquant au déficit en neurotransmetteurs, aucun actuellement n'empêche sa survenue malgré les avancées de la recherche.

Si dans la population, le terme de la maladie d'Alzheimer est devenu courant car touchant de nombreuses familles, elle reste encore très souvent associée, dans l'esprit collectif, seulement au processus de vieillissement d'où la nécessité de faire le point sur les connaissances actuelles de cette maladie, très complexe.

# PREMIERE PARTIE : DESCRIPTION DE LA MALADIE

## A. LA MALADIE D'ALZHEIMER

### I. DEFINITIONS

#### 1. Définition de la maladie : (3, 28, 91, 92, 116, 121)

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique, dégénérative. C'est donc une pathologie cérébrale entraînant la dégénérescence et la mort des cellules nerveuses (neurones en particulier), impliquées principalement dans la cognition.

Elle est d'évolution lente et progressive.

Parfois, la famille décrit un début brutal. Dans ce cas, il s'agit plutôt d'une prise de conscience, par l'entourage, de troubles jusqu'ici négligés. Ceci se fait souvent après une rupture dans l'environnement habituel (décès du conjoint, hospitalisation...)

La Communauté Scientifique Internationale s'appuie sur la classification américaine des maladies psychiatriques : DSM version IV (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders) pour définir cette maladie. (*Annexe 1*)

Elle est caractérisée par l'association :

- sur le plan clinique, d'altération des fonctions supérieures avec troubles mnésiques, comportementaux et psychotiques, évoluant vers un syndrome démentiel.

S'y ajoute un syndrome aphaso-apraxy-agnosique. Tous ces symptômes entraînent une perte progressive de toute autonomie physique et mentale.

C'est une pathologie touchant un patient mais impliquant toute une famille.

- sur le plan physiopathologique, de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires,

- sur le plan biochimique, d'altération des systèmes de neurotransmetteurs, en particulier celui de l'acétylcholine et du glutamate.

Cette pathologie est présente surtout chez les personnes âgées, mais elle survient aussi chez de jeunes patients.

Le terme de « maladie d'Alzheimer » a été appliqué à tous les stades de cette maladie. Cependant, certains auteurs font encore une distinction en fonction de l'âge. Ils utilisent le terme de « maladie d'Alzheimer » présénile pour les cas survenant entre 40 et 65 ans et évoquent le terme de « démence sénile de type Alzheimer » pour les cas les plus tardifs (après 65 ans).

## 2. Définition de la démence : (28, 88, 106, 116)

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus fréquente chez la personne âgée.

Ce terme est souvent associé à celui de folie, au sens d'aliénation mentale, cependant la démence a une définition précise.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, c'est :

- une altération progressive de la mémoire et de l'idéation,
- suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie de tous les jours,
- apparue depuis au moins six mois,
- et d'un trouble d'au moins l'une des fonctions suivantes : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxie, gnosie ou modification de la personnalité.

Cette définition peut être appliquée à la maladie d'Alzheimer qui :

- est une maladie à début insidieux,
- perturbe les activités familiales, sociales et professionnelles,
- présente souvent comme premier signe clinique : une altération de la mémoire,
- se poursuit par une détérioration totale des fonctions intellectuelles,
- et aboutit à une perte d'autonomie et de dépendance.

## II. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (39, 60, 116, 121)

### 1. Syndrome amnésique :

Les troubles de la mémoire sont toujours présents dans la maladie d'Alzheimer, ils en constituent les premiers symptômes.

Cependant, cette pathologie ne peut être confondue avec un syndrome amnésique où seule la mémoire est impliquée. Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles mnésiques sont toujours associés à des troubles des fonctions cognitives et/ou du comportement.

### 2. Syndrome confusionnel : (42)

La notion du temps (altération apparue au moins depuis 6 mois) permet de distinguer cette pathologie des syndromes confusionnels, de début aigu. De plus, la confusion se caractérise par une altération globale des fonctions cognitives, une réduction du niveau de conscience, des troubles attentionnels, une perturbation de l'activité psychomotrice.

Théoriquement, les troubles confusionnels se résolvent vite.

Cependant, ils peuvent être le mode de révélation d'une démence sous-jacente.

### 3. Autres démences : (95, 106)

La maladie d'Alzheimer fait partie des démences primaires, dégénératives.

Il existe d'autres démences dites secondaires, non dégénératives, pour lesquelles un agent ou un groupe de facteurs induisent cette pathologie (démence de type vasculaire, infectieux, métabolique ...)

Il est encore très difficile de différencier, surtout au début, les démences, en particulier les dégénératives, parmi lesquelles figurent la maladie d'Alzheimer.

La maladie à corps de Lewy et les maladies fronto-temporales peuvent, en phase initiale, se manifester par une démence assez proche de celle d'Alzheimer. Cependant, certains critères (antécédents familiaux, âge, évolution clinique, anatomopathologie ...) doivent orienter le diagnostic.

### 4. Dépression :

Au début, l'état démentiel peut se manifester par une inhibition, un désintérêt, des troubles de l'attention et de la mémoire, qui sont aussi rencontrés dans la dépression. C'est pourquoi, avant l'établissement du diagnostic, très souvent, sont prescrits des antidépresseurs.

Le diagnostic différentiel se fera par l'interrogatoire du patient, en estimant ses performances.

Les signes distinctifs peuvent être répertoriés dans le tableau suivant :

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER	DÉPRESSION
INSTALLATION	Insidieuse	Rapide
EVOLUTION	Lente, progressive	Progression rapide, puis stabilisation
PLAINTES DU PATIENT	Déficits négligés, cachés (souvent inquiétude des proches)	- exagération des troubles cognitifs, - sentiment de tristesse, désespoir, culpabilité.
PERFORMANCES DU PATIENT	Performances réellement diminuées	- performances supérieures à ce que laissent prévoir les plaintes, - fluctuantes
TROUBLES MNÉSQUES	Atteinte de la mémoire des faits récents et anciens	Mémoire des faits récents déficitaires
ORIENTATION TEMPORO-SPATIALE	Perturbée	Respectée

### 5. Vieillesse physiologique : (4, 43, 47, 54, 65, 123)

Selon le dictionnaire Larousse, le vieillissement est défini comme « l'ensemble des phénomènes qui marquent l'évolution d'un organe vivant vers la mort », cela signifie que des changements s'opèrent.

Actuellement, nous distinguons le vieillissement physiologique, processus normal, du vieillissement pathologique associé à une maladie, comme c'est le cas, par exemple, dans les démences séniles.

### ► Vieillessement cérébral :

Avec l'âge, le cerveau subit une réduction de volume et de poids. De 20 à 85 ans, le cerveau perdrait de 7 à 8 % de sa masse et de 10 à 15% de son volume.

Cette atrophie s'accompagne :

- d'une réduction des circonvolutions corticales,
- d'une dilatation des ventricules cérébraux,
- d'une raréfaction de la substance blanche.

Au niveau tissulaire, alors que les dépôts de lipofuscine, pigment qui s'accumule dans les lysosomes, constituent une caractéristique de sénescence, les modifications histologiques observées dans la maladie d'Alzheimer (plaques séniles, dégénérescences neurofibrillaires ...) sont aussi présentes physiologiquement. C'est la répartition de ces éléments dans le cerveau qui permet le diagnostic différentiel : le cortex cérébral est respecté lors du vieillissement physiologique.

Sur le plan cellulaire, on assiste à une dépopulation neuronale accompagnée d'une perte de contacts synaptiques et d'une déplétion en neurotransmetteurs.

Cela pourrait expliquer le ralentissement des capacités d'intégration et des réactions adaptatives. Malgré tout, ces différents phénomènes sont compensés par la plasticité neuronale et une augmentation de la surface de contact synaptique.

### ► Vieillessement cognitif :

Les personnes âgées se plaignent souvent de leur mémoire, qu'elles qualifient de « déficiente ». Cependant, oublier un numéro de téléphone, un nom, où nous avons posé un objet, n'est pas synonyme de pathologie.



Il est possible de distinguer l'oubli bénin, lié à la sénescence, de l'oubli malin, constaté dans la maladie d'Alzheimer.

	TROUBLES MNÉSINIQUES BENINS	TROUBLES MNÉSINIQUES MALINS
PLAINTÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Vive, fluctuante</li> <li>→ Exprimée par le patient lui-même</li> <li>→ Souvent associée à de l'angoisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Faible voire nulle</li> <li>→ Rapportée par la famille</li> </ul>
INFORMATIONS PERDUES	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Faits récents</li> <li>→ Pas d'oubli grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Faits récents et anciens</li> <li>→ Oubli d'événements importants (familiaux, connaissances générales...)</li> </ul>
MÉCANISMES PERTURBÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Enregistrement de nouvelles informations seulement perturbé par des interférences, des distractions : ce sont plutôt des troubles attentionnels que de véritables troubles mnésiques</li> <li>→ Bonne mémorisation, capacité identique à celle d'une jeune personne</li> <li>→ Récupération d'information facilitée par des indices, par le temps.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Enregistrement de nouvelles informations impossible</li> <li>→ Perte d'une grande quantité d'information</li> <li>→ Capacité de restitution des informations, déficiente</li> <li>→ Indices inefficaces</li> </ul>
RETENTISSEMENT	Minime	Important sur la vie quotidienne : perte d'autonomie

Toute plainte mnésique associée à d'autres symptômes ou perturbant la vie quotidienne nécessite une consultation.

Sur le plan du raisonnement, les performances globales diminuent pour le raisonnement déductif. Cela serait dû à une baisse de la capacité de rappel de l'information.

Sur le plan linguistique, il semblerait qu'à partir de 70 ans, la « fluency » (habileté orale à utiliser un vocabulaire riche) soit diminuée.

Cependant, la compréhension reste longtemps conservée ainsi que les capacités à employer l'orthographe, la grammaire, la syntaxe. Dans la maladie d'Alzheimer, le patient présente un discours vague, les mots lui manquent.

En résumé, le vieillissement se caractérise, sur l'organisme entier, par une diminution des performances et de l'adaptabilité.

Il ne semble pas s'accompagner de modifications majeures de la personnalité et du comportement, contrairement à ce qui est observé dans la maladie d'Alzheimer.

Seul change la vitesse de conduction et de traitement de l'information entraînant un ralentissement dans l'exécution des tâches.

## 6. Trouble cognitif léger : (1, 5, 36, 83, 93, 115, 122)

Entre le vieillissement et le développement de la maladie d'Alzheimer, il pourrait exister un stade d'«attente». Cela correspond au concept du Mild Cognitive Impairment (MCI), traduit en français, par trouble cognitif léger.

Il se définit par :

- une plainte mnésique confirmée par un proche,
- un déficit de mémoire objectivé par des tests neuropsychologiques,
- des fonctions cognitives normales,
- une autonomie, dans les activités quotidiennes, conservée,
- une absence de démence.

Les sujets qui rentrent dans cette catégorie présentent, pour la plupart, un risque élevé d'évoluer vers la démence et en particulier vers la maladie d'Alzheimer. Ce dernier est estimé à 10 à 15 % par an, alors qu'il n'est que de 1 à 2 % chez les patients « normaux » du même âge.

A l'heure actuelle, ce concept s'accroît. Petersen et ses collaborateurs, en 2001, distinguent 3 types de troubles cognitifs légers :

- une forme amnésique pure qui concerne uniquement la mémoire épisodique,
- une forme avec atteinte isolée d'une autre fonction cognitive,
- une autre avec déficits cognitifs multiples.

La première semble évoluer, le plus souvent, vers la maladie d'Alzheimer. Les autres présenteront une évolution plus hétérogène.

La distinction entre sénescence, trouble cognitif léger et maladie d'Alzheimer se fait après la réalisation de tests neuropsychologiques, dont les résultats sont répertoriés dans ce tableau :

	SENESCENCE	TROUBLE COGNITIF LEGER	MALADIE D'ALZHEIMER
TESTS NEUROPSYCHIATRIQUES	Performances mnésiques jugées normales	Résultats à la limite inférieure des normes	Résultats très inférieurs aux normes
RAPPEL LIBRE	→ Légèrement perturbé → Indices très efficaces	→ Déficitaire → Indices efficaces	→ Déficitaire → Indices inefficaces
INTRUSION	Non	Non	Oui

De plus, des études morphologiques viennent étayer ces faits. L'atteinte hippocampique isolée serait caractéristique du trouble cognitif léger, l'extension au néocortex signerait le passage à la pathologie. Les lésions sont les mêmes, mais sont d'intensité différente.

Les déficits cognitifs, en l'absence de démence, sont fréquents chez la personne âgée, mais ils ne doivent pas être délaissés. Identifier les patients en phase « pré-Alzheimer » est un véritable défi.

Cela pourrait servir de diagnostic précoce, et peut-être serait-il possible de bloquer cette conversion (patient souffrant de troubles cognitifs légers – malade souffrant d'Alzheimer) dans les années futures.

## **B. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES EN FRANCE**

### **I. QUELQUES CHIFFRES : (7, 108, 113, 79)**

Aujourd'hui, nous recensons des cas de maladie d'Alzheimer chez des patients jeunes (avant 60 ans). Ils développent alors une forme particulière de la maladie, sous influence génétique.

Mais le plus souvent, les patients sont âgés. L'âge est le principal facteur de risque.

#### **1. Une population vieillissante :**

Le vieillissement démographique de la population française s'accélère de plus en plus. Au 1<sup>er</sup> janvier 2009, le nombre de français était estimé à 63,2 millions d'habitants.

Parmi eux, les plus de 65 ans représentent 16,3% de la population totale. En raison du baby boom, ce nombre continue à augmenter pour atteindre, selon les prévisions de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), 21 % en 2020 et 28 % en 2040.

#### **2. Nombre de cas :**

Le nombre de personnes concernées par la maladie d'Alzheimer, en France, en 2007, était de 860 000.

Selon les prévisions de l'INSEE, en 2020, 1,3 millions de français (soit 1 français de plus de 65 ans sur 4) pourraient en souffrir.

#### **3. Prévalence et incidence :**

Les estimations d'incidence et de prévalence sont très variables dans les données publiées.

Avant 65 ans, les études sont rares. La prévalence des démences est estimée entre 0,05 à 0,1 % soit environ 32 000 malades en France.

Après 65 ans, les sources principales de données sur la prévalence et sur l'incidence des démences et en particulier sur la maladie d'Alzheimer sont l'étude PAQUID (évaluation en 1989 puis réévaluation en 1999) et une étude coopérative européenne sur 8 cohortes de sujets de plus de 65 ans.

La prévalence est plus élevée chez les femmes et augmente avec l'âge. Elle est estimée à 1,5 % à 65 ans, double tous les 4 ans pour atteindre 30% à l'âge de 90 ans.

On estime à 160 000 le nombre de nouveaux cas, par an, en France.

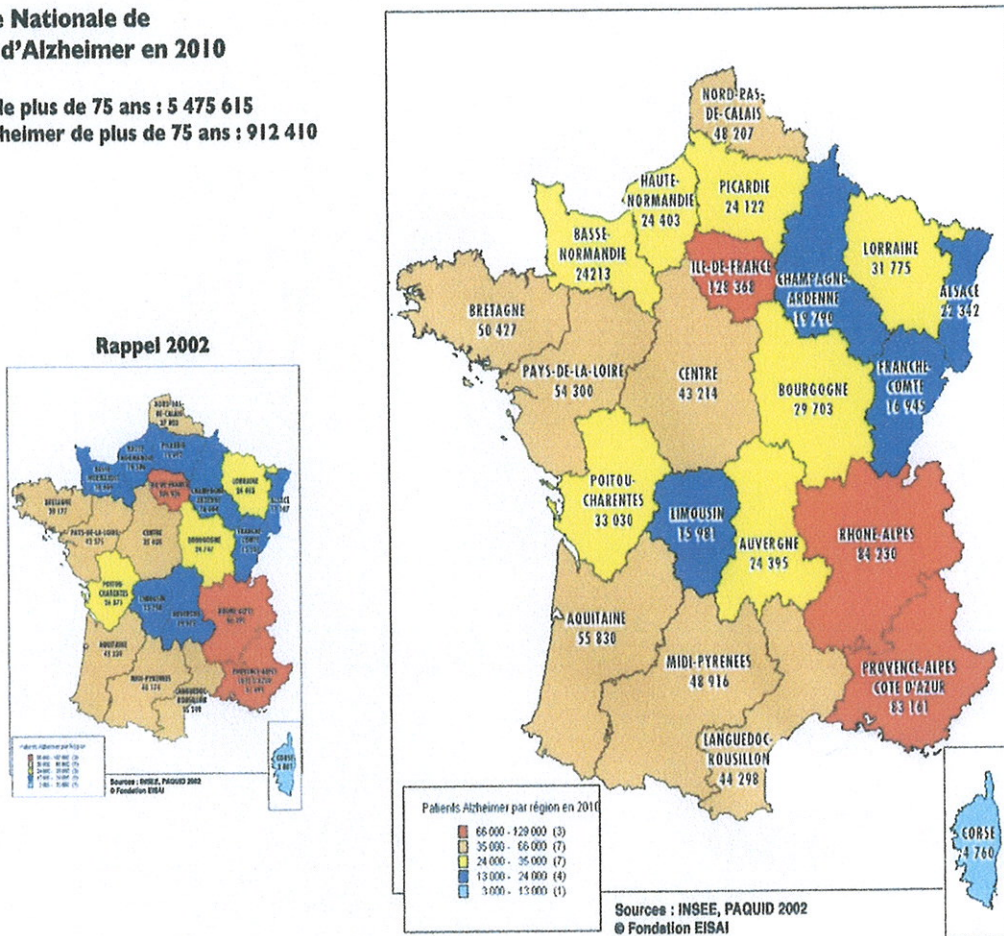
#### 4. Répartition géographique : (38)

La maladie d'Alzheimer est présente sur tout le territoire français. Cependant, il existe une disparité des cas en fonction des régions.

La plus touchée est celle d'Ile de France, la plus peuplée, accompagnée des régions Rhône- Alpes et Provence Alpes Cote d'Azur.

#### Prévalence Nationale de la Maladie d'Alzheimer en 2010

Population de plus de 75 ans : 5 475 615  
 Patients Alzheimer de plus de 75 ans : 912 410



Cette répartition est fonction du nombre d'habitants (plus il y a de personnes, plus le nombre de patients risque d'être élevé), du type de population (plus la zone est vieillissante, plus il y aura de cas de maladie d'Alzheimer) et de l'attrait de certaines régions pour les retraités.

## CONCLUSION :

Encore sous-estimé, à cause d'un diagnostic difficile à établir et une tolérance sociétale aux pertes cognitives des personnes âgées, le nombre de cas ne cesse d'augmenter, faisant ainsi de cette pathologie un des maux du siècle.

Seuls 50 % des patients Alzheimer seraient diagnostiqués.

Quatrième cause de mortalité en France, elle toucherait 25 millions de personnes dans le monde.

## II. FACTEURS PRONOSTIQUES : (18, 40, 44, 110, 116)

La maladie d'Alzheimer est une pathologie multifactorielle. Si différents facteurs individuels, génétiques ou environnementaux favoriseraient sa survenue, d'autres, au contraire la ralentiraient.

### 1. Facteurs de risque

#### 1-1. Facteurs épidémiologiques

##### *1-1-1. Age :*

L'âge constitue le principal facteur de risque des démences, en particulier de la maladie d'Alzheimer. Nous estimons qu'une personne sur deux, à l'âge de 90 ans, est démente. Ce risque augmente de façon exponentielle avec la sénescence.

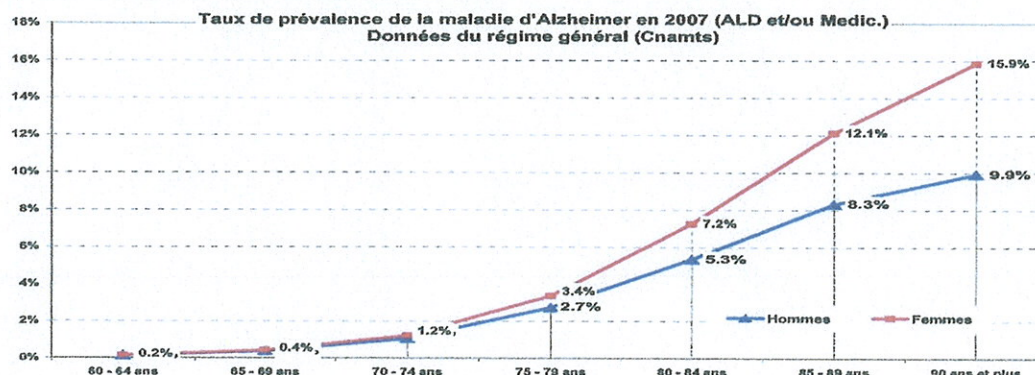
La maladie d'Alzheimer représente 75 % de l'ensemble des démences et touche 4,4 % de la population de plus de 65 ans et 15% de celle de plus de 85 ans. Au delà, l'effet de l'âge semble moins significatif.

En raison du vieillissement de la population (Papy boom), le nombre de cas devrait encore augmenter, ce qui fait de cette maladie une priorité de santé publique.

Toutefois, cette observation n'implique pas que tout senior sera atteint de cette démence.

## Etude sur la maladie d'Alzheimer : assurance maladie (octobre 2008)

Figure 1. Prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres démences par âge et sexe dans la population de 60 ans et plus du Régime général



### 1-1-2. Sexe :

Le deuxième facteur de risque non modulable est le sexe. Les femmes sont 1,5 à 2 fois plus touchées que les hommes.

Trois éléments pourraient expliquer ce phénomène :

- l'espérance de vie plus élevée. Les hommes meurent plus jeunes. Et, quand ils arrivent à un grand âge (après 80 ans), ils deviennent neurologiquement très résistants,
- la diminution post-ménopausique des œstrogènes, à effet neuroprotecteur,
- le niveau de scolarité plus faible. Cependant, pourra-t-on encore évoquer ce critère dans quelques années ? Les femmes, à l'heure actuelle, étudient, obtiennent les mêmes postes que les hommes.

Remarque : Un facteur semble, par contre, intervenir pour protéger les femmes, ce sont les hormones androgènes.

Age	Hommes	Femmes	Total
75-79	4,6	3,7	4,1
80-84	9,6	15,3	13,2
85-89	15,2	23,8	21,0
> 90	21,6	46,5	40,9
<b>Total</b>	<b>9,1</b>	<b>17,2</b>	<b>14,2</b>

Prévalence de la maladie d'Alzheimer en France pour les personnes âgées de 75 ans et plus (données issues de la cohorte PAQUID) (Ramaroson et al. 2003).

### 1-1-3. Niveau socio-culturel

#### a. Niveau d'éducation et profession :

La plupart des études ont conduit à conclure qu'il existe une association entre le niveau bas d'éducation et un risque accru d'apparition de la maladie d'Alzheimer.

On suppose que le niveau d'éducation et/ou un entraînement intellectuel freineraient l'évolution de la maladie.

Tout se passe comme si l'acquisition d'expression, de vocabulaire, favorisait un réseau neuronal dense (multiplication des connexions synaptiques) assurant le pouvoir de compensation et préservant plus longtemps l'avancée de la pathologie.

Niveau d'étude	‰
Sans étude	2,33
Primaire	1,31
Secondaire	0,87
Universitaire	0,57

*Données d'incidence de la démence (après 65 ans – Etude PAQUID)*

Cependant, cette observation peut être biaisée puisque les sujets « testés », avec un niveau d'éducation plus élevé ont, par la même, plus de facilité à passer les différents tests neuropsychologiques.

#### b. Activités de loisirs :

La pratique d'activités (jardinage, voyage, tricot ...) mobilise les fonctions cognitives. Elles nécessitent en effet une planification et une organisation.

La prise en charge non médicamenteuse (stimulation cognitive par la musique, par l'art, orthophonie, ergothérapie...) s'appuie sur cette constatation. Elle cherche à renforcer et à entretenir les potentialités cognitives résiduelles des malades.



### c. Environnement social :

Le risque de développer la maladie d'Alzheimer semble doubler chez les personnes vivant seules ou ayant peu de contacts sociaux.

Cela serait dû au manque de stimulation cognitive.

#### 1-2. Facteurs génétiques : <sup>(34, 37, 111)</sup>

La maladie d'Alzheimer serait sous l'influence de facteurs génétiques. Des mutations sur les gènes du précurseur de la protéine amyloïde, de la préséniline 1 et 2 provoquent la forme familiale autosomique.

En dehors de ces cas, il peut exister une agrégation familiale constatée chez environ 5 à 8 % des malades. Cela correspond à des formes tardives de la maladie.

Lorsqu'un parent au premier degré a développé la maladie, le risque pour le sujet est multiplié par 3. Il est multiplié par 7 si plusieurs membres de la famille ont été atteints.

De nombreuses études de criblage ont été effectuées, dans les formes familiales tardives, plus d'une vingtaine de loci (9q21, 9q22, 10q21-25, 12q11-12 ...) ont été caractérisés, susceptibles de contenir un déterminant génétique.

Les formes sporadiques et familiales tardives seraient sous l'influence d'un facteur de susceptibilité : allèle epsilon 4 du gène de l'apolipoprotéine.

La fréquence de l'allèle  $\epsilon 4$  est significativement plus élevée chez les patients que dans la population générale.

Selon les études, pour les individus hétérozygotes, le risque est de 2 à 3 fois supérieur à celui de la population. Il serait de 12 à 15 fois plus élevé chez les homozygotes.

L'apolipoprotéine E4, transporteur de lipides, serait impliquée dans la formation et l'agrégation du peptide A $\beta$ .

#### 1-3. Facteurs de risque vasculaire

##### 1-3-1. Hypertension artérielle : <sup>(90)</sup>

Alors que ces dernières décennies, le diagnostic de maladie d'Alzheimer excluait toute pathologie vasculaire, il est dorénavant reconnu que leur existence favoriserait la survenue de cette démence.

Les maladies cérébro-vasculaires et la maladie d'Alzheimer sont deux affections distinctes mais elles pourraient se potentialiser d'autant plus qu'elles commencent, généralement, à des âges similaires.

Le facteur principalement mis en cause est l'hypertension artérielle. Il existe une corrélation entre cette pathologie, la diminution de la perfusion cérébrale et le

déclin cognitif. La mauvaise irrigation du tissu nerveux, les lésions cérébrales dues à l'hypertension artérielle pourraient entraîner des troubles cognitifs, s'ajoutant à ceux liés aux lésions de la maladie d'Alzheimer. Celle-ci se développerait alors plus vite (Etudes SYST- EUR et PROGRESS).

Le traitement de l'hypertension pourrait constituer un moyen efficace de prévention de la démence.

### 1-3-2. Cholestérol : <sup>(118)</sup>

Un taux élevé de cholestérol serait associé à un risque accru de maladie d'Alzheimer.

L'implication de cette molécule est encore mal connue : un taux important de cholestérol perturberait l'excision du précurseur de la protéine amyloïde, protéine intervenant dans la formation du peptide A $\beta$ . Ce dernier pourrait se lier au cholestérol. Le complexe ainsi formé serait pris en charge par l'apolipoprotéine E et se fixerait à un récepteur (LRP1). Le tout semble être un des substrats des sécrétases, enzymes intervenant dans la production des peptides amyloïdes, neurotoxiques.

Une étude révèle aussi que le peptide A $\beta$ 1-40, physiologique, diminue la synthèse du cholestérol par inhibition enzymatique de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMGR) contrairement, au peptide A $\beta$ 1-42 qui l'augmente.

Par ailleurs, le cholestérol favorise l'artériosclérose et donc l'hypertension.

Le traitement par hypocholestérolémiant pourrait conduire à une diminution de la prévalence de la maladie d'Alzheimer.

Des gènes impliqués dans le métabolisme et le transport du cholestérol (CYP 461A1, ABCA 1, LRP1) sont aussi soupçonnés d'intervenir dans la genèse de la pathologie.

### 1-4. Facteurs environnementaux :

Plusieurs études (en particulier PAQUID) ont montré qu'un taux élevé d'aluminium dans l'eau de boisson (> 100  $\mu$ g/L) pourrait favoriser la survenue de la pathologie.

Toutefois, son rôle ne resterait que très secondaire.

Cet élément pourrait provenir des ustensiles de cuisine, de l'utilisation de feuilles d'aluminium pour la préparation de papillotes, de sels d'aluminium dans les déodorants ...

## 1-5. Facteurs individuels

### 1-5-1. Taille de la tête :

Un petit périmètre crânien serait en relation avec un début précoce de la pathologie. Une grosse tête contiendrait plus de neurones, plus de connexions cérébrales.

Cependant, ces constatations semblent surprenantes et n'ont pas été confirmées.

### 1-5-2. Dépression :

La dépression est de plus en plus évoquée comme facteur de risque. Mais en constitue-t-elle véritablement un ?

Ne serait-elle pas plus un syndrome prodromique de démence ou une réaction aux troubles cognitifs précoces ?

La démence et la dépression sont souvent confondues, dans les premiers stades de la maladie.

## 2. Facteurs protecteurs

### 2-1. Facteurs environnementaux

#### 2-1-1. Vin et diététique : <sup>(101)</sup>

L'étude PAQUID a montré que les buveurs de vin, de façon modérée (¼ litre par jour) avaient moins de risque de développer ce type de pathologie.

L'étude EVA (étude française) montre que la consommation modérée de vin est associée à une diminution significative du risque de déclin cognitif.

Il semblerait que ces résultats soient en accord avec les propriétés anti-oxydantes des tanins et un effet pseudo-oestrogénique de l'alcool. S'y ajouteraient les effets bénéfiques de la convivialité d'un bon repas entre amis.

Ces mêmes effets sont retrouvés lors de la consommation de certains aliments, en particulier les poissons.

#### 2-1-2. Tabac :

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'un déficit en récepteurs nicotiniques.

La nicotine contenue dans le tabac, en se fixant sur ces récepteurs, compenserait le déficit cholinergique existant dans la pathologie.

Cependant, ces résultats sont très controversés.

## 2-2. Facteurs médicamenteux

### 2-2-1. Anti-inflammatoires :

L'effet favorable supposé des anti-inflammatoires émane d'études épidémiologiques chez des patients rhumatisants (arthrose, polyarthrite rhumatoïde). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient agir par le biais d'une diminution des phénomènes d'inflammation intervenant dans la constitution des plaques séniles.

Remarque: il semble que ce possible effet protecteur n'existe pas avec les corticoïdes.

### 2-2-2. Œstrogènes :

Certaines études estiment à 50 % la diminution du risque par prise régulière d'œstrogènes.

Cet effet pourrait être expliqué par des propriétés neurotrophiques, neuroprotectrices qui s'expriment en particulier sur les neurones cholinergiques. De plus, ils amélioreraient la circulation cérébrale.

### 2-2-3. Médication anti-oxydante :

Les vitamines A, C, E et le bêta-carotène, molécules anti-oxydantes, pourraient ralentir l'évolution de la pathologie.

## 2-3. Autres facteurs de protection :

Un génotype apolipoprotéine E forme  $\epsilon$  2 semble avoir un effet protecteur.

Un niveau socio-culturel, un niveau d'éducation élevé, une vie riche en activités intellectuelles permettraient de retarder l'apparition des symptômes.

## CONCLUSION :

Ces différents résultats sont à considérer avec prudence. Des études doivent encore être menées pour éliminer les causes d'erreur, les biais statistiques. De nouveaux facteurs sont évoqués (homocystéine, manque de folate et vitamine B12, le diabète, ...) mais restent à expliquer.

Un taux plasmatique élevé d'homocystéine, molécule connue pour son implication dans les maladies cardio-vasculaires sévères, serait lié à l'apparition

de troubles cognitifs. Elle interviendrait dans la synthèse de radicaux libres, capables d'endommager les membranes cellulaires et d'entraîner la mort cellulaire.

Alors que certains facteurs de risque sont non modulables, d'autres pourraient déboucher, dans les prochaines années, à des actions de prévention efficaces (traitement antihypertenseur, oestrogénothérapie substitutive ou traitement anti-inflammatoire).

## **C. LE DIAGNOSTIC :** (2, 78, 79, 89, 99, 114, 116, 120)

Actuellement, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est encore un diagnostic de probabilité (critère de NINCDS-ADRDA). (*Annexe 2*)

Il repose sur l'exclusion d'autres pathologies neurologiques.

Il s'appuie sur l'observation de troubles cliniques (anamnèse, tests neuropsychologiques), sur la réalisation d'examens biologiques et sur l'imagerie.

### **I. DIAGNOSTIC CLINIQUE**

#### **1. Entretien :**

Le plus souvent, la consultation est initiée par un proche, pour une plainte mnésique. La présence d'un tiers permet de compléter ou d'authentifier les éléments de l'interrogatoire.

Lors de la consultation, l'anamnèse permet d'obtenir des informations sur :

- les antécédents médicaux personnels et familiaux, qui permettent d'évaluer les facteurs de risque,
- les traitements,
- l'histoire de la maladie et son retentissement sur la vie quotidienne.

L'état affectif doit aussi être évalué afin d'exclure une dépression.

#### **2. Examen clinique :**

L'examen clinique apprécie l'état général, le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale), les déficits sensoriels (visuel, auditif ...)

L'examen neurologique reste longtemps normal.

### 3. Evaluation cognitive :

Lorsque le médecin suspecte un cas de maladie d'Alzheimer, il est nécessaire d'évaluer les fonctions cognitives. Pour cela, différents tests neuropsychologiques existent.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la réalisation d'un MMSE (Mini Mental Status Examination). C'est un test, international, permettant d'évaluer de façon rapide et simple la globalité des fonctions cognitives et de donner une première idée de la gravité de la pathologie. Les réponses du patient sont notées. Le score maximal est de 30. A titre indicatif, les scores inférieurs à 24 sont pathologiques. (*Annexe 3*)

Toute une batterie d'outils de diagnostic peut compléter l'évaluation (IADL : Instrumental Activities of Daily Living, test de l'horloge, l'épreuve des 5 mots de Dubois, test des fluences d'Isaacs ...) (*Annexes 4,5,6*)

Si un déficit cognitif est constaté, ou si un doute sur l'intégrité de ces fonctions persiste, un bilan neurologique, neuropsychologique et psychiatrique approfondi sera réalisé en unité spécialisée.

Des tests plus ciblés (évaluation des mémoires, langage, praxie ...) y seront effectués.

Dans de nombreux départements, des consultations mémoire ont été mises en place. Ce sont des pôles pluridisciplinaires permettant de dépister la maladie, de confirmer le diagnostic. Elles assurent aussi le suivi des patients et de leur famille.

## II. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### 1. Bilan biologique :

Les examens biologiques sont demandés pour exclure d'autres causes responsables des troubles cognitifs ou pour déceler une comorbidité.

La Haute Autorité de Santé recommande la prescription systématique :

- d'un hémogramme,
- d'un ionogramme sanguin,
- d'une glycémie,
- d'un dosage de la TSH.

En fonction du contexte, peuvent y être rajoutés :

- une sérologie syphilitique et HIV,
- un dosage des vitamines B12 et des folates,
- un bilan hépatique ...

## 2. Imagerie cérébrale :

L'imagerie cérébrale a pour but d'attribuer les symptômes observés à une autre étiologie (cause neurochirurgicale, cause vasculaire, hydrocéphalie à pression normale, ...) ou de consolider les soupçons d'une maladie d'Alzheimer.

### 2-1. Imagerie morphologique :

Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique montrent une atrophie marquée au niveau de la région médiane du lobe temporal, notamment au niveau de l'hippocampe. Puis l'atrophie s'étend à d'autres régions en concordance avec l'extension des dégénérescences neurofibrillaires.

### 2-2. Imagerie fonctionnelle :

La tomographie par émission de positons (TEP) permet d'étudier la consommation cérébrale du glucose, reflet de l'activité synaptique.

Les analyses en imagerie fonctionnelle révèlent un hypométabolisme dans le gyrus cingulaire de façon précoce (dès l'état de trouble cognitif léger), puis dans les cortex temporo-pariétal et frontal.

Ces examens sont surtout demandés en cas de démence atypique. Ils permettent, par exemple, de différencier les dégénérescences fronto-temporales, où l'hypométabolisme est bilatéral et à prédominance antérieure, de la maladie d'Alzheimer.

Les techniques d'imagerie ont énormément progressé. Elles pourraient à court terme permettre la visualisation des lésions caractéristiques de la maladie (visualisation des plaques séniles par imagerie ultra structurale à haut champ, visualisation des dépôts de tau dans les dégénérescences neurofibrillaires du cortex associatif pariéto-temporal).

## III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Trouver des marqueurs spécifiques de la maladie semble essentiel à l'obtention d'un diagnostic fiable et précoce.

A l'heure actuelle, l'attention est focalisée sur le liquide céphalo-rachidien.

Les concentrations en protéines tau totales et hyperphosphorylées sont augmentées en cas de maladie d'Alzheimer. Par contre, la concentration du fragment A $\beta$  1-42 est abaissée. Leur quantification constituerait un bon moyen de prédiction d'une conversion de l'état de trouble cognitif léger à la pathologie.

Pour l'instant, ces marqueurs ne constituent qu'un complément de diagnostic (en cas de doute ou chez de jeunes patients).

#### IV. DIAGNOSTIC GENETIQUE :

Les tests génétiques ne sont que très rarement réalisés, uniquement en cas d'antécédents familiaux.

On ne sait rechercher que les mutations sur les gènes des présénilines et du précurseur de la protéine amyloïde. Cependant d'autres mutations sont susceptibles d'engendrer la forme familiale.

#### CONCLUSION :

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer certain est un diagnostic post-mortem.

Pour le moment, les médecins se contentent d'un diagnostic probable, reposant essentiellement sur l'examen clinique : un interrogatoire complété de tests neuropsychologiques. Un des enjeux majeurs de la recherche concerne la mise en évidence de biomarqueurs fiables qui permettrait de faire un diagnostic sûr et le plus précoce possible.

De nombreuses études sont en cours (recherche d'enzymes impliqués dans le métabolisme du précurseur du peptide amyloïde, protéines signal ...)

### **D. DESCRIPTION CLINIQUE :**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie qui s'installe de façon lente et progressive.

Elle évolue à bas bruit, sans signe clinique pendant de nombreuses années avant d'aboutir à un stade démentiel.

#### I. LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE : (3, 27, 61, 69, 119, 121)

Cette pathologie est assez hétérogène dans son expression mais semble suivre, toutefois, 3 grandes étapes.

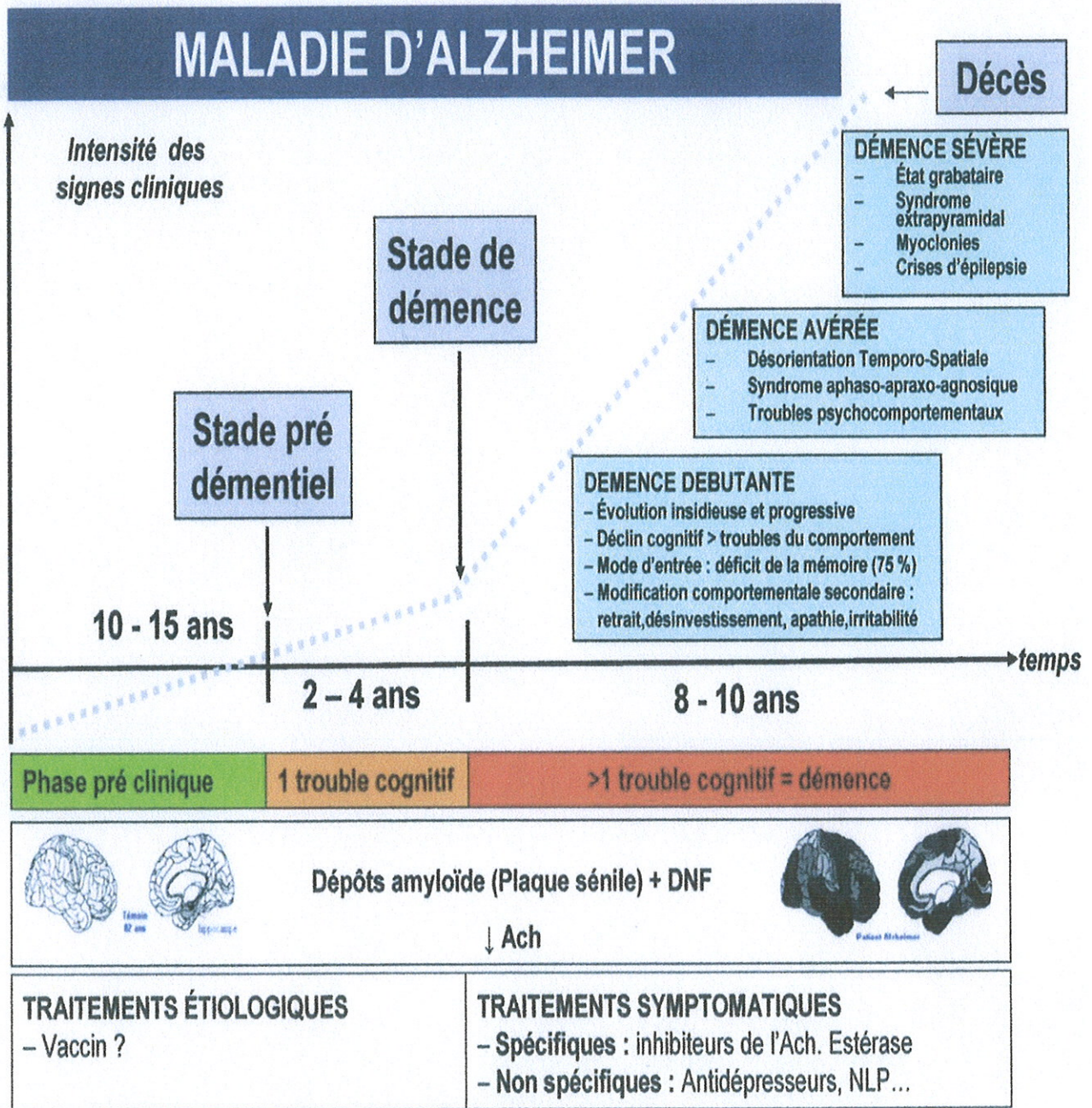
La première, la plus longue (certains professionnels de santé estiment qu'elle pourrait atteindre 20 ans), correspond à l'installation progressive des lésions. Cette phase est asymptomatique.

Elle est suivie d'une phase symptomatique, d'abord pré-démentielle puis démentielle.

La phase pré-démentielle, deuxième étape, peut durer 2 à 4 ans. Elle est dominée par des troubles de la mémoire.



Enfin, des manifestations cliniques de démence apparaissent, dues à l'extension des lésions. Cela correspond à la phase démentielle ou phase de maladie avérée, troisième étape.



En fonction de l'intensité des lésions et des troubles cliniques, nous distinguons les stades léger, modéré et sévère.

	STADE LÉGER	STADE MODÉRÉ	STADE SÉVÈRE
MÉMOIRE	→ Troubles mnésiques perturbant le suivi d'un travail	→ Troubles de la mémoire majeurs (oubli d'évènements récents, de sa propre histoire ...) → Capacité d'apprentissage sévèrement atteinte	Perte de mémoire pour les faits récents et anciens
CONCENTRATION	Difficulté à se concentrer, à suivre une conversation	Travailler devient impossible	Travailler est impossible
LANGAGE	→ Manque de mots, difficulté à construire des phrases  → Ecriture pouvant être perturbée	→ Nettement affecté (répétition de mots, de phrases)  → Jugement altéré	→ Destructuré  → Plus de communication, mise à part par l'affectivité
ORIENTATION	Difficulté à s'orienter dans le temps et dans les espaces peu familiers	→ Nette désorientation dans le temps et l'espace  → Se perd dans sa maison	Désorientation totale
AUTONOMIE	Encore bonne	→ Compromise,  → Besoin d'une tierce personne	Dépendance
COMPORTEMENT	Possible passivité, anxiété ...	Hallucination, idée délirante...	Agitation, troubles de l'identification...

Remarque : il n'existe pas de division claire et nette entre un stade et le suivant. Les symptômes peuvent se chevaucher.

## II. TABLEAU CLINIQUE : (77, 85, 89, 91, 116, 121)

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une destruction progressive et totale des fonctions supérieures, cognitives auxquelles s'ajoutent des troubles psychocomportementaux. Cela aboutira à une perte d'autonomie et à l'isolement social du sujet.

Souvent le début est insidieux, seuls quelques signes d'appel peuvent faire penser à la maladie.

Au stade terminal, le sujet sera dans un état grabataire et de dépendance.

Cependant, la maladie ne met pas en jeu le pronostic vital, le patient décèdera souvent au cours d'une complication.

### 1. Manifestations cognitives : <sup>(19)</sup>

La cognition peut être définie comme l'ensemble des processus par lesquels le sujet acquiert des informations sur lui-même et sur l'environnement, les assimile pour régler son comportement. Elles sont aussi appelées fonctions supérieures intellectuelles.

L'atteinte cognitive est constante tout au long de la pathologie.

Classiquement, la première fonction altérée est la mémoire, puis un syndrome aphaso-apraxo-agnosique se développe.

#### 1-1. Troubles mnésiques <sup>(41, 53, 55, 98, 100)</sup>

##### *1-1-1. Les différentes mémoires : <sup>(10, 11)</sup>*

La mémoire est définie comme étant la fonction qui permet et qui assure l'enregistrement de nouvelles informations, leur stockage et leur restitution.

Nous reconnaissons trois catégories temporelles de mémoire, classées selon la durée pendant laquelle elles sont opérationnelles.

#### a. Mémoire immédiate :

C'est une mémoire très brève, qui prolonge une perception pendant quelques dizaines de secondes.

Elle peut être visuelle (mémoire iconique) ou auditive (mémoire échoïque).

La capacité de cette mémoire peut être évaluée grâce à l'empan, correspondant au nombre de chiffres, de mots ou lettres pouvant être restitués immédiatement après présentation.

Il est de sept chiffres (empan chiffré) ou sept mots (empan verbal) ou sept informations visuelles.

#### b. Mémoire à court terme :

Elle correspond à la capacité de garder des informations à l'esprit pendant des périodes allant de quelques secondes à quelques minutes.

Elle est aussi appelée mémoire de travail. Elle peut être mobilisée immédiatement pour résoudre un problème (garder en mémoire un numéro de téléphone le temps de le composer ...)

Cette mémoire est très sensible à la distraction, aux interférences (émotion, bruit ...). La durée de rétention est alors très courte.

Les informations retenues temporairement, seront ensuite effacées, ou stockées, après répétition, dans la mémoire à long terme.

#### c. Mémoire à long terme :

C'est une mémoire à capacité et durée illimitées. Elle renferme des informations stockées depuis des jours, des semaines ou même des décennies.

Il est possible de retrouver les informations consolidées même après des tâches interférentielles.

Elle peut être divisée en mémoire sémantique et épisodique.

#### ► **Mémoire sémantique :**

C'est la mémoire des faits et des concepts, des connaissances générales du monde (calcul, connaissances scolaires ...). Par exemple, nous savons que Paris est la capitale de la France.

Elle définit le savoir, la culture du patient.

Elle est le fruit, souvent, d'un apprentissage.

Cependant la restitution de l'information ne nécessite pas l'évocation du contexte dans lequel l'apprentissage s'est fait. (On a appris que Paris était la capitale de la France, mais nous ne pouvons dire où et quand on a appris cette information).

Cette mémoire ne fait intervenir ni l'émotion ni d'affectivité.

► **Mémoire épisodique :**

C'est une mémoire personnelle permettant l'enregistrement d'évènements liés au sujet dans un contexte temporo-spatial et affectif particulier.

Certains auteurs la divisent en :

- mémoire biographique, mémoire qui fait référence aux souvenirs anciens de nature autobiographique (naissance des enfants, ...),
- mémoire prospective, de nature intentionnelle qui permet la mémorisation d'action à entreprendre dans le futur.

La récupération des informations contenues dans la mémoire à long terme est facilitée par l'utilisation d'indices (sensoriels, visuels, auditifs ...), qui réveillent l'état émotionnel ressenti lors de l'expérience initiale (exemple : la madeleine de Proust qui ravive les souvenirs liés à l'enfance).

► **Autre organisation mnésique :**

Un autre type d'organisation de la mémoire a été proposé. Il s'agit de la mémoire explicite (ou déclarative) et de la mémoire implicite (non déclarative).

La mémoire explicite est la mémoire qui permet l'acquisition de souvenirs de façon volontaire et consciente. Ces informations ont été encodées sous forme de symboles et peuvent être exprimées par le langage.

Nous pouvons citer, pour illustration, la capacité à se rappeler les paroles d'une chanson.

Elle regroupe les mémoires épisodique et sémantique.

La mémoire implicite n'est pas accessible à la conscience. Elle concerne les capacités ou habiletés perspectives ou motrices (faire du vélo, chanter ...).

Une forme particulière de cette mémoire est la mémoire procédurale ou mémoire des habiletés. Elle correspond au savoir-faire.

*1-1-2. Le fonctionnement de la mémoire :*

La mise en œuvre de la mémoire fait appel à différents mécanismes.

#### a. Encodage :

Dans un premier temps, seule une partie des informations sensorielles, auditives, visuelles ..., est sélectionnée en fonction de notre vécu, de nos intérêts, de nos habitudes sociales ...

Ensuite, ces informations vont être « traduites », codées en représentations mentales. C'est l'encodage.

#### b. Stockage, consolidation :

Dans un deuxième temps, les informations encodées vont subir, en partie ou en totalité, un processus de consolidation qui va leur permettre d'être conservées de façon plus ou moins définitive.

Les informations sont consolidées par la répétition (apprentissage par cœur) ou parce qu'elles véhiculent une charge émotionnelle importante (événement familial heureux ou malheureux).

#### c. Récupération :

Enfin, il va être possible de retrouver les informations stockées. C'est le processus de récupération. Ceci est possible par l'utilisation de « clés » comme le rappel, la reconnaissance ...

### 1-1-3. Les troubles mnésiques dans la maladie : <sup>(9, 56, 84)</sup>

Dans la quasi-totalité des cas, les troubles de la mémoire constituent le signe révélateur de la maladie d'Alzheimer.

Tous les mécanismes impliqués dans le fonctionnement de la mémoire sont déficitaires. Le patient a des difficultés à acquérir de nouvelles informations, puis c'est le « stock » de connaissances qui se dégrade. Les informations les moins bien consolidées (les moins anciennes) s'estompent les premières.

Le patient oublie progressivement des événements sociaux, historiques, puis des faits personnels, familiaux (prénoms des petits-enfants ...) et enfin des connaissances consolidées, apprises, générales.

Les procédures de rappel sont inefficaces. De plus, lors de rappel indicé, de nombreuses intrusions (l'information donnée par le patient ne correspond pas à celle apprise) ou de fausses reconnaissances apparaissent et caractérisent la pathologie.

Ces symptômes sont présents tout au long de la maladie, ils s'intensifient et finissent par perturber la vie quotidienne (oubli des rendez-vous, de fermer les robinets ou le gaz, de payer les factures ...).

L'aggravation des troubles mnésiques conduit à une désorientation dans le temps et dans l'espace (patients qui confondent le jour et la nuit, qui errent ...).

a. Atteinte des différentes mémoires :

Toutes les mémoires sont touchées lors de la maladie.

Dans un premier temps, les oublis portent sur les événements les plus récents.

La mémoire de travail est, donc, rapidement perturbée. Le patient commence à éprouver des difficultés dans le traitement de l'information, ne peut plus travailler correctement.

En ce qui concerne la mémoire à long terme, la mémoire épisodique est la première affectée, puis vient le tour de la mémoire sémantique. La mémoire procédurale (mémoire des habilités) reste longtemps intacte.

b. Progression des troubles :

L'atteinte progressive des différentes mémoires semble liée à la répartition des dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau. Les lésions sont d'abord localisées dans l'hippocampe, important dans l'apprentissage d'informations épisodiques nouvelles. Elles s'étendent ensuite aux régions néocorticales qui jouent un rôle dans le stockage des informations anciennes. Elles rejoignent enfin le cervelet et les noyaux gris qui interviennent dans la mémoire procédurale.

1-2. Troubles aphasiques :

Les troubles du langage (parole et écriture) sont appelés troubles aphasiques.

Ils peuvent inaugurer la maladie. Cela est constaté dans 30 à 40% des cas.

Ils sont liés aux troubles mnésiques, en particulier à la mémoire sémantique.

*1-2-1. Langage oral :*

Dans la maladie d'Alzheimer, le sujet voit son vocabulaire s'affaiblir, il évoque des « trucs » et des « machins » pour désigner les objets, utilise des termes génériques (par exemple, un animal pour un chien).

Il a un discours vague, les mots lui manquent en langage spontané.

Cependant, au début, aucune perturbation de la syntaxe, de la compréhension et de l'élocution n'est observée.

Alors que la vue est « intacte », le patient éprouve des difficultés à nommer les objets qui lui sont présentés. Ce phénomène est nommé amonie.

Au cours de l'évolution de la maladie, le discours devient incohérent.

Enfin, à un stade très évolué, le patient peut répéter inlassablement le même mot ou la même syllabe.

### 1-2-2. Ecriture :

L'écriture peut être perturbée précocement.

L'agraphie se manifeste par des erreurs grammaticales, des persévérations (répétition de mots), une perte de ponctuation, une dysorthographe. Les mots sont écrits de façon phonétique (ex : batême pour baptême).

Le graphisme et l'agencement spatial des mots sont modifiés au cours de l'évolution (alternance de minuscules et majuscules, rature, erreur de jambage ...).

Au stade le plus avancé, la conjonction de troubles aphasiques, apraxiques et visuo-spatiaux rend l'écriture progressivement illisible.

Transition	Tranzision	<i>tranzision</i>	<i>tranzision</i>
Album	Album	<i>albebe</i>	<i>album</i>
Baptême	Batême	<i>bagame</i>	<i>batême</i>
Abdomen	Habdomène	<i>aladome</i>	<i>d'adomene</i>
Oignon	Oinion	<i>Oignon</i>	<i>oion</i>
Agenda	Ajinda	<i>a. jinda</i>	<i>ajinda</i>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Agraphie de la maladie d'Alzheimer (1 : démence légère, régularisations orthographiques ; 2 : démence modérée, combinaison de troubles aphasiques et apraxiques ; 3 : démence sévère, agraphie apraxique). Exemples dus à l'obligeance du Dr Croisile, Hospices civils de Lyon.

### 1-2-3. Compréhension :

Les troubles de la compréhension sont plus tardifs.

Les capacités d'abstraction et de conceptualisation sont déficientes.

Le calcul est perturbé tôt, entraînant alors des difficultés dans le paiement des factures, dans la gestion des comptes.

Tous ces troubles aphasiques entraînent chez le patient une certaine angoisse, et la peur de ne pas trouver le mot juste, les difficultés de lecture l'amènent à moins s'exprimer, à renoncer à ses activités quotidiennes, comme lire le journal.



### 1-3. Troubles apraxiques :

L'apraxie se définit par un trouble de l'exécution du mouvement sans atteinte motrice ni sensorielle. La réalisation de gestes ou l'utilisation d'objets sont perturbées.

Ces troubles sont constants, rarement initiateurs de la pathologie.

Le patient est incapable de réaliser, même sur imitation, des gestes abstraits (réalisation d'ailes de papillon avec les mains ...) ou symboliques (signe de croix ...).

Très tôt, il ne sait plus dessiner ou recopier une forme géométrique.

Il ne sait plus à quoi servent les objets courants et surtout ne sait plus comment les utiliser. Au début, le patient adopte des stratégies d'évitement. De plus, les proches aident et remplacent le patient masquant ainsi les troubles apraxiques.

Mais par la suite, ces troubles sont tellement importants que les actes de la vie quotidienne banals (s'habiller, manger...) requièrent une aide permanente. Le patient devient dépendant.

Tous les repères spatiaux (la droite, la gauche, le haut, le bas, l'avant et l'arrière) sont perdus. Les représentations tridimensionnelle puis bidimensionnelle sont abolies.

### 1-4. Troubles agnosiques :

L'agnosie est un trouble de la reconnaissance.

L'anosognosie pouvant être absente en début de maladie et rendant les patients anxieux, fait que le patient minimise, ignore ses troubles.

Les troubles de la reconnaissance visuelle (agnosie visuelle), pour les images, les visages et les objets, toucheraient environ 30% des patients.

La prosopagnosie, précoce, concerne dans un premier temps, les visages peu connus, puis s'étend aux personnes familières, ce qui est douloureusement ressenti par l'entourage.

Cette non reconnaissance peut expliquer les comportements agressifs des malades face à un entourage perçu comme étranger.

Le patient finit même par ne plus se reconnaître sur une photographie ou dans un miroir.

## 1-5. Troubles du jugement et du raisonnement :

Les troubles mnésiques (particulièrement ceux de la mémoire du travail), les troubles de la concentration, de l'attention, aboutissent à une incapacité à réagir, à s'adapter à des situations inattendues.

Le patient ne sait plus planifier, perd sa capacité d'initiative.

Il finit par abandonner ses tâches habituelles, ses distractions favorites.

Il perd son autonomie. Dans certains cas, des mesures de protection sont nécessaires (mise sous tutelle car il ne sait plus gérer ses comptes ...).

## 2. Symptômes comportementaux et psychologiques : (20, 46, 67, 68, 94)

La maladie d'Alzheimer ne se résume pas uniquement aux troubles cognitifs. Les troubles psychologiques et comportementaux font partie intégrante de la maladie. D'ailleurs, le docteur Alois Alzheimer, en 1906 les décrivait déjà en évoquant le délire de jalousie et les hallucinations de Mme Auguste D.

Ces différents symptômes (délire, agitation, apathie...) sont extrêmement fréquents.

Ils apparaissent à différents stades de la pathologie. Les symptômes affectifs (humeur dépressive, anxiété...) peuvent être présents à un stade précoce, alors que les troubles psychotiques (hallucinations, délires, troubles de l'identification) sont plus tardifs.

Ce sont ces symptômes qui sont les plus difficiles à supporter. Ils sont la cause essentielle de l'épuisement des aidants et motivent souvent le placement en institution.

Cependant, il est important d'expliquer que ces troubles font partie de la maladie et que le patient ne les contrôle pas. Ils peuvent s'expliquer par :

- l'évolution des lésions et par l'affaiblissement des fonctions organiques (hypoperfusion des régions cérébrales) ;
- les troubles cognitifs retentissant sur la vie affective et psychique ;
- et, surtout, une distorsion de la perception de l'environnement par le patient.

Les troubles du comportement seraient une tentative d'adaptation du malade face à un environnement perçu comme hostile.

## 2-1. Troubles neuropsychiatriques

### 2-1-1. Troubles affectifs

#### a. Humeur dépressive :

La dépression majeure est rare. Ce sont plutôt des symptômes d'allure dépressive que nous retrouvons : une perte de plaisir, un retrait social avec isolement, des troubles du sommeil, une perte d'énergie et un émoussement affectif. La mélancolie, les idées noires, les ruminations caractéristiques de la dépression sont rares.

Dans un premier temps, ils peuvent être expliqués par une prise de conscience du déclin intellectuel.

Par la suite, les lésions au niveau du système limbique et du cortex frontal peuvent être incriminées.

#### b. Apathie :

Ce trouble est rapporté par la famille sous forme de : « il ne fait plus rien, il n'a plus envie de rien, il ne nous aide plus ».

C'est le symptôme le plus fréquemment rencontré, affectant plus de 50% des patients.

Elle se traduit par une indifférence face au monde environnant. Elle se caractérise par une perte d'intérêt pour les activités de la vie quotidienne, pour celles autrefois appréciées, mais aussi pour les relations sociales et familiales. S'y ajoutent une perte d'initiative, un repli sur soi-même, le tout sans ressenti douloureux.

#### c. Anxiété :

Apparaissant dès les premiers signes cliniques, elle traduit une appréhension, une crainte. Elle naît d'un rapport au monde déformé.

Elle peut être réactionnelle (perception des premiers troubles, annonce du diagnostic...) ou liée aux troubles psychotiques (délire d'abandon ...).

### 2-1-2. Troubles psychotiques :

Les troubles psychotiques apparaissent plutôt dans les stades avancés de la maladie (stade modérément sévère à sévère).

Ils se manifestent sous forme de délires (40 % dans cas), d'hallucinations (10 à 50 % des cas) et de troubles de l'identification (25 % des cas).

#### a. Délires et hallucinations :

Le malade est, par exemple, persuadé que nous le volons, qu'il n'est pas chez lui, qu'il est entouré d'imposteurs ...

Il voit, entend des intrus, des parents, même décédés, autour de lui.

Des hallucinations olfactives (sentent de la fumée) ou des hallucinations tactiles (ont l'impression que des « bêtes » se promènent sur leur corps) peuvent aussi exister.

Remarque : Les études en scintigraphie ont confirmé que les délires et hallucinations sont associés à une hypoperfusion corticale dans les régions frontales et temporales.

#### b. Troubles de l'identification :

Le patient se plaint de la présence d'une personne imaginaire dans la maison (pensionnaire fantôme), ne reconnaît plus sa propre image (se parle dans un miroir), confond les personnes, perçoit des événements fictifs comme réels (conversent avec les personnages vus à la télévision).

### 2-2. Troubles du comportement

#### 2-2-1. Agitation et agressivité :

L'agitation et l'agressivité sont observées chez plus de 70% des patients.

L'agitation se définit comme une activité verbale (cris, injures), vocale ou motrice (déambulation incessante, coups) inappropriée par sa fréquence et sa survenue.

Les manifestations cliniques sont très variables :

- répétition incessante de phrases, de mots,
- comportements stéréotypés (ranger, déranger, taper sur une table ...)
- déambulation incessante, fugue,
- coups, morsures ...

Ces manifestations peuvent apparaître aux différents stades de la maladie, évoluent et s'intensifient avec la gravité des troubles cognitifs. Elles peuvent aboutir alors à des réactions dites catastrophiques (réactions de rages, accès de colère, violence verbale, physique ...).

Ces troubles ont valeur de message. Ils peuvent être le reflet d'un inconfort, d'un mécontentement, d'un besoin (soif, besoin d'aller aux toilettes).

Ils surviennent chez un patient anosognosique qui ne comprend pas ce qui lui est demandé (faire sa toilette...). Tout changement dans son environnement (bruit, tombée de la nuit, entrée d'une personne dans la pièce) peut engendrer une conduite agitée ou agressive.

Ils peuvent être l'expression d'une maladie somatique (infection urinaire par exemple), ou être corrélés aux hallucinations, aux délires.

Le décodage du sens et l'élaboration d'une réponse adaptée permettent souvent de calmer le patient.

### *2-2-2. Désinhibition :*

Les patients adoptent un comportement impulsif et inapproprié. Ils perdent leurs convenances sociales. Ils n'ont plus la capacité de discernement et de jugement, ils sont incapables de conserver un comportement social correct.

Les patients profèrent des mots grossiers, se déshabillent devant tout le monde, volent, présentent un comportement séducteur excessif et inadapté.

Parfois, une incontinence émotionnelle est observée avec euphorie, pleurs ...

## CONCLUSION :

Dans un but pédagogique, il est possible de différencier les troubles cognitifs et non-cognitifs. Cependant, en clinique, les différents symptômes sont corrélés. Ce sont par exemple, les troubles de la mémoire qui entraînent le délire de vol ; les troubles agnosiques permettent d'expliquer les troubles agressifs ou les fausses reconnaissances.

Le patient a perdu sa faculté de jugement, de reconnaissance donc c'est à l'aidant de « décoder » les différentes significations des troubles pour les faire céder.

## 3. Troubles des conduites élémentaires

### 3-1. Troubles alimentaires : (13, 16, 101)

L'amaigrissement affecte 30 à 40% des sujets tout au long de la maladie.

Il est dû à une diminution des apports énergétiques.

De nombreuses études montrent que cette perte de poids est un facteur de mauvais pronostic et est responsable d'une aggravation de l'état de santé (chute, fracture, altération du système immunitaire) et surtout d'une augmentation de mortalité.

Le principal trouble alimentaire est l'anorexie.

La boulimie et la glotonnerie (manger tout le temps dès que l'on peut attraper les aliments ou autre) sont plus rares.

Un tel comportement peut s'expliquer par :

- les troubles mnésiques : le patient oublie progressivement ses habitudes alimentaires ;
- les troubles gnosiques et praxiques : le sujet ne reconnaît plus les aliments, les couverts et ne sait plus les utiliser ;
- les troubles affectifs : les manifestations dépressives, l'apathie, entraînent une perte de l'appétit ;
- les troubles du comportement : l'agitation, la déambulation, entraînent une dépense d'énergie et par conséquent, une perte de poids ;
- la désorientation temporo-spatiale fait oublier l'heure des repas.

De plus, les troubles de la déglutition (fermer la bouche, serrer des dents) sont fréquents. Cela peut avoir des conséquences gênantes voire graves : fausse route, infection respiratoire par pneumopathie d'inhalation.

Le dépistage de la dénutrition fait partie de l'évaluation initiale et fait l'objet d'un suivi tout au long de la pathologie.

Là encore, c'est l'aidant qui devra trouver des stratégies (rythmer les repas, amorcer et montrer la gestuelle...) pour pallier à l'amaigrissement.

### 3-2. Troubles du sommeil :

Le vieillissement entraîne une défragmentation du sommeil par des réveils multiples et matinaux précoces.

Lors de la maladie d'Alzheimer, ces troubles sont accentués.

Au fil de la maladie, il y a une perturbation voire une inversion du cycle « veille-sommeil ». Au début, les troubles se révèlent par un excès de sommeil, le sujet est plus vite fatigué.

Puis, la phase de sommeil profond, pendant laquelle se produisent les rêves, tend à disparaître. Le patient se réveille au cours de la nuit et déambule.

Ces perturbations se répercutent sur la journée. L'état d'hypersomnolence diurne est favorisé. Il est donc important de conserver des heures fixes pour coucher le malade.

Remarque : une agitation anxieuse survient souvent au crépuscule, cela est dû à une baisse de luminosité perçue par le patient comme dangereuse. Il est important de laisser des « petites lumières » dans la maison.

### 3-3. Troubles sphinctériens : <sup>(12, 80)</sup>

Les problèmes sphinctériens s'observent dans les formes évoluées. Ils commencent par une incontinence nocturne. Ces troubles sont présents, ensuite, tout au long de la journée.

L'incontinence fécale est beaucoup plus rare, et survient beaucoup plus tardivement (état grabataire).

Très longtemps, les problèmes de continence sont des conséquences de la désorientation temporo-spatiale. Le patient sait qu'il a besoin d'aller aux toilettes, mais a oublié où elles se trouvent, comment il doit faire pour ôter ses vêtements ? Il est donc nécessaire d'emmener régulièrement le malade aux toilettes.

#### 4. Autres troubles somatiques :

Des troubles neurologiques peuvent survenir en fin d'évolution.

Ils peuvent être représentés par des myoclonies survenant au repos, des troubles du tonus de type extrapyramidaux, une akinésie. Les réflexes archaïques (réflexe de succion ...) peuvent réapparaître.

## DEUXIEME PARTIE : PROCESSUS NEURODEGENERATIF

### **A. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER** (6, 21, 23, 50, 79, 116)

#### I. LES « ACTEURS » DE LA MALADIE :

Il existe 2 grands types de lésions spécifiques, par leur importance et leur diffusion, de la maladie d'Alzheimer. Ce sont :

- les plaques séniles,
- les dégénérescences neurofibrillaires.

Elles sont constituées, principalement et respectivement, de peptide A bêta amyloïde et de protéine tau, qui tous deux, jouent un rôle crucial dans la genèse de la pathologie.

D'autres lésions, non spécifiques, ont aussi été décrites (corps de Lewy, dégénérescences granulovasculaires ...).

Parallèlement, nous pouvons observer des anomalies cérébrales. Les unes sont macroscopiques :

- atrophie,
- dilatation ventriculaire

et les autres microscopiques :

- perte neuronale,
- réaction gliale.

#### 1. Plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires : des lésions spécifiques à la maladie d'Alzheimer

##### 1-1. Plaques séniles

##### *1-1-1. Description :*

Ce sont des formations extracellulaires, sphériques de 5 à 200 µm de diamètre, mises en évidence par différentes techniques (colorations tinctoriales, imprégnation argentique, immunochimie).

Il existe, en fait, plusieurs types de lésions que l'on peut regrouper sous l'appellation de plaque sénile.



La plaque sénile classique est composite, comportant un cœur fait de dépôts de substance amyloïde (appelés aussi plaque amyloïde) réagissant à la coloration au rouge Congo, et une couronne fibrillaire, argyrophile, de prolongements de cellules neuronales en cours de dégénérescence (neurites).

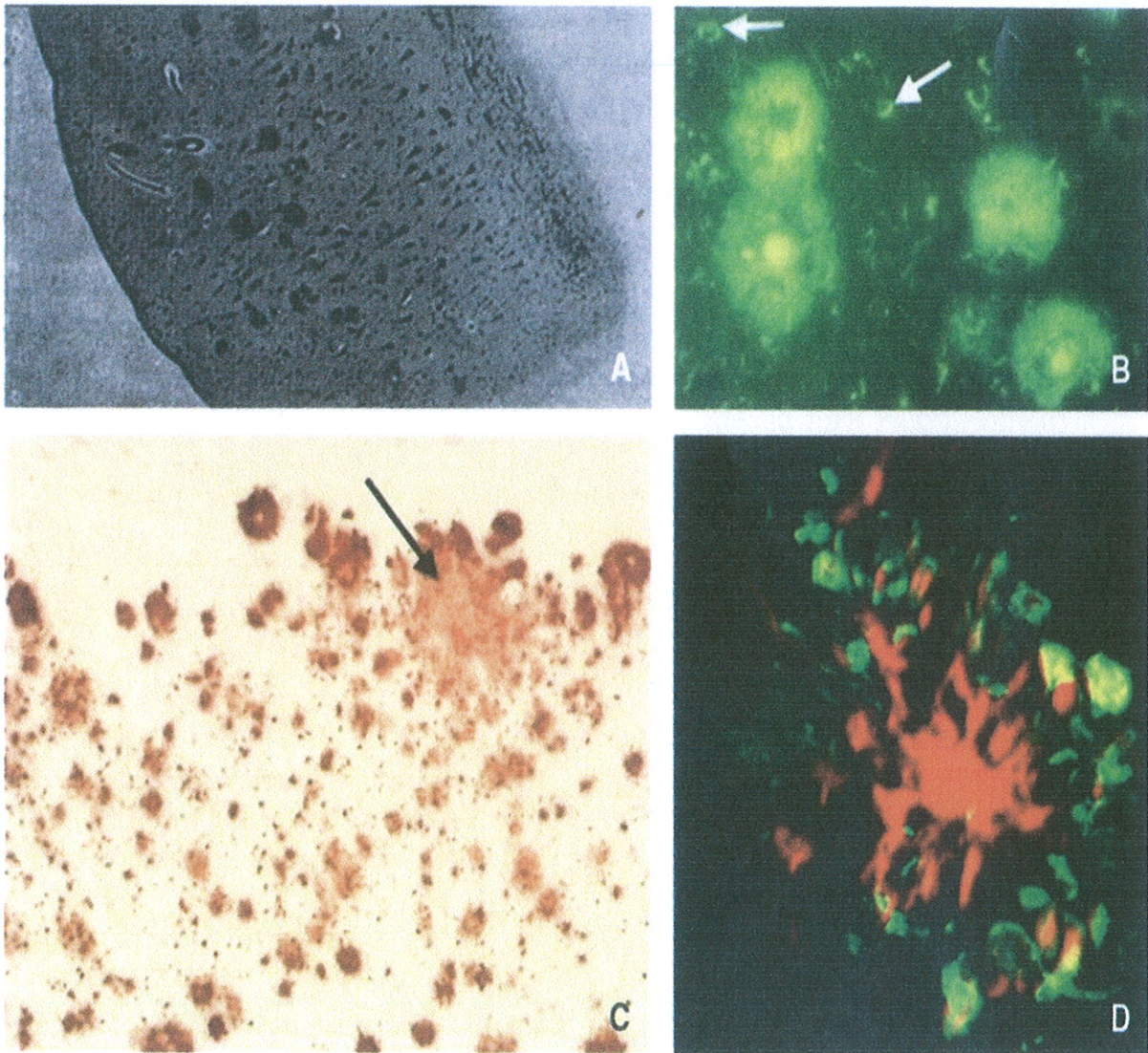
Le deuxième type, essentiellement fibrillaire, se présente comme un amas sphérique de cellules nerveuses altérées.

Il existe un troisième type de plaque sénile qui ne contient qu'un noyau de substance amyloïde.

Cette dernière est formée d'un enchevêtrement de filaments d'un diamètre de 6 à 10 nm.

Le constituant majeur de la substance amyloïde est un polypeptide, de 39 à 43 acides aminés, appelé peptide A $\beta$  ou peptide A $\beta$ 4 (amyloïde bêta), qui adopte, au sein de ces plaques, une conformation particulière, en feuillets  $\beta$  plissés, le rendant pratiquement insoluble et très stable.

Pour certains, le passage de l'état soluble à l'état insoluble est considéré comme une étape importante dans la toxicité de ces lésions.



(Images issues de la référence bibliographie n°50)

A : Coupe histologique du cortex d'un patient dément. On peut noter la présence de ce que l'on appelle les plaques et des cellules nerveuses altérées.

B : plaques amyloïdes colorées par la thioflavine .

Présence de quelques neurones en dégénérescence neurofibrillaire (flèches)

C: coloration immunochimiques des dépôts de peptides A $\beta$  agrégé révélés avec un anticorps anti-peptide amyloïde A $\beta$ .

Certains dépôts sont diffus (flèches), d'autres sont en structuration pour former des plaques.

D : plaques séniles. Le cœur est marqué par le rouge thiazine. Les neurites dystrophiques périphériques sont immunomarqués par un anticorps dirigé contre les paires de filaments hélicoïdaux (PHF), contenant la protéine tau.

### 1-1-2. Processus à l'origine des lésions : (76,114)

Le peptide A $\beta$ , présent systématiquement lors de la maladie d'Alzheimer, n'est pas toujours neurotoxique. Nous le trouvons physiologiquement lors de la sénescence. Ce n'est, que lorsqu'il est synthétisé en excès et qu'il s'agrège à l'intérieur des neurones, qu'il devient malin.

Son taux est régi par un équilibre entre les processus de formation et de dégradation.

Ainsi, 3 enzymes interviennent dans sa dégradation :

- la néprilysine (NEP),
- l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE),
- l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE).

Au contraire, d'autres enzymes permettent sa formation.

Le peptide A $\beta$  provient d'une glycoprotéine de grande taille, nommée précurseur de la protéine amyloïde (Amyloid Protein Precursor, APP).

#### a. Description du précurseur de la protéine amyloïde (APP):

Le précurseur de la protéine amyloïde est une protéine transmembranaire, partiellement ancrée dans la membrane des différents organites cellulaires, codée par un gène de 400 kilodaltons, situé sur le chromosome 21. L'expression de ce gène aboutit à la formation de diverses isoformes contenant 365 à 770 acides aminés. Les neurones synthétisent essentiellement l'isoforme 695.

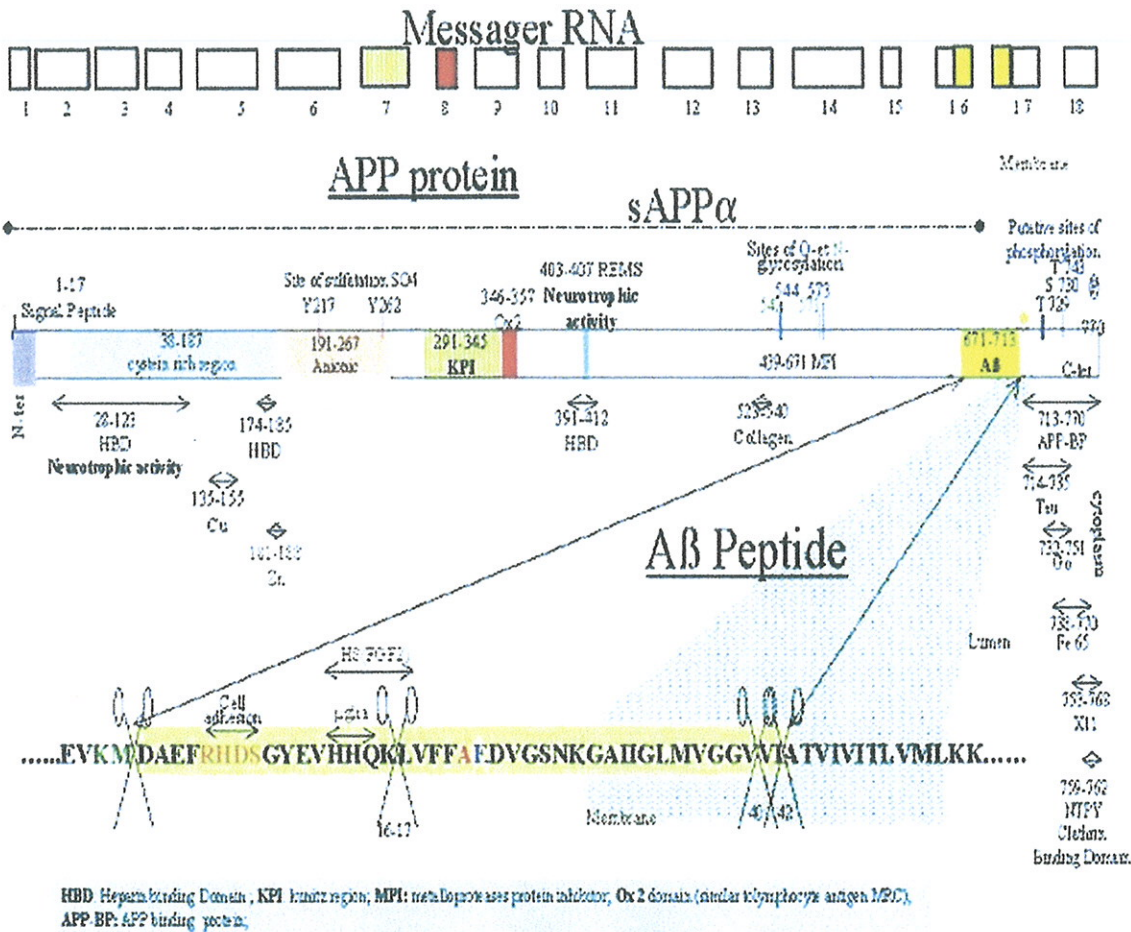
Le précurseur de la protéine amyloïde comporte :

- une partie amino-terminale, extracellulaire, contenant un large ectodomaine soluble (sAPP), présentant des parties neurotrophiques. Le précurseur de la protéine amyloïde aurait un effet stimulant sur la vitalité neuronale.
- une partie contenant le peptide A $\beta$ , se trouvant de part et d'autre de la membrane,
- un court domaine carboxy-terminal, intracytoplasmique. Ce domaine est capable d'interagir avec les protéines G, avec des protéines adaptatrices telle que la protéine ferrique (Fe 65). La liaison avec cet élément permettrait la régulation de gènes de survie neuronale.

D'autres zones d'interaction sont aussi présentes dans la partie extracellulaire (liaison avec le cuivre, le zinc, le collagène, ...).

L'existence de ces différents domaines fait du précurseur de la protéine amyloïde une protéine polyvalente mais sa fonction essentielle reste encore inconnue. Il interviendrait dans la synaptogénèse et la plasticité neuronale. Par ses zones d'interaction avec les protéines G, il jouerait un rôle dans la signalisation intracellulaire.

## Zones fonctionnelles du précurseur de la protéine amyloïde (50)



### b. Métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde (APP) :

Pour beaucoup, le mécanisme central de la maladie repose sur la production et l'accumulation de peptide A $\beta$ .

Ce mécanisme est appelé « cascade amyloïde » ou « amyloïdogénèse ».

Le précurseur de la protéine amyloïde a 2 voies cataboliques régies par l'action de protéases appelées sécrétases :

- une voie non amyloïdogène, favorisée par l'action de l'  $\alpha$  sécrétase,
- une voie catabolique amyloïdogène favorisée par l'action de  $\beta$  et  $\gamma$  sécrétases et aboutissant à la synthèse du peptide A $\beta$  amyloïde.

Dans la voie amyloïdogène, le précurseur de la protéine amyloïde est d'abord clivé du côté N-terminal par une protéase aspartyle nommée  $\beta$  sécrétase ou BACE 1 ( $\beta$ -site APP cleaving enzyme 1) ou encore menapsin 2.

Cette coupure génère 2 segments peptidiques :

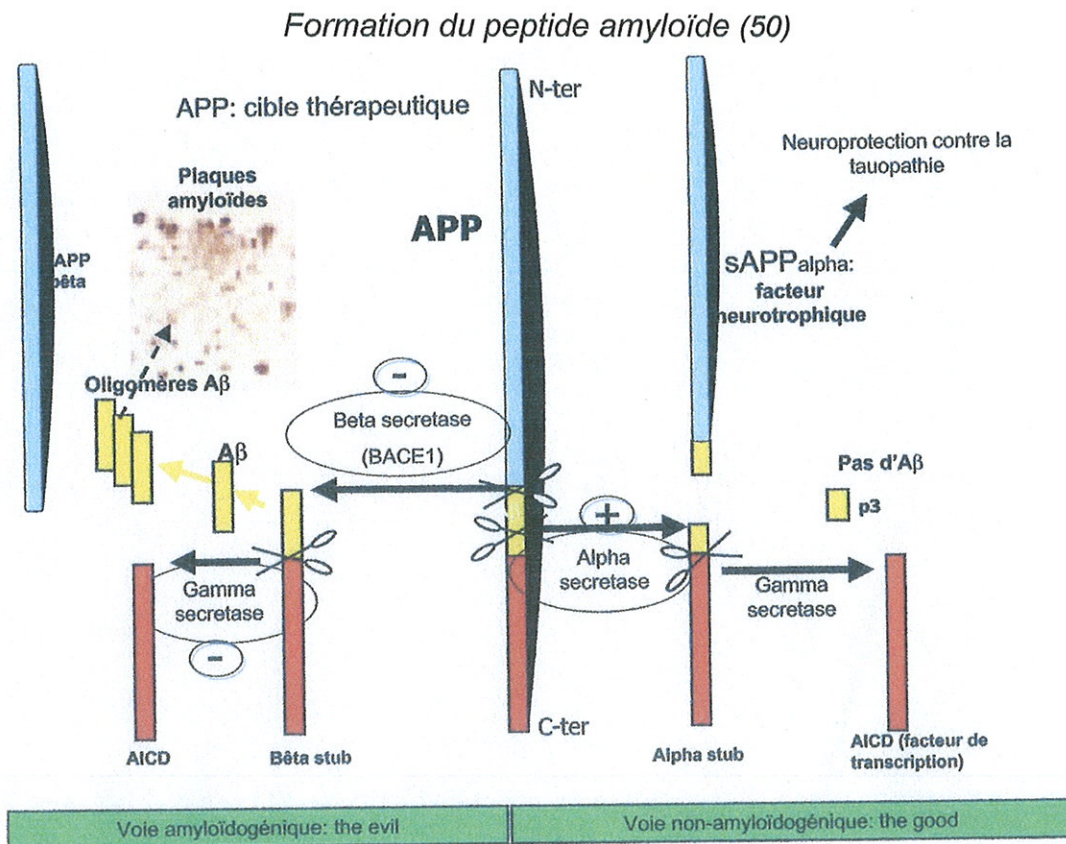
- un segment extracellulaire, soluble, appelé sAPP $\beta$  et
- un segment C-terminal contenant la totalité du peptide A $\beta$ . Ce

dernier est clivé par une  $\gamma$  sécrétase libérant le peptide A $\beta$  et un segment intracellulaire appelé, en anglais, Amyloid IntraCellular Domain (AICD).

C'est le lieu de coupure engendré par la  $\gamma$  sécrétase qui conditionne la nature du couple A $\beta$ /AICD : nous obtenons soit le couple A $\beta$ 1-40 / AICD1 59 soit le couple A $\beta$ 1-42 / AICD1 57.

Certains auteurs indiquent un autre clivage (coupure  $\epsilon$ ) qui interviendrait en aval du site  $\gamma$  sécrétase libérant l'AICD 50.

Dans l'autre voie, largement majoritaire, il n'y a aucune production de peptide A $\beta$  . Le clivage est réalisé par une  $\alpha$  sécrétase, appartenant à la famille des ADAM (A Disintegrin and Metalloprotease, protéine intervenant dans l'adhésion, la migration et le clivage protéolytique des cytokines et des facteurs de croissance). Le site de coupure se trouve au milieu de la région A $\beta$ . Le double clivage (par l' $\alpha$  et  $\gamma$  sécrétase) donne naissance à 3 segments nommés : sAPP $\alpha$ , peptide p3 et AICD.



C'est donc l'intervention des 3 sécrétases qui conditionnent ou non la formation du peptide A $\beta$ .

Lorsque les enzymes de la voie amyloïde ( $\beta$  et  $\gamma$  sécrétases) subissent des perturbations, la formation du peptide  $A\beta$ , par conséquent, est elle aussi modifiée. Par exemple, quand le gène codant pour l'enzyme  $\beta$  sécrétase est invalide, il n'y a plus de production de  $A\beta$ 1-42.

La  $\gamma$  sécrétase est un complexe multiprotéique, contenant, entre autres, les présénilines 1 et 2. Ces dernières sont codées par 2 gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, entraînent des formes familiales de la maladie.

Il a été montré, chez des souris transgéniques, qui n'expriment pas la préséniline 1, donc qui avaient une activité  $\gamma$  sécrétase perturbée, que la production du peptide  $A\beta$  est inhibée à 80 %.

Les connaissances actuelles sur l'implication des sécrétases permettent d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des essais sont en cours pour bloquer la voie de  $\gamma$  sécrétase et activer l' $\alpha$  sécrétase.

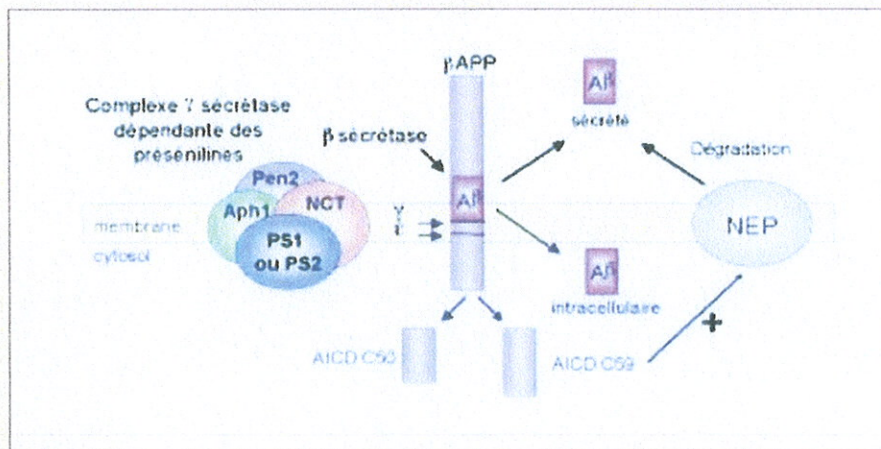
### c. Peptide amyloïde ( $A\beta$ ) :

Le clivage du précurseur de la protéine amyloïde conduit à différents types de peptide  $A\beta$  contenant de 39 à 43 acides aminés.

La forme  $A\beta$ 1-42, plus hydrophobe, est le principal constituant des plaques séniles.

Dans les conditions non pathologiques, le peptide  $A\beta$  est dégradé par des enzymes protéolytiques ou évacué par des mécanismes de transport.

### Métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde (6)



#### Régulation de la dégradation du peptide amyloïde

La majorité de la  $\gamma$ -sécrétase correspond à un complexe de quatre protéines, les présénilines (PS1 ou PS2), la nicastrine (NCT), Aph-1 et Pen-2. Ce complexe enzymatique engendre non seulement le peptide amyloïde  $A\beta$ , mais aussi deux autres fragments, les AICD qui augmentent l'activité de la néprilysine (NEP), l'enzyme qui dégrade le peptide amyloïde. La production et la dégradation du peptide amyloïde sont donc contrôlées par la  $\gamma$ -sécrétase.

Lors de la maladie, le peptide A $\beta$  s'accumule dans le parenchyme nerveux pour former des dépôts diffus, appelés aussi dépôts pré-amyloïdes.

Ces derniers se compactent (en dimères, en oligomères, protofilaments et filaments matures) et attirent d'autres substances comme l'apolipoprotéine E.

Le peptide A $\beta$  est présent chez les sujets sains. Bien que son rôle physiologique ne soit pas connu, des hypothèses ont été émises. Il pourrait avoir une activité neurotrophique, un effet stimulant sur la viabilité neuronale en contrôlant le relargage excessif du glutamate dans la synapse et/ ou un rôle de régularisation au niveau des canaux ioniques (particulièrement vis-à-vis des canaux calciques).

Organisés en plaques séniles, les peptides amyloïdes deviennent neurotoxiques. Ils seraient à l'origine d'une cascade métabolique débouchant sur la mort neuronale et sur la démence.

## CONCLUSION :

Toute anomalie autour du précurseur de la protéine amyloïde va perturber la production, l'accumulation du peptide A $\beta$ , aboutir à la mort cellulaire et au développement de la maladie. Par exemple, il a été montré que des mutations (remplacement d'une glycine par une leucine) dans les domaines juxtamembranaires et transmembranaires de cette protéine entraîneraient une diminution de la production du peptide amyloïde.

La découverte de ce processus a permis d'expliquer une grande partie de la physiopathologie de la maladie. Cependant tout n'est pas élucidé (rôle des peptides APP et A $\beta$ , régulation de la production du peptide amyloïde, ...). Les recherches avancent, laissant entrevoir de nouveaux projets de thérapeutique.

## 1-2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) <sup>(21, 24,25, 92)</sup>

### *1-2-1. Description :*

Mises en évidence par des techniques d'imprégnation argentique, par coloration à la thioflavine S ou par la mise au point d'anticorps dirigés contre certains composants moléculaires des lésions, la dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation intraneuronale de fibrilles. Elles sont composées de paires de filaments hélicoïdaux, Paired Helical Filament (PHF). Ces « rubans » hélicoïdaux présentent une périodicité de 80 nm et un diamètre variant de 8 à 10 nm.

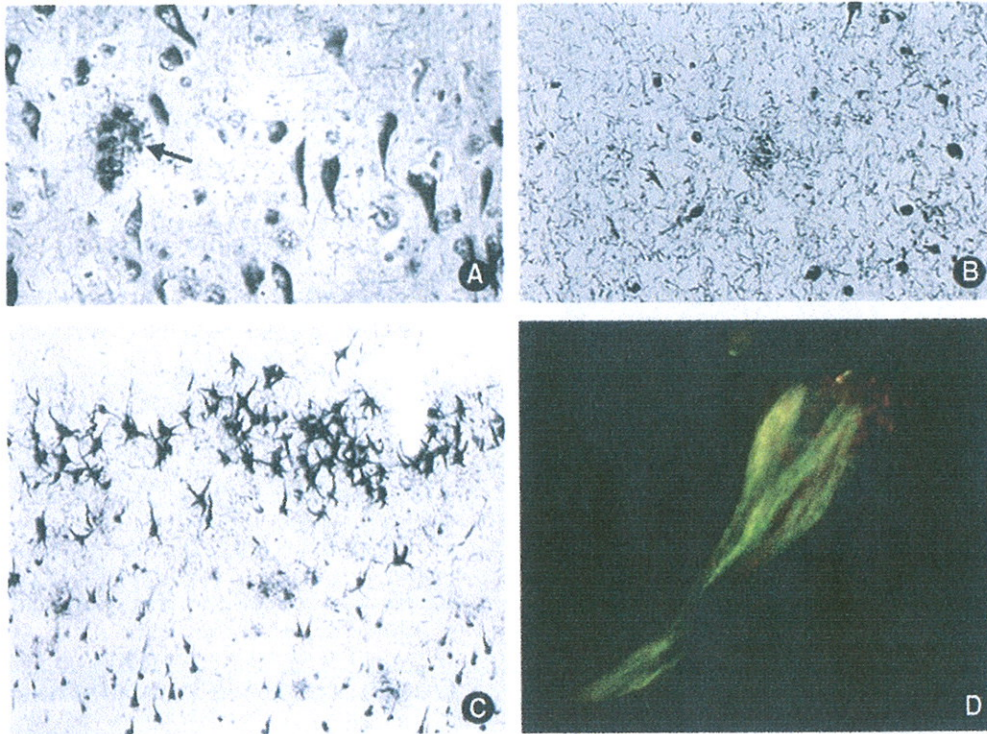
Elles apparaissent comme d'épais trousseaux de neurofibrilles surchargeant le cytoplasme des neurones. Le noyau est souvent repoussé en périphérie, la membrane cytoplasmique est déformée.

Les dégénérescences neurofibrillaires semblent jouer un rôle fondamental dans la mort neuronale. On observe, sur certaines coupes, des neurones « fantômes » dont la configuration rappelle le neurone, qui est mort ou a disparu.

Du point de vue moléculaire, de nombreuses protéines sont associées à ces filaments pathologiques.

L'un des composants principaux de la lésion est la protéine tau.

#### *Les dégénérescences neurofibrillaires (50)*



A : coloration du tissu cérébral par une imprégnation argentique.  
coloration des neurones en DNF et d'une plaque neuritique (flèche)

B : immunomarquage du cortex cérébral par un anticorps contre les protéines tau.

C : immunomarquage avec le même anticorps des neurones du cortex entorhinal  
(premiers touchés par le processus de dégénérescence neurofibrillaire)

D : fantômes de dégénérescence neurofibrillaire colorés par la thioflavine.



### 1-2-2. Protéine tau :

La protéine tau appartient à la famille des protéines associées aux microtubules, Microtubule Associated Proteins ou MAPs, protéines qui sont impliquées dans la polymérisation des microtubules.

Elles sont principalement neuronales, mais retrouvées aussi dans les cellules gliales dans des conditions pathologiques.

Le gène de ces protéines est localisé sur le chromosome 17, en position 17q 21. Il s'étend sur 100 kilopaires de bases. Il contient 16 exons. Les exons 2, 3, 10 sont épissés de façon alternative, conduisant à 6 ARNm et ensuite à 6 isoformes de protéines tau.

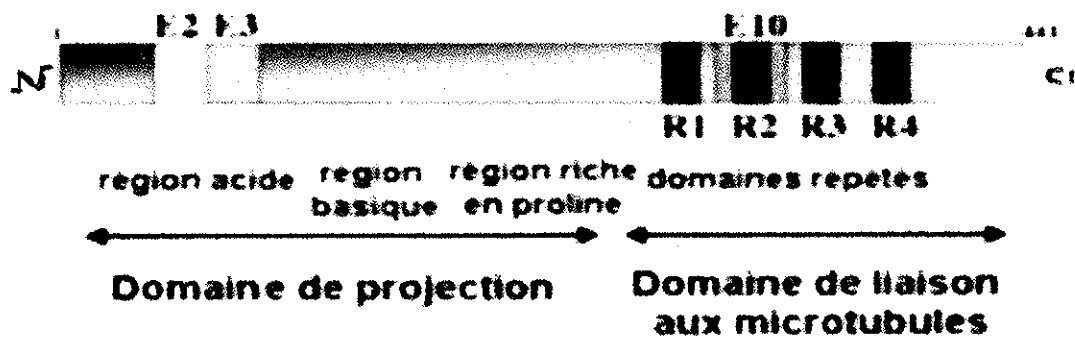
Ces protéines, de 352 à 441 acides aminés et de masse moléculaire comprise entre 45 et 72 kilodaltons, présentent trois zones :

- une partie N-terminale, hautement acide. Elle correspond au domaine de projection, déterminant l'espace entre les microtubules adjacents. Il pourrait aussi interagir avec la membrane plasmique et les autres organites,
- une partie centrale, contenant beaucoup de résidus prolyl. Elle contient de nombreux sites de phosphorylation reconnus par différentes kinases,
- une partie C – terminale, basique. C'est une zone d'interaction protéine tau-microtubule. La liaison se fait au niveau de régions répétitives, contenant un motif particulier de 4 acides aminés (proline-glycine-glycine-glycine).

Cette zone est responsable de la principale fonction des protéines tau. Elles interviennent dans la régulation et la stabilisation des microtubules constitutifs du cytosquelette.

Ce dernier sert de « rail » au transport intraneuronal : il permet de transporter les matériaux synthétisés par le corps cellulaire du neurone vers les terminaisons nerveuses et assure le soutien de l'espace tridimensionnel du neurone.

#### *Les différentes zones de la protéine tau(24)*

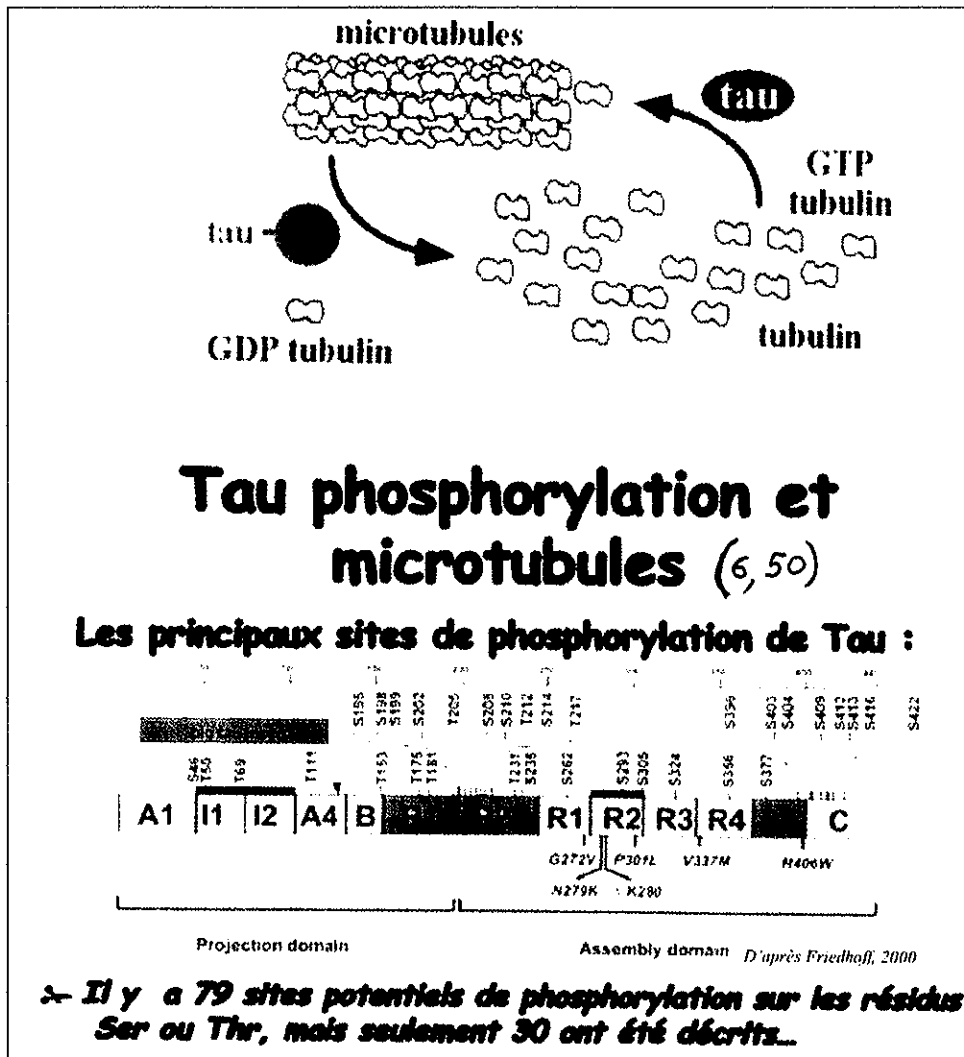


L'activité stabilisante des protéines tau est assurée par leur état de phosphorylation.

La phosphorylation induit la dépolymérisation des microtubules.

Elle est réglée par de nombreuses kinases ( glycogène synthetase kinase 3 : GSK-3, map kinase, phosphorylase Kinase : pKA, pKC, tau-tubuline kinase, kinases dépendantes des cyclines : cdk2, cdk5, ...).

Au contraire, la déphosphorylation, conduisant à la polymérisation des microtubules, est régie par différentes phosphatases : PP1, PP2A, PP2B, PP5.



### 1-2-3. Implication de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer :<sup>(114)</sup>

Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines tau sont hyperphosphorylées. Elles sont, aussi, anormalement phosphorylées puisqu'il existe des sites de phosphorylation non physiologiques, spécifiques des paires de filaments hélicoïdaux (PHFs). D'ailleurs, un triplet de protéines phosphorylées est retrouvé dans la pathologie, il s'agit du triplet [tau 60, 64, 68].

Les protéines tau inactivées par l'excès de phosphorylation, s'associent pour former des filaments qui finissent par envahir totalement le neurone. La toxicité des dégénérescences neurofibrillaires serait due :

- à l'état de phosphorylation
- et à l'agrégation des protéines tau.

L'hyperphosphorylation et la phosphorylation anormale pourraient provenir soit d'une activité accrue de certaines kinases, ou au contraire, d'une activité phosphatasique déficiente ou diminuée. D'ailleurs, l'activité de la phosphatase 2A, dans le cerveau de patients, est réduite d'environ 20 %.

De plus, il existe des cofacteurs qui seraient capables de moduler la phosphorylation (comme le niveau de calcium intracellulaire, l'AMPc, les phospholipides ...). Ils induiraient un changement de structure tridimensionnelle des protéines tau, en faisant de meilleurs substrats aux phosphatases.

Les protéines tau pathologiques subissent des modifications post-traductionnelles (N ou O-glycosylation, ubiquination ...) et sont souvent tronquées à l'extrémité C-terminale. Ces structures favoriseraient un assemblage des protéines tau en hélice.

Les protéines tau « emprisonnées » dans les paires de filaments hélicoïdaux (PHF) seraient moins accessibles aux phosphatases. Elles formeraient un axe protéique résistant au sein des PHF. Les parties N et C terminales se trouvent à l'extérieur alors que les régions répétitives formeraient le cœur.

## CONCLUSION :

Tout dérèglement dans le métabolisme des protéines tau (état de phosphorylation, agrégation, ...) conduit à un dysfonctionnement neuronal, par blocage du transport et de l'intendance neuronale.

Même si, à l'heure actuelle, tous les mécanismes conduisant aux dégénérescences neurofibrillaires ne sont pas bien connus, celles-ci sont reconnues comme élément central de la pathologie et constituent une nouvelle cible thérapeutique.

## 2. Présence de lésions secondaires <sup>(21, 116)</sup>

### 2-1. Dégénérescences granulovasculaires :

Ce sont des lésions qui s'observent surtout dans les neurones de la couche pyramidale de l'hippocampe.

Les cellules affectées présentent une ou plusieurs vacuoles intracytoplasmiques, généralement de 3 à 5 µm de diamètre avec, en leur milieu, de petites granulations argyrophiles de 0,5 à 1 µm de diamètre.

Leur composition est inconnue, ainsi que leur signification pathologique.

Elles ne sont pas spécifiques de la maladie car elles sont aussi retrouvées dans le vieillissement physiologique.

#### 2-2. Fibres tortueuses :

Elles correspondraient à des segments de dendrites neuronaux dégénérés.

Dans la maladie d'Alzheimer, elles se rencontrent fréquemment dans le cortex cérébral, accompagnées de lésions neurofibrillaires. On les observe aussi en association avec les plaques séniles.

#### 2-3. Angiographie amyloïde :

Elle correspond à l'accumulation de matériel protéique amyloïde dans la paroi des vaisseaux.

Elle affecte particulièrement les artérioles et capillaires du cortex cérébral.

#### 2-4. Corps de Lewy :

Il est fréquent d'observer des corps de Lewy. Ce sont des inclusions intracytoplasmiques sphériques éosinophiles, entourées d'un halo clair (elles constituent un marqueur biologique de la maladie de Parkinson).

Ils ne contiennent pas de protéine tau anormale, ni de paires de filaments hélicoïdaux. Ils ne sont pas nécessaires au diagnostic de la maladie d'Alzheimer mais se révèlent très fréquents dans cette pathologie.

Le diagnostic différentiel avec la démence à corps de Lewy est très difficile. Dans la démence à corps de Lewy, ces lésions sont mal délimitées et ne sont pas entourées d'un halo.

### 3. Progression des lésions et apparition des signes cliniques, une corrélation établie :

La dégénérescence neurofibrillaire est un processus qui s'installe progressivement. C'est un phénomène d'évolution précise, hiérarchisée.

Elle commence d'abord dans les aires entorhinales et transentorhinales, zones situées dans l'hippocampe et la scissure rhinale. Ce sont des régions de convergence, réunissant les informations en provenance de tout le cortex associatif,

zone de passage de données déjà traitées ailleurs, avant d'aller rejoindre l'hippocampe.

Les dégénérescences neurofibrillaires envahissent ensuite l'hippocampe qui joue un rôle primordial dans les processus de mémorisation et enfin, atteignent l'iso cortex  $\alpha$  (= néocortex). Ce dernier correspond à une portion du cortex qui constitue le point d'arrivée des voies sensibles et sensorielles. C'est aussi le point de départ de toutes les voies de la motricité volontaire, semi-automatique et le siège des voies associatives les plus importantes.

De nombreuses études ont permis de conclure à l'existence d'une corrélation entre la localisation des lésions et l'apparition des signes cliniques.

Il a été établi 10 stades de « pathologie tau » (tauopathie) correspondant à différentes régions cérébrales touchées successivement par les dégénérescences neurofibrillaires. Ces 10 stades ont donné naissance à 3 groupes :

→ stades S0 à S3 : atteinte de la région entorhinale et parfois hippocampique. Ces stades correspondent au vieillissement physiologique cérébral.

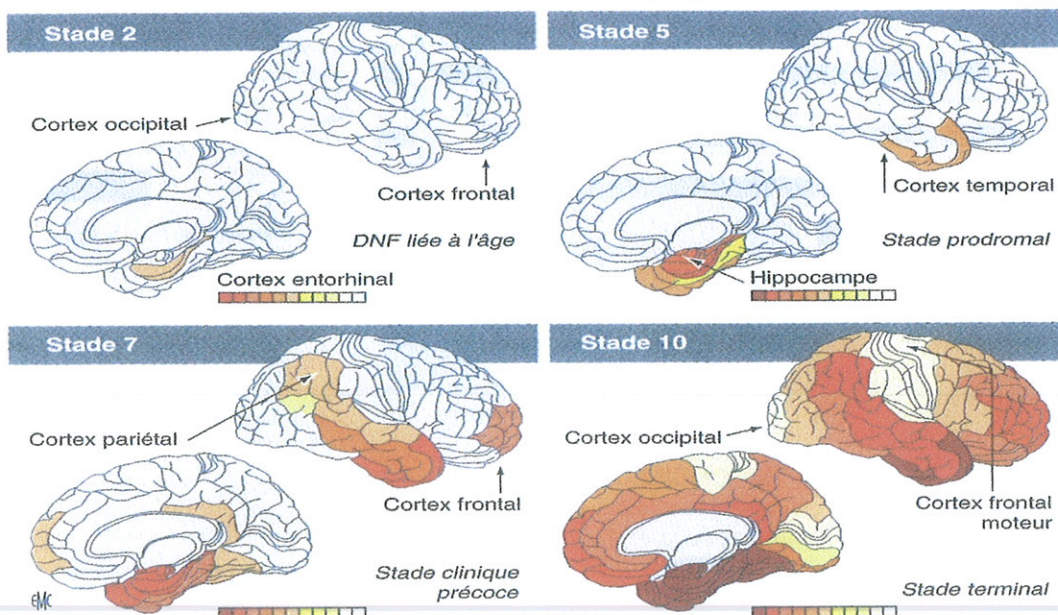
→ stades S3 à S6 : atteinte de l'hippocampe et du cortex temporal. C'est la phase infra clinique.

Du point de vue clinique, cela correspond au « pré-Alzheimer », stade des troubles cognitifs légers.

Le tableau clinique se caractérise principalement par des plaintes mnésiques.

→ stade S7→S10 : envahissement du néocortex (régions polymodales associatives puis régions primaires sensibles et motrices). Ces stades sont corrélés aux manifestations cliniques : aphasie, agnosie, apraxie.

*Progression séquentiellement de la pathologie tau au cours du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer (50)*



Contrairement à ces lésions, les dépôts amyloïdes se retrouvent dans toutes les régions du cortex cérébral. Ils sont observés chez les non déments, présents au stade non clinique et voient leur nombre fortement accru au cours de la maladie.

## II. ALTERATIONS CEREBRALES : UNE PRESENCE CONSOLIDANT LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

### 1. A l'échelle macroscopique : atrophie cérébrale et dilatation ventriculaire :

Lors de l'autopsie du cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, nous observons une atrophie des hémisphères cérébraux, associée à un élargissement des sillons de la convexité qui sépare les différents lobes et circonvolutions du cerveau.

La coupe du cerveau permet de mettre en évidence une dilatation du système ventriculaire.

### 2. Altérations microscopiques : perte neuronale et réaction gliale : <sup>(29)</sup>

La perte neuronale est d'abord hippocampique, puis temporale et enfin frontale. Elle est corrélée à la présence des lésions neurofibrillaires et, de façon variable, à celle des plaques séniles.

Parallèlement, une réaction gliale est observée. Elle est caractérisée par :

- une augmentation des taux de Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP) : protéine de base des filaments gliaux et
- la présence d'astrocytes hypertrophiés.

Ces derniers sont des cellules du système nerveux central formant la matrice structurale au sein de laquelle siègent les neurones. Ils jouent un rôle dans l'homéostasie en maintenant la stabilité de l'environnement neuronal. Ils sont donc importants dans la survie neuronale et la prolifération de nouveaux neurones.

De plus, une importante concentration de cellules microgliales, participant à la réaction inflammatoire, est notée. Ces cellules peuplent le système nerveux central et, lors d'une lésion dans ce tissu, elles migrent et se multiplient au niveau de celle-ci. Elles peuvent se transformer en macrophages en cas de mort cellulaire, responsables du nettoyage des débris cellulaires.

## B. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : (14, 22, 74, 96, 97)

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une déplétion en neurotransmetteurs cérébraux.

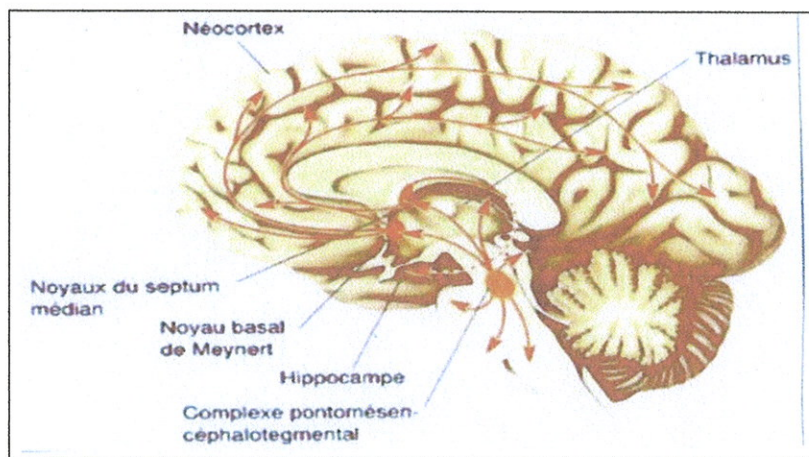
Les systèmes cholinergique et glutamatergique sont particulièrement affectés.

### I. DEFICIT EN ACETHYLCHOLINE : (50, 92)

Le système cholinergique, déjà affaibli lors du vieillissement physiologique, est très fortement déficitaire lors de la maladie d'Alzheimer. Ce déficit peut atteindre jusqu'à 90 % dans les stades sévères.

A l'autopsie, les patients présentent une perte importante de l'innervation cholinergique, en particulier au niveau du cerveau antérieur basal. Celui-ci contient les noyaux médians du septum qui envoient des projections vers l'hippocampe et le noyau basal de Meynert à projections diffuses vers le cortex.

*Les voies cholinergiques (74)*



Tout le processus de neurotransmission est perturbé.

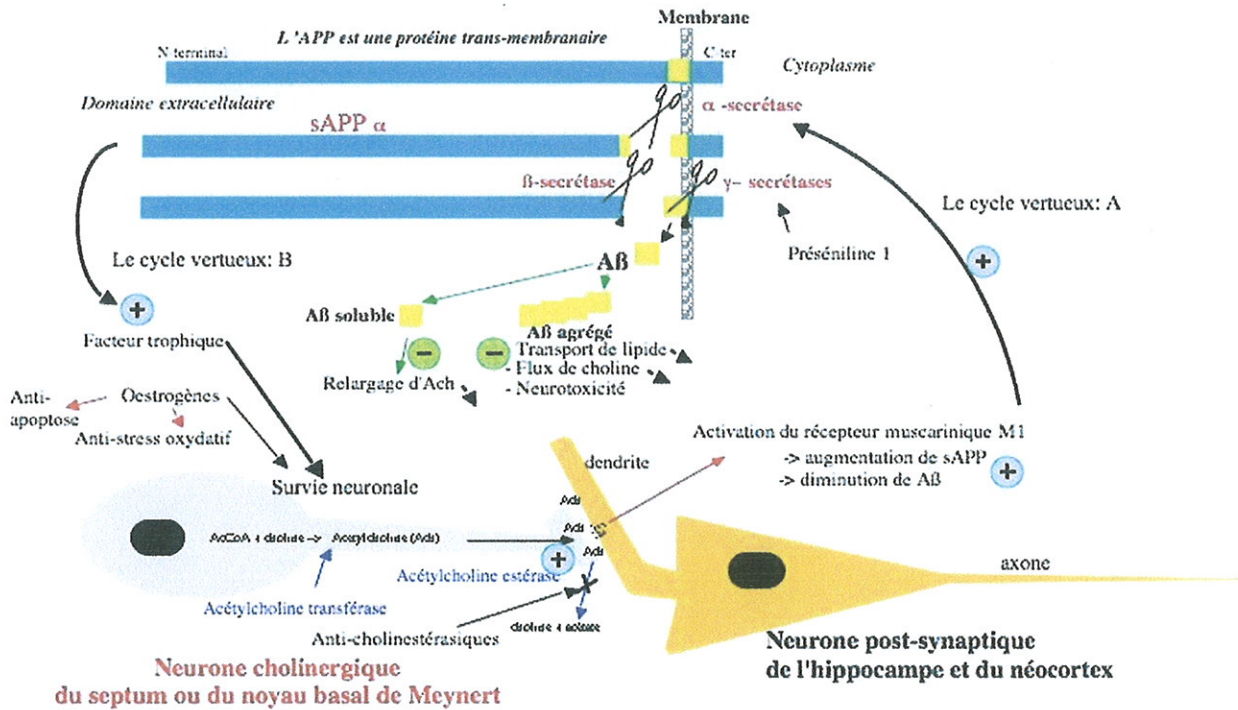
L'acétylcholine, neurotransmetteur excitateur, présente dans les jonctions neuro-musculaires et dans le système nerveux central, ainsi que son enzyme de dégradation, l'acétylcholine estérase, sont en quantité anormalement basse.

L'acétyltransférase, enzyme de biosynthèse de l'acétylcholine, voit son activité réduite.

Les densités en récepteurs muscariniques (surtout au niveau de la formation hippocampique) et nicotiques (en particulièrement au niveau du cortex temporal), sont diminuées.

Toutes ces anomalies conduisent à un déficit en acétylcholine, qui se traduit cliniquement par des perturbations cognitives (troubles mnésiques, de l'apprentissage, attentionnels et/ou exécutifs).

Dans la maladie d'Alzheimer, il semble exister une relation entre le métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde et le système cholinergique.



L'acétylcholine, se fixant sur les récepteurs muscariniques M1, va entraîner la formation d'inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>). Ce second messager active la protéine kinase C qui va alors phosphoryler la sécrétase  $\alpha$ , l'activant à son tour.

Cet enzyme participe à la voie non amyloïdogène. Il permet la formation du fragment sAPP $\alpha$ , neuroprotecteur et neurotrophique. Celui-ci augmenterait la densité synaptique, stabiliserait la quantité de calcium intracellulaire, faciliterait les contacts entre les synapses, permettrait la création de nouvelles connections et surtout, serait capable d'activer l'acétyltransférase.

En revanche, lorsque la voie amyloïdogène est stimulée, il y a production de peptide amyloïde A $\beta$  qui s'agrège ensuite.

Ces agrégats auraient une action négative sur le catabolisme de l'acétylcholine : il y aurait inhibition du relargage, diminution du transport des lipides, du flux de choline et augmentation de la neurotoxicité.



Les mécanismes par lesquels le peptide A $\beta$  provoquent l'altération du système cholinergique et la déficience cognitive demeurent obscurs.

L'acétylcholine est synthétisée dans les terminaisons axonales à partir de choline et acétylCoA, au cours d'une réaction catalysée par un enzyme : l'acétyltransférase (chAT). Les agrégats amyloïdes pourraient agir sur ces deux substrats.

**► action sur l'acétylCoA :**

L'acétylCoA, synthétisé dans les mitochondries, provient de la dégradation du glucose en pyruvate, lui-même transformé par un enzyme mitochondrial, la pyruvate deshydrogénase, en acétylCoA.

Le peptide A $\beta$  serait capable d'activer une kinase : la Glucogen Synthetase Kinase 3 (GSK-3b), enzyme pouvant inhiber la pyruvate deshydrogénase. L'acétylCoA est alors synthétisé en moins grande quantité.

De plus, le cycle mitochondrial est interrompu. Cela aboutit à la formation de radicaux libres capables de provoquer la mort neuronale.

**► action sur la choline :**

L'acétylcholine est dégradée, dans la fente synaptique, par une enzyme : acétylcholine estérase en acide acétique et choline. Cette dernière est renvoyée par un transporteur spécifique dans le neurone présynaptique où elle servira à la synthèse de nouvelles molécules d'acétylcholine.

Les peptides amyloïdes diminueraient l'efficacité de ce transport.

D'autres auteurs évoquent un phénomène d'« autocannibalisme ». Par manque de choline, les neurones lyseraient les membranes afin de libérer de la phosphatidylcholine puis de la choline.

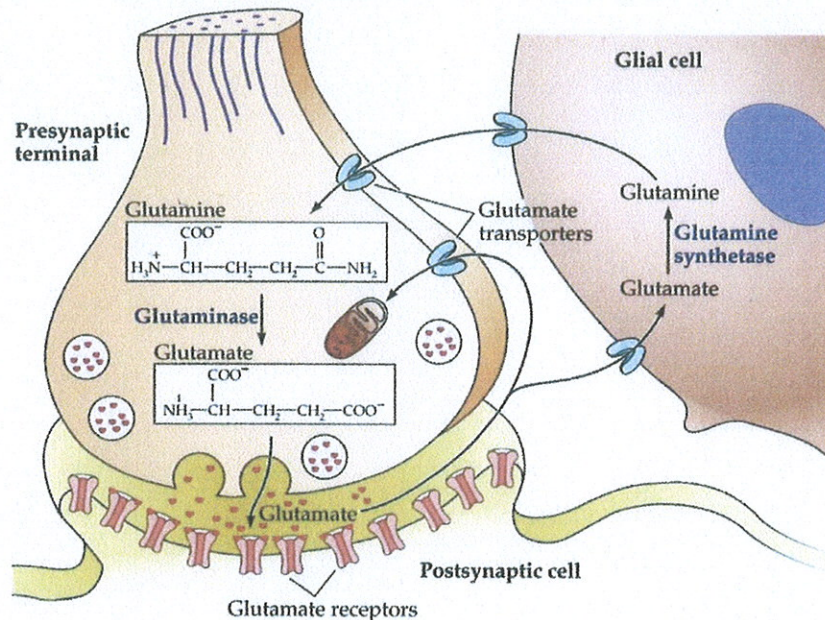
Dans la maladie d'Alzheimer, le manque de choline est tel qu'une grande partie de la membrane doit être détruite. Les neurones deviennent alors très vulnérables.

La neurotoxicité du peptide amyloïde pourrait s'exercer aussi sur les récepteurs nicotiques. Il existe une haute affinité du peptide A $\beta$  pour les récepteurs nicotiques, situés essentiellement du côté présynaptique, en particulier pour le récepteur  $\alpha_7$ .

## II. EXCEDENT EN GLUTAMATE : (15)

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur cérébral. Cependant, en excès, le glutamate déclenche un processus d'excitotoxicité délétère, voire mortel pour les neurones.

### Synapse glutamatergique (97)



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

Le glutamate ou acide glutamique, acide aminé naturel, est retrouvé dans de nombreux neurones du cortex cérébral.

Il a pour fonction principale la communication entre les neurones et la modification de la connectivité neuronale, ce qui permettrait l'apprentissage et la mémoire.

Il semblerait que les récepteurs ionotropes sur lesquels il se fixe, récepteurs liant le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et l' $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) soient impliqués dans les processus physiologiques de l'apprentissage.

Lors de l'utilisation d'antagonistes NMDA, l'apprentissage semble diminué. De plus, ces récepteurs NMDA sont particulièrement concentrés au niveau de la formation hippocampique, zone impliquée dans les phénomènes mnésiques. Ce sont aussi des zones où les phénomènes de plasticité synaptique telle que la potentialisation à long terme sont connus.

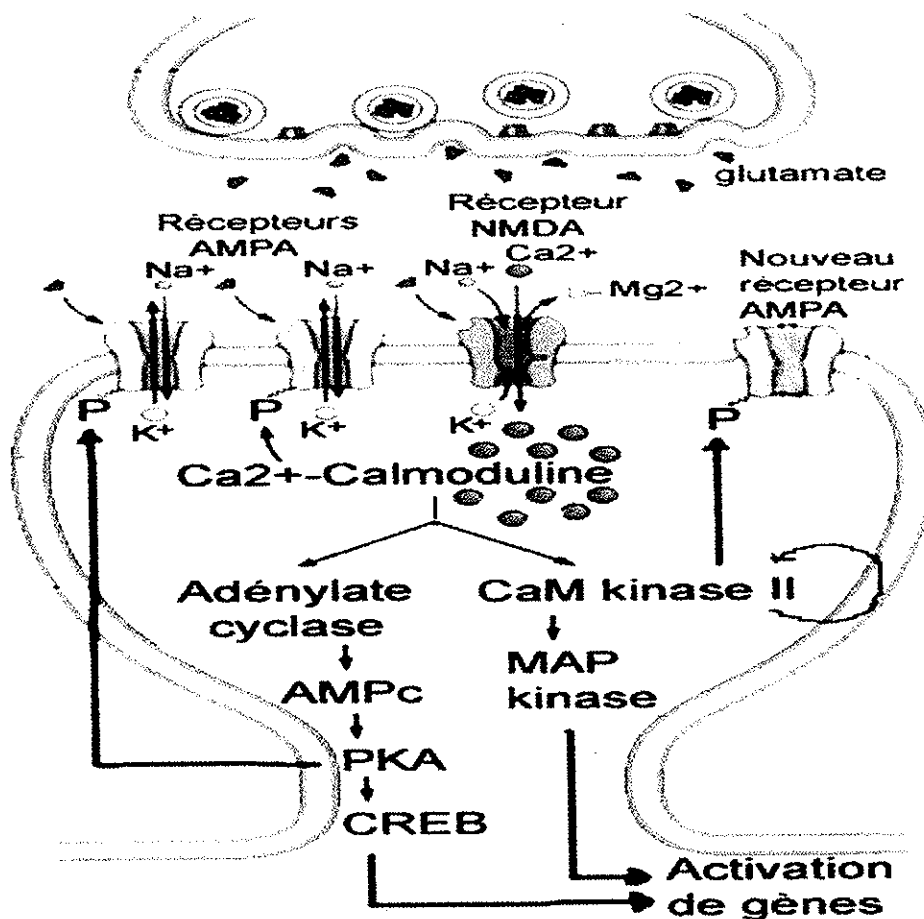
### 1. Potentialisation à long terme :

se traduit par une augmentation importante et durable de la transmission synaptique. Cela pourrait constituer la base des processus mnésiques.

Lors de la potentialisation à long terme, le glutamate libéré se fixe sur le récepteur AMPA, ce qui provoque l'entrée de sodium  $\text{Na}^+$  dans le neurone post-synaptique, puis une dépolarisation locale.

Celle-ci est nécessaire à l'expulsion de l'ion magnésium  $\text{Mg}^{2+}$ , bloquant le canal, et à l'entrée massive des ions calciques. Ces ions sont des messagers intracellulaires capables d'activer un grand nombre d'enzymes, en particulier la calmoduline. Le complexe  $\text{Ca}^{2+}$  - calmoduline entraîne une cascade enzymatique, faisant intervenir la phosphokinase A qui va activer les récepteurs AMPA. Ceux-ci restent ouverts plus longtemps, entraînant une plus grande dépolarisation post-synaptique.

De plus, il y aurait aussi production de nouveaux récepteurs AMPA. Plus le nombre de récepteurs post-synaptique est élevé, plus la puissance de la connexion l'est aussi. Au cours de cette phase d'excitabilité majorée, à la présentation d'une information, la consolidation des contenus d'apprentissage devient possible.



## 2. Excitotoxicité :

Le glutamate est un puissant neurotransmetteur, responsable, en excès, de la mort neuronale.

Une activation trop puissante, ou trop prolongée des récepteurs glutamatergiques aboutit à la neurodégénérescence. La quantité de calcium qui entre dans le neurone semble primordiale pour expliquer ce processus.

## III. PERTURBATION DES AUTRES NEUROTRANSMETTEURS :

Actuellement, les thérapeutiques n'ont exploré que deux types de neurotransmetteurs: l'acétylcholine et le glutamate.

Cependant, lors de la maladie, pratiquement tous les systèmes de neurotransmetteurs semblent perturbés.

NEUROTRANSMETTEURS IMPLIQUÉS	MODIFICATION OBSERVÉE
Neuropeptide Y	Diminution dans le cortex temporal et l'hippocampe
Substance P	Diminution dans le néocortex et l'hippocampe
Corticolibérine (CRF)	Diminution dans le cortex et le noyau caudé
Noradrénaline	Diminution de 30- 40 % dans le cortex et l'hippocampe
Dopamine	Pas d'altération
Gaba	Diminution modeste dans l'hippocampe et le cortex
Sérotonine	Diminution dans les structures corticales et sous corticales

## **C. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES AVANCEES :**

La maladie d'Alzheimer est une maladie complexe dont la cause exacte reste encore inconnue.

Aucune cause n'a été fermement établie, seuls les facteurs de risque sont évoqués.

Les hypothèses étiologiques les plus argumentées sont celles impliquant les deux lésions caractéristiques de la maladie (plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires).

D'autres hypothèses étiologiques ont vu le jour plus récemment.

### **I. HYPOTHESES MAJORITAIREMENT RECONNUES : HYPOTHESES LESIONNELLES :**

La présence des deux lésions caractéristiques ont engendré deux grandes écoles : les tauistes, pour qui la maladie peut être définie comme une tauopathie et les  $\beta$ APPistes qui considèrent la cascade amyloïde comme le mécanisme responsable de l'apparition de la maladie.

#### **1. Intervention du peptide $A\beta$ : <sup>(50)</sup>**

La maladie d'Alzheimer peut s'expliquer de deux façons différentes, impliquant à chaque fois le précurseur de la protéine amyloïde.

Il pourrait y avoir un gain de fonction toxique du peptide  $A\beta$  et /ou une perte des fonctions neuroprotectrices de certains fragments du précurseur de la protéine amyloïde.

Le peptide  $A\beta$ , agrégé dans les plaques séniles, induirait une série de déséquilibres. Il entraîne une dépolarisation et une perméabilisation des membranes, débouchant sur la mort cellulaire. Il provoquerait une entrée massive de calcium dans les neurones, augmenterait la toxicité des aminoacides excitateurs comme le glutamate, augmenterait la production de radicaux libres, induirait la perte synaptique et dendritique.

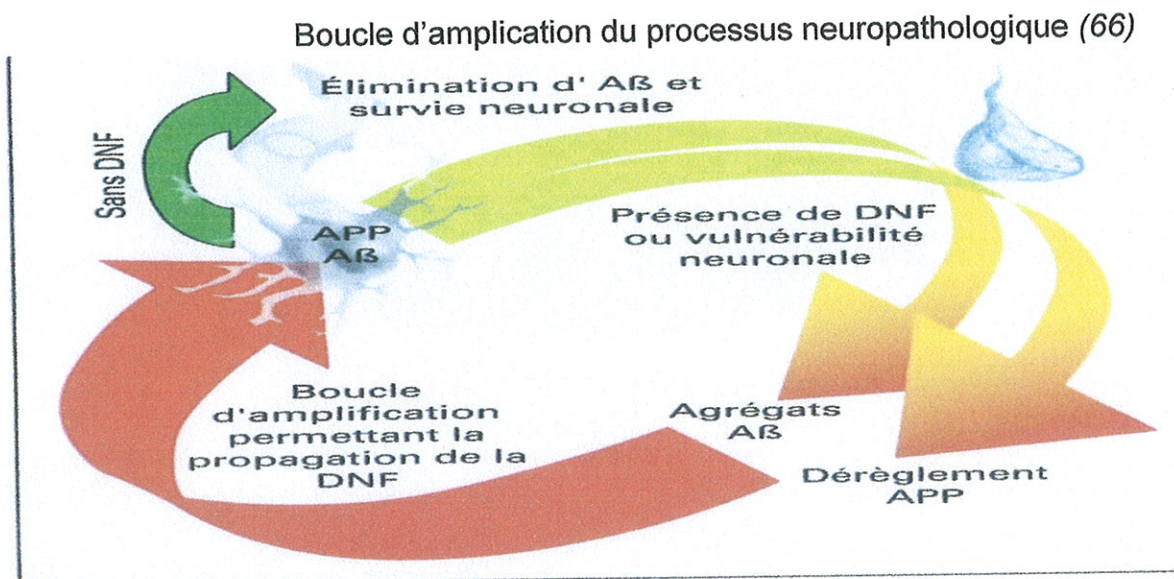
Le précurseur du peptide  $A\beta$ , pourrait intervenir dans la maladie en perdant ses fonctions neuroprotectrices. Le fragment sAPP $\alpha$  a des fonctions neuroprotectrices, le fragment intracellulaire AICD serait un facteur de transcription pour l'activation de gènes impliqués dans l'élimination du peptide  $A\beta$ . Dans la maladie, les deux fragments semblent avoir disparu.

## 2. Interaction $\beta$ amyloïde-protéine tau : (48, 66)

La pathologie tau n'est pas suffisante pour expliquer l'apparition de la maladie. Les dégénérescences neurofibrillaires sont observées, au cours du vieillissement cérébral. Certains auteurs indiquent qu'il est possible d'observer des dégénérescences neurofibrillaires, sans dépôt amyloïde, dès l'âge de 50 ans et qu'elles seraient présentes systématiquement dès l'âge de 75 ans. Les dégénérescences neurofibrillaires sont présentes avant l'apparition des dépôts amyloïdes.

Il a, aussi, été montré que le peptide  $A\beta$  est un catabolite normal de la maturation physiologique du précurseur de la protéine amyloïde. Son agrégation, sa neurotoxicité accrue ne suffisent pas à expliquer les signes cliniques de la maladie. Il ne peut agir sans vulnérabilité neuronale. Sans dégénérescence neurofibrillaire, le peptide  $A\beta$  est éliminé et les actions néfastes de ce dernier peuvent être compensées par des neurones encore fonctionnels.

Fort de ces observations, une hypothèse a été émise : alors que les dégénérescences neurofibrillaires sont détectées de façon précoce, il existerait déjà des anomalies dans le métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde (APP). La pathologie tau serait stimulée par le dysfonctionnement de l'APP ; l'interaction conduisant alors à la progression hiérarchisée des dégénérescences neurofibrillaires et à la mort neuronale.



Compte tenu de ces différentes données, une partie du processus neuropathologique peut s'expliquer comme suit.

Le clivage accru du précurseur de la protéine amyloïde, par la  $\beta$  et  $\gamma$  sécrétase, au détriment de l' $\alpha$  sécrétase, augmente la production du fragment  $A\beta$ . Celui-ci s'accumule dans le milieu extracellulaire puis s'agrège en amas diffus puis en plaque amyloïde. Ces dépôts d' $A\beta$  provoqueraient la libération de caspases, protéines impliquées dans l'apoptose. Ces protéines induisent une forme de protéine tau tronquée, plus sensible à l'hyperphosphorylation et à l'agrégation. La protéine tau

acquiert alors des propriétés de neurotoxicité. Cela aboutit à un dysfonctionnement du transport axonal, dendritique et à la mort cellulaire.

Les dégénérescences neurofibrillaires se répandent de proche en proche, en suivant les connexions neuronales. Ceci explique le chemin hiérarchisé qu'elles empruntent et l'évolution des signes cliniques.

Cette nouvelle théorie de synergie entre la protéine tau et le peptide  $\beta$  amyloïde est étayée par différentes études. Des souris doublement transgéniques (mutation du gène tau et du précurseur de la protéine amyloïde, APP) présentent une dégénérescence beaucoup plus importante, ce qui suggère bien que le peptide amyloïde potentialise les processus pathologiques.

## II. AUTRES HYPOTHESES AVANCEES

### 1. Hypothèse génétique : (21, 114)

Nous distinguons deux formes de maladie d'Alzheimer :

- une forme familiale, précoce ou tardive, trouvée uniquement dans 10 % des cas,
- une autre, sporadique, très fréquente (90% des cas) et essentiellement à début tardif.

La forme familiale, héréditaire, présente chez 0,1% des cas, se caractérise par :

- une apparition précoce, avant 60 ans, voire très précoce (avant 40 ans),
- des mutations génétiques,
- une transmission de type mendélien. La transmission se fait sur le mode autosomique dominant.

A l'heure actuelle, nous connaissons 3 gènes dont les mutations sont responsables de cette forme. Les mutations sont à pénétrance complète : les porteurs développeront forcément la maladie.

Il s'agit des gènes codant pour :

- le précurseur de la protéine amyloïde (sur le chromosome 21),
- la préséniline-1 (sur le chromosome 14),
- la préséniline-2 (sur le chromosome 1).

Les mutations de ces derniers aboutissent à une augmentation de la production du peptide  $A\beta_{1-42}$ , neurotoxique, par rapport au peptide  $A\beta_{1-40}$ , physiologique.

Cependant, des cas familiaux monogéniques restent inexplicables, ce qui fait supposer l'existence et l'implication d'autres gènes.

La forme non familiale, dite sporadique, est la forme la plus commune, chez les personnes âgées.

Elle serait, avec les formes familiales tardives, sous l'influence d'un facteur de susceptibilité : l'allèle epsilon 4 ( $\epsilon 4$ ) du gène de l'apolipoprotéine E. Ce gène est situé

sur le chromosome 19 et possède 3 allèles  $\epsilon$  2,  $\epsilon$  3 et  $\epsilon$  4 conférant différents niveaux de risque pour la maladie.

Le premier n'existe que chez 2 à 8 % de la population, le deuxième chez 70 à 80 % et  $\epsilon$ 4 chez 10 à 20 %.

Ces gènes codent pour 3 isoformes de l'apolipoprotéine, isoformes E2, E3 et E4, qui sont des transporteurs des lipides sanguins.

L'apolipoprotéine E4 conduirait à l'accumulation de peptide  $A\beta$  dans le tissu cérébral. Le rôle de cette molécule est encore mal connu.

Il est possible que l'apolipoprotéine soit impliquée dans la cascade amyloïdogène. Cette protéine exercerait un rôle de molécule chaperonne. Elle assurerait, après l'avoir fixé, le passage de l'état soluble à l'état insoluble du peptide amyloïde.

Toutefois, la présence de l'allèle n'est ni nécessaire ni suffisante pour provoquer la pathologie.

D'autres gènes sont suspectés :

- gène du récepteur des VLDL, sur le chromosome 9,
- gène de l'enzyme de dégradation de l'insuline, sur le chromosome 10,
- gène de  $\alpha$  2 macroglobuline (A2M) et gène du LDL receptor related proteine 1 (LRP-1), sur le chromosome 12, impliqués dans la dégradation du peptide  $A\beta$ .

Récemment, des chercheurs ont identifié un gène qu'ils ont nommé Calcium Homeostasis Modulator 1 (CALHM 1). Le produit de ce gène fonctionne comme un canal ionique, perméable au calcium. Il pourrait constituer un nouveau facteur de susceptibilité génétique de la maladie d'Alzheimer.

Bien que de nombreuses voies de recherche soient en cours, seules les mutations sur les gènes codant pour le précurseur de la protéine amyloïde, des présénilines 1 et 2 sont pour l'instant reconnues. La découverte de nouveaux gènes apportent un espoir de nouvelles stratégies de diagnostic et par la suite, d'une prise en charge.

Cependant, pour la majorité des patients, la survenue et l'évolution de la maladie s'expliqueraient par le caractère plurifactoriel, qui associe une ou des mutations génétiques à d'autres facteurs environnementaux.

## 2. Hypothèse inflammatoire :

La présence de protéines du complément, de cytokines inflammatoires (en particulier l'interleukine  $1\beta$ ) et de cellules gliales activées autour des plaques séniles, indiquent que la maladie est accompagnée de réaction inflammatoire.

Celle-ci pourrait être activée par l'accumulation des peptides amyloïdes. Les plaques séniles produisent des effets chémoattracteurs et activateurs sur les monocytes et les astrocytes, qui libèrent des cytokines et initient une cascade inflammatoire.



Ces observations laissent supposer que l'inflammation est, au minimum, un cofacteur du processus dégénératif.

### 3. Hypothèse oxydative :

Le stress oxydatif, évènement délétère, accélère le vieillissement cellulaire. Cependant, peu d'études ont tenté de mesurer ce stress chez les patients Alzheimer.

Toutefois, il a été noté une production d'espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS) et un processus de glycation. Ceci sous-entend que le stress oxydatif pourrait être un autre cofacteur de la maladie.

Ces espèces réactives de l'oxygène modifient le flux ionique intracellulaire et génèrent des dommages cellulaires importants.

L'hypothèse la plus fréquemment avancée serait que ces espèces réactives de l'oxygène, générées par une peroxydation lipidique membranaire, engagent certaines molécules de précurseur de la protéine amyloïde dans la voie amyloïdogène, générant le peptide A $\beta$  qui induit à son tour la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Ces molécules sont très toxiques, elles attaquent les membranes neuronales.

Ce sont des radicaux libres. Cherchant à se coupler, ces molécules vont « arracher » des atomes d'hydrogène à la membrane, la rendant très fragile. Des substances comme le calcium, les radicaux libres, peuvent alors passer dans le milieu intracellulaire et entraîner des cascades d'évènements délétères pour la cellule (mutation au niveau de l'ADN, production de nouvelles molécules d'espèces réactives de l'oxygène, apoptose...).

Ainsi, les agents anti- oxydants devraient avoir un effet bénéfique sur la maladie.

Actuellement, aucune de ces différentes hypothèses n'explique la survenue de la maladie. Les différents éléments incriminés semblent s'imbriquer.

Quelles sont véritablement les causes et les conséquences du processus neurodégénératif ?

Pour traiter une pathologie, il est très utile de connaître sa physiopathologie. Dans la maladie d'Alzheimer, les traitements sont uniquement symptomatiques.

## TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

### **A. LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER :** (107, 114)

Bien que les connaissances sur la maladie d'Alzheimer aient beaucoup évolué, aujourd'hui, il n'existe aucun traitement curatif.

Les thérapeutiques, avec autorisation de mise sur le marché, se limitent à deux classes.

La première vise à réduire le déficit en acétylcholine constaté dans le cerveau des patients : ce sont les anticholinestérasiques.

La seconde, constituée par une seule molécule, appartient à la classe des antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et agit en réduisant les effets neurotoxiques dû à l'excès du glutamate.

Ces sont des médicaments à visée uniquement symptomatique.

Ils contribuent à améliorer les symptômes et à diminuer la progression des déficits. Les troubles non cognitifs, quant à eux, relèvent essentiellement de la prescription de psychotropes.

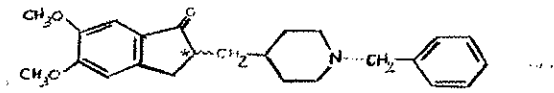
#### **I. LE TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS** (17, 31, 32, 35, 45, 79, 114, 117)

##### **1. Les anticholinestérasiques :** (124)

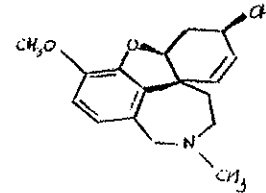
La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une déplétion en neurotransmetteurs. Le système de neurotransmission cholinergique, présente au niveau des jonctions neuromusculaires mais aussi dans les zones du cortex en charge des fonctions cognitives, est très précocement et fortement perturbé.

L'acétylcholine est donc devenue une cible thérapeutique. Les molécules utilisées sont au nombre de trois :

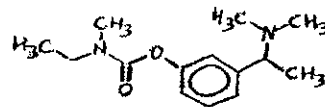
- le donépézil : ARICEPT®
- la rivastigmine : EXELON®
- la galantamine : REMINYL®



Chlorhydrate de donépézil



Bromhydrate de galantamine



Hydrogénotartrate de rivastigmine

### 1-1. Le mécanisme d'action : <sup>(105)</sup>

Ces trois spécialités ont un mode d'action commun : elles inhibent l'acétylcholine estérase.

Elles augmentent ainsi la concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique ainsi que sa capacité à stimuler les récepteurs nicotiques et muscariniques.

#### 1-1-1. Spécificité des molécules :

Il existe, en fait, deux grands types de cholinestérase : l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase.

La première prédomine au niveau central alors que la seconde a une action principalement périphérique, responsable des effets secondaires, cholinergiques périphériques des médicaments.

La rivastigmine inhibe les 2 cholinestérases. Le donépézil et la galantamine sont des inhibiteurs spécifiques de l'acétylcholinestérase. Cela explique leur sélectivité d'action au niveau cérébral et la plus faible survenue d'effets secondaires d'ordre cholinergique.

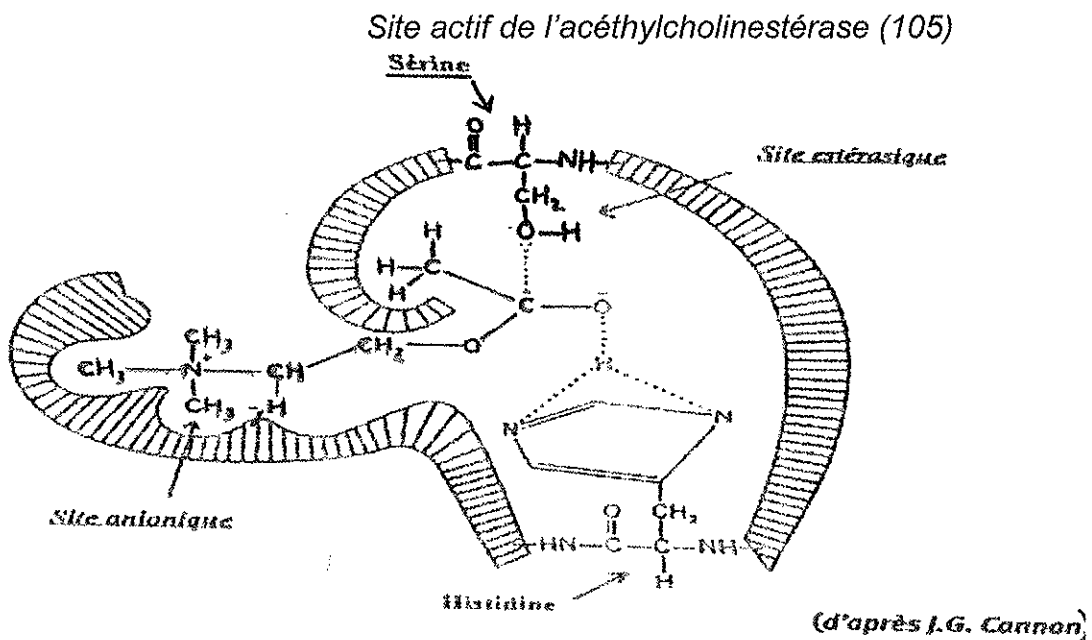
### 1-1-2. Fonctionnement de l'enzyme :

L'acétylcholinestérase est située à proximité des récepteurs à l'acétylcholine de telle sorte qu'elle peut happer les molécules de neurotransmetteurs au fur et à mesure qu'ils quittent leur récepteur.

Elle est constituée de quatre sous unités protéiques, avec chacune un site actif. Ce dernier présente 2 pôles de liaison au substrat :

- un pôle anionique. A ce niveau peut s'établir une liaison ionique avec un groupement ammonium quaternaire (de l'acétylcholine ou des médicaments) et la fonction carboxylate d'un aspartate ou d'un glutamate de l'enzyme.
- un site estérasique constitué par la fonction alcool d'une sérine.

De plus, dans cette poche, l'histidine catalyse l'hydrolyse de l'acétylcholine.



### 1-1-3. Activité de médicaments

#### a. Type de liaison :

Les trois médicaments empêchent l'hydrolyse de l'acétylcholine. Cette inhibition peut être réversible ou irréversible.

Le donépézil (ARICEPT®) et la galantamine (REMINYL®) appartient à la première catégorie. Le groupement aminé, une fois protoné, réagit avec le site anionique tandis que la partie aromatique de chaque molécule interagit avec des résidus tryptophanes de l'enzyme. La liaison formée est relativement fragile de telle sorte que l'enzyme retrouve rapidement son activité.

La rivastigmine (EXELON®) agit , par une liaison covalente, avec l'enzyme formant ainsi un complexe qui entraîne l'inactivation transitoire de l'enzyme. Elle se fixe sur le site estérasique par son groupement carbamate.

Peu de temps après, s'effectue un clivage qui aboutit à la formation d'un dérivé décarbamylé phénolique inactif alors que le résidu carbamate reste fixé à l'enzyme et continue ainsi à l'inhiber. On parle alors d'inhibiteur pseudo-réversible.

#### b. Mode d'action spécifique de la galantamine :

Le REMINYL® est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. C'est aussi un modulateur allostérique des récepteurs nicotiniques. Il se lie aux récepteurs nicotiniques présynaptiques en utilisant un site de liaison différent de celui occupé par l'acétylcholine.

Lorsque la galantamine et l'acétylcholine se fixent simultanément sur leurs sites de liaisons respectifs, le récepteur nicotinique présynaptique devient plus sensible à l'acétylcholine, ce qui en augmente la libération.

Ce phénomène est possible même si les concentrations en acétylcholine sont faibles, comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

De plus, les récepteurs sensibles à ce phénomène se trouvent non seulement sur les neurones cholinergiques mais aussi sur d'autres voies, ce qui explique la libération d'autres neurotransmetteurs, impliqués dans les processus cognitifs.

### 1-2. Les trois anticholinestérasés en pratique

#### 1-2-1. Indication :

Ces médicaments sont indiqués dans les formes légères (MMSE > 20) à modérément sévères (10 < MMSE < 20) de la maladie.

Ces médicaments nécessitent que les neurones présynaptiques soient encore suffisamment fonctionnels pour synthétiser l'acétylcholine.

### 1-2-2. Posologie :

Les posologies sont toujours d'instauration progressive, généralement sur un mois afin de trouver la dose offrant un rapport efficacité/tolérance satisfaisant.

	ARICEPT®	EXELON®	REMINYL®
DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine
PRÉSENTATION GALÉNIQUE (EN OFFICINE)	-Comprimés pelliculés et orodispersibles à 5 mg et 10 mg	-Gélules dosées à 1,5 mg 3 mg 4,5 mg 6 mg  -Solution buvable: 2mg/ml  -Patches: 4,6 mg/24h 9,5 mg/24h	-Gélules LP 8 mg 16 mg 24 mg  -Comprimés pelliculés à 4 mg 8 mg 12 mg  -Solution buvable: 4mg/ml
POSOLOGIE INITIALE	5 mg/j avant le coucher	1,5 mg 2 fois/j matin et soir pendant un repas	4mg 2 fois/j au petit déjeuner et dîner  forme LP= 1fois/j le matin
DOSE D'ENTRETIEN	10 mg	6 à 12 mg	16 à 24 mg

Pour la première fois, en septembre 2007, un patch recevait une homologation mondiale pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cette forme galénique permet d'améliorer l'observance, de diminuer les effets secondaires et permet une administration plus aisée pour les aidants.

Il doit être appliqué une fois par jour sur une peau saine, propre, sèche, sans pilosité, sur le haut ou le bas du dos, du bras ou de la poitrine.

La dose initiale est de 4,6 mg par jour. Elle pourra être augmentée à 9,5 mg, dose efficace recommandée.

Il est possible de passer de la forme gélule ou solution buvable au patch de la façon suivante :

Patients traités par Exelon® (gélules ou solution buvable) à la dose de :	Passage au patch dosé à :
3 mg/j	4,6 mg/24h
6 mg/j	4,6 mg/24h
9 mg/j	9,5 mg/24h
12 mg/j	9,5 mg/24h

#### 1-2-3. Effets secondaires :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales),
- crampes musculaires,
- fatigue,
- insomnie,
- céphalées,
- sensation vertigineuse,
- agitation, confusion ...

Ces effets, souvent modérés et transitoires, se manifestent en début de traitement ou lors de l'augmentation de posologie. La prescription d'antiémétique, de ralentisseur du transit et une adaptation de posologie permettra d'y remédier.

1-2-4. Contre-indications, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi :

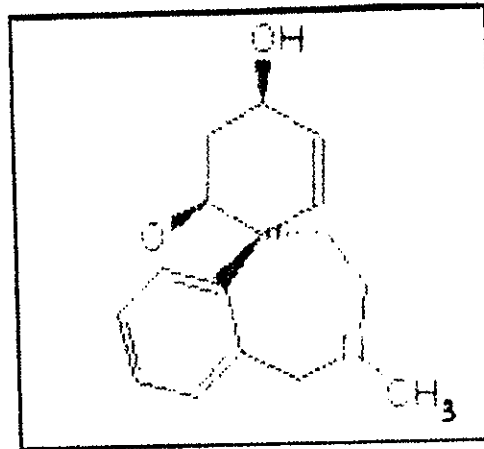
	ARICEPT®	EXELON®	REMINYL®
CONTRE-INDICATIONS	-Hypersensibilité  -Grossesse et allaitement	-Hypersensibilité  -Grossesse et allaitement  -Insuffisance hépatique sévère	-Hypersensibilité -Grossesse et allaitement  -Insuffisance hépatique sévère  -Insuffisance rénale
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :	-Inhibiteur enzymatique  -Inducteur enzymatique  -Autres cholinomimétiques	-Autres cholinomimétiques	-Inhibiteur enzymatique  -Autres cholinomimétiques
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI EN CAS :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Anesthésie</u> : risque d'exacerbation de la relaxation musculaire.</li> <li>- <u>Troubles cardiovasculaires</u> : risque d'effets vagotoniques (attention avec les <math>\beta</math> bloquants, amiodarone, digoxine ...). Un électrocardiogramme est recommandé chez les patients ayant des antécédents cardiaques.</li> <li>- <u>Troubles gastro-intestinaux</u> : augmentation de la sécrétion gastrique, risque de survenue d'ulcère gastro-duodéal chez les sujets prédisposés.</li> <li>- <u>Troubles neurologiques</u> : risque d'exacerbation des troubles extrapyramidaux et risque de convulsion.</li> <li>- <u>Troubles bronchopulmonaires et génito-urinaires</u> : effets cholinomimétiques pouvant aggraver des troubles déjà existants (asthme, opération de la vessie...)</li> </ul>		

Les précautions d'emploi sont dues à la répartition hétérogène des récepteurs nicotiniques et muscariniques de l'acétylcholine.



2. Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate : EBIXA® : (15, 73, 124)

L'autre médicament utilisé pour améliorer les symptômes cognitifs de la pathologie est la mémantine commercialisée sous le nom d'EBIXA®.



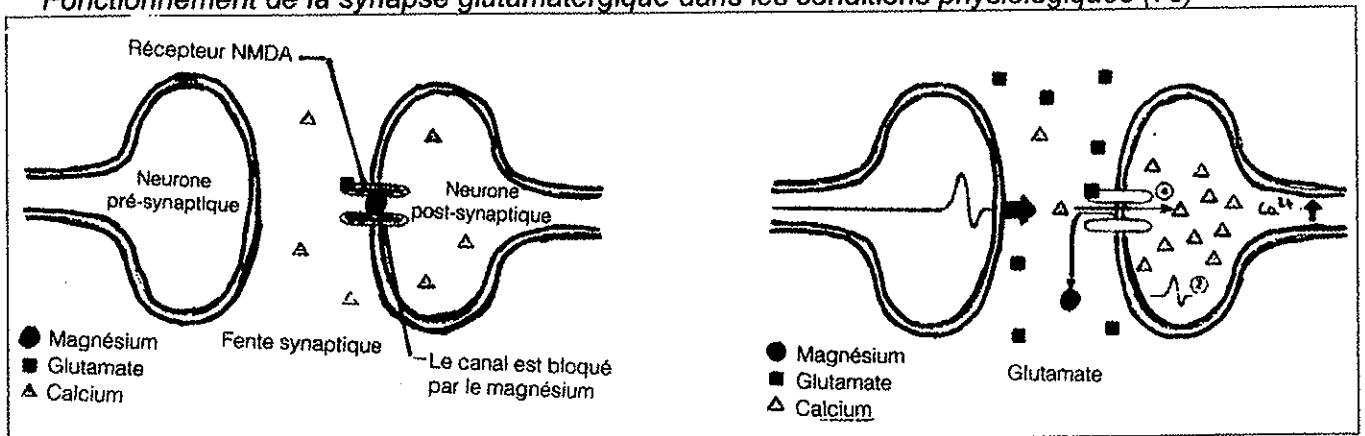
2-1. Mécanisme d'action :

C'est un antagoniste non compétitif d'affinité modérée pour les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qu'elle bloque en cas de libération pathologique de glutamate.

Le récepteur NMDA est un récepteur ionique voltage dépendant. Il est bloqué par un ion magnésium.

Dans les conditions physiologiques, lorsque le glutamate est libéré, il y a dépolarisation de la membrane post-synaptique, déplacement de l'ion magnésium. Le calcium peut alors entrer dans le neurone post-synaptique et provoquer une cascade de signaux qui facilite la mémorisation et l'apprentissage.

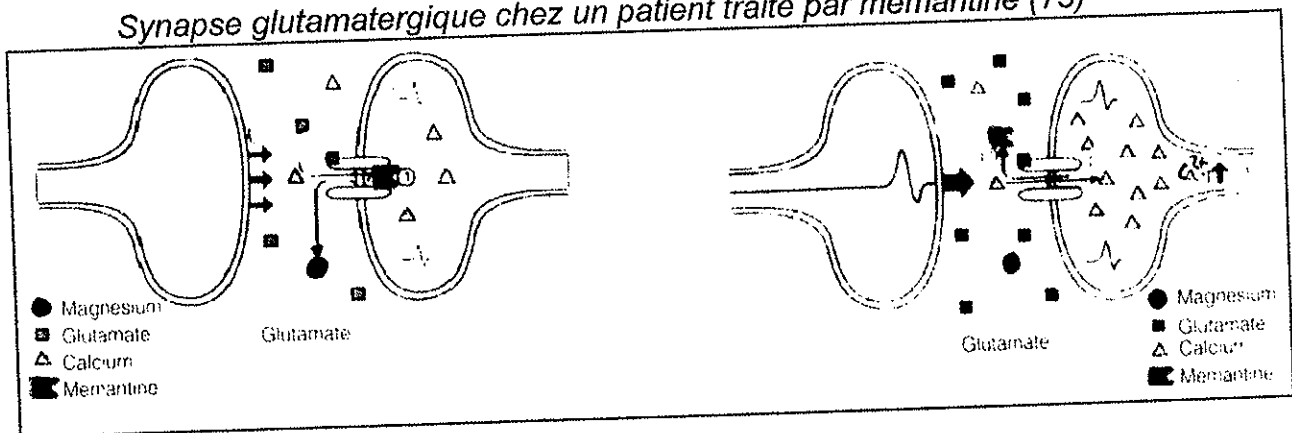
Fonctionnement de la synapse glutamatergique dans les conditions physiologiques (73)



Dans la maladie, il y a hyperstimulation continue des récepteurs NMDA due à une concentration en glutamate élevée et persistante. Ceci aboutit à une entrée massive de calcium dans le neurone post-synaptique, conduisant au processus de neurodégénérescence.

La mémantine peut se substituer au magnésium endogène, bloquant ainsi le canal. Les concentrations d'ions calcium post-synaptiques restent donc faibles. Cette molécule a une cinétique de blocage/déblockage rapide. Par ce phénomène, elle assure une neuroprotection et permet aussi d'améliorer les capacités d'apprentissage.

*Synapse glutamatergique chez un patient traité par mémantine (73)*



## 2-2. Indication :

C'est le seul médicament indiqué pour le traitement des formes modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer, quand le score est compris entre 3 et 19.

## 2-3. Différentes formes galéniques et posologie :

La mémantine est disponible en officine sous forme de comprimés pelliculés à 10 mg et de solution buvable à 10 mg/g.

Comme pour les précédentes molécules, la posologie est d'instauration progressive sur 4 semaines. Pour réduire les effets secondaires, la dose de 20 mg est atteinte par palier hebdomadaire de 5 mg.

La dose d'entretien est de 20 mg par jour. Récemment, la Commission Européenne a donné son approbation pour de nouvelles modalités d'administration de la spécialité. Elle peut être désormais prescrite en une prise par jour (2 comprimés à 10 mg ou 40 gouttes de solution buvable) à heure fixe, pendant ou en dehors des repas.

## 2-4. Effets secondaires :

Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- les sensations vertigineuses,
- les hallucinations,
- la confusion,
- les céphalées,
- la constipation,
- la somnolence,
- l'hypertension ...

## 2-5. Contre-indications, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi :

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à la mémantine.

Il existe un risque d'élévation des taux plasmatiques de mémantine en cas d'association à :

- la cimétidine (TAGAMET®, STOMEDINE®),
- la ranitidine (AZANTAC®, RANIPLEX®),
- la quinine (HEXAQUINE®),
- la quinidine (QUINIMAX®),
- la nicotine.

Le taux plasmatique de l'hydrochlorothiazide est, au contraire, diminué lors d'une association avec la mémantine.

Un risque de psychose pharmacotoxique existe, par agoniste pharmacologique, avec les médicaments inhibiteurs du MNDA (amantadine, kétamine, dextromorphan).

Les effets de la L- dopa, des anticholinergiques et des agonistes dopaminergiques peuvent être augmentés tandis que celui des barbituriques et des neuroleptiques est diminué.

Des précautions d'emploi doivent être prises en cas :

- d'antécédents d'épilepsie ou de convulsion,
- d'insuffisance cardiaque congestive, hypertension non contrôlée, ou d'infarctus du myocarde.

## 3. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique : <sup>(31,78)</sup>

Quels que soient l'âge et le stade de la maladie auxquels est porté le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, un traitement spécifique doit être instauré.

La prescription initiale est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, psychiatrie, gériatrie ou médecins généralistes titulaires de la capacité en gériatrie.

Ces médicaments nécessitent un suivi particulier, avec une supervision annuelle par le médecin initiateur du traitement.

Le prescripteur choisira :

- au stade léger (MMSE > 20), un anticholinestérasique,
- au stade modéré (10 < MMSE < 20), un anticholinestérasique ou un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate,
- au stade sévère (MMSE < 10), un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate.

Il n'existe pas de critère de choix permettant de préconiser l'un ou l'autre des anticholinestérasiques. En cas d'intolérance ou d'impossibilité à atteindre les doses maximales recommandées, il est possible de remplacer un anticholinestérasique par un autre (dans les formes légères à modérément sévères) ou de changer de classe dans les formes modérément sévères à sévères. (*annexe 8*)

Bien que, en l'état actuel des données, la bithérapie (anticholinestérasique et antagonistes des récepteurs NMDA) n'ait pas prouvé sa « supériorité » en terme d'efficacité, elle reste possible.

Les quatre molécules utilisées s'adressent à des patients ayant des performances intellectuelles affaiblies ; c'est pourquoi, il est important de s'assurer qu'une tierce personne pourra surveiller la régularité de la prise médicamenteuse.

Pour le moment, seules les thérapeutiques ayant pour cible les neurotransmetteurs ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Cependant, les bénéfices apportés sur la pathologie sont modestes.

Compte tenu de la gravité de la maladie et du peu de molécule spécifique de la maladie, la Haute Autorité de Santé considère le service médical rendu comme important mais seulement de « mineur » l'amélioration du service médical rendu.

Elles amélioreraient ou stabiliseraient les performances cognitives, ralentiraient la détérioration des activités quotidiennes.

Ils présenteraient aussi une certaine efficacité, faible, sur les troubles associés du comportement (apathie, hallucination, ...)

De plus, elles retarderaient l'entrée en institution.

## II. TRAITEMENTS DES TROUBLES

### PSYCHOCOMPORTEMENTAUX : (72, 78, 86, 87, 103, 109, 112, 114)

Les traitements psychocomportementaux (agitation, déambulation, agressivité, délire ...) sont ressentis douloureusement par la famille.

Cependant, la réponse à ces troubles n'est pas systématiquement médicamenteuse. Il est nécessaire de rechercher leur origine pour apporter, si possible, une réponse adaptée, par exemple une modification de l'environnement, du

comportement des aidants ... Si ces mesures ne sont pas suffisantes, l'administration de médicaments peut alors être envisagée.

## 1. Traitement de la dépression et des troubles affectifs

### 1-1. Dépression :

Lorsqu'un épisode dépressif est suspecté, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine doivent être privilégiés, en raison de leur bonne tolérance et d'une maniabilité intéressante.

Par contre, les antidépresseurs avec des effets anticholinergiques marqués (tricycliques) sont à éviter. Ils peuvent accentuer les troubles mnésiques et favoriser les états confusionnels.

Ces prescriptions sont secondaires au traitement spécifique de la maladie, donc la fluoxétine et la paroxétine sont à éviter compte tenu de leur effet inhibiteur des anticholinestérasiques.

### 1-2. Anxiété :

Pour soulager l'anxiété, les benzodiazépines seront prescrites à faible dose. Le médecin choisira une molécule à demi-vie courte (BROMAZEPAM®, SERESTA®) sur une durée aussi brève que possible afin d'éviter les effets secondaires (sédation, amnésie, confusion mentale, risque de chute ...)

En cas d'anxiété chronique, la Haute Autorité de Santé recommande l'utilisation d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Sans que les études aient montré de véritable action sur ces troubles, la buspirone (BUSPAR®) et le méprobamate (EQUANIL®) sont souvent employés.

## 2. Traitement des troubles psychotiques :

Les neuroleptiques seront prescrits aux patients en cas d'hallucinations, de délires, importants, gênants et angoissants.

Ces thérapeutiques présentent de nombreux effets secondaires (syndrome extrapyramidal, trouble de la marche et dyskinésie, dégradation des fonctions cognitives ...). Par conséquent, ils sont à administrer avec précaution.

Si l'état clinique du malade le nécessite, les antipsychotiques de dernière génération, moins pourvoyeurs d'effets secondaires devront être privilégiés. Deux d'entre eux, l'olanzapine (ZYPREXA®) et la rispéridone (RISPERDAL®) seront prescrits.

L'HALDOL®, neuroleptique de première génération, malgré tous ses effets secondaires, a montré une réduction de l'agressivité.

### 3. Traitement des troubles du comportement :

L'agitation, la déambulation, les fugues sont souvent le fruit d'une réaction anxieuse. Ils nécessitent de comprendre et de rassurer le patient.

Si besoin, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seront indiqués dans les comportements d'agitation, de désinhibition, d'irritabilité.

Parmi les neuroleptiques, le tiapride (TRIAPRIDAL®) avec moins d'effet secondaire moteur, peut être une alternative.

Certains auteurs préconisent l'utilisation de thymorégulateurs, comme la carbamazépine (TEGRETOL®) et du valproate de sodium (DEPAKINE®) mais leurs effets restent discutés. De plus, ils sont pourvoyeurs de nombreux effets secondaires et présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, ce qui rend leur utilisation délicate.

Enfin, la trazodone, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et agoniste des récepteurs 5 HT<sub>2</sub>, est recommandée dans les troubles du comportement mais n'est pratiquement pas utilisée car délivrée qu'à titre exceptionnel par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, selon la procédure des autorisations temporaires d'utilisation.

Traitement pharmacologique des troubles psychologiques et du comportement de la maladie d'Alzheimer, d'après F. Lebert. [31]

Classes pharmacologiques	Indications	Posologie recommandée
<b>Agents sérotoninergiques</b>	Dépressions, anxiété, impulsivité, agitation, hostilité, irritabilité	
<i>Antidépresseurs</i>		
- Fluoxétine	+ idées délirantes	20-40 mg j <sup>-1</sup>
- Fluoxamine	+ instabilité psychomotrice	50-150 mg j <sup>-1</sup>
- Citalopram		10-30 mg j <sup>-1</sup>
- Sertraline		20-50 mg j <sup>-1</sup>
- Trazodone		75-300 mg j <sup>-1</sup>
<i>Anxiolytiques :</i> buspirone	Anxiété, agressivité, délire	15-60 mg j <sup>-1</sup>
<b>Thymorégulateurs</b>	Agitation, hostilité, impulsivité	
- Carbamazépine		100 mg j <sup>-1</sup> (taux sanguin = 8 à 12 ng ml <sup>-1</sup> )
- Valproate		125 mg j <sup>-1</sup> (taux sanguin = 50-60 ng l <sup>-1</sup> )
<b>Antipsychotiques atypiques</b>	Hallucinations, délires	
- Risperidone		
- Olanzapine	+ agressivité	0,5 à 4,5 mg j <sup>-1</sup>
Éviter les NLP classiques		5 mg j <sup>-1</sup>

#### 4. Traitement des troubles du sommeil :

La prescription d'hypnotiques peut devenir nécessaire lors de l'apparition de troubles du sommeil.

Les patients seront alors traités, en plus du respect de certaines règles d'hygiène de vie (éviter les longues siestes, supprimer le café, se coucher à heure fixe), par de petites doses d'hypnotiques à durée d'action courte (ZOLPIDEM®, ZOPICLONE®).

## **B. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :** (6, 50, 57, 79, 114, 116)

Les progrès réalisés dans la compréhension des processus conduisant à la maladie d'Alzheimer permettent d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques. Les médicaments futurs cherchent principalement à agir sur le mécanisme aboutissant à la formation des lésions cérébrales (amyloïdogénèse, phosphorylation anormale de protéine tau ...)

## I. INTERVENTION SUR LES DESORDRES METABOLIQUES <sup>(63, 71)</sup>

### 1. Action sur la cascade amyloïde :

La cascade amyloïde est le principal mécanisme incriminé dans la pathogénèse de la maladie. Il semble donc intéressant d'en faire une cible thérapeutique.

L'objectif des médicaments est donc de tenter d'influencer :

- la production,
- l'agrégation,
- le dépôt et la clairance du peptide A $\beta$ .

Pour cela, trois types de traitements sont envisagés :

- les modulateurs des sécrétases,
- l'immunothérapie,
- les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde.

#### 1-1. Modulateurs des sécrétases :

La formation du peptide A $\beta$ , principal constituant des plaques séniles, est sous l'influence de trois enzymes :

- les sécrétases  $\beta$  et  $\gamma$  qui libèrent le peptide A $\beta$  à partir du précurseur de la protéine amyloïde,
- la sécrétase  $\alpha$ , régissant la voie non amyloïdogène.

Donc, pour réduire la synthèse de ce peptide, il faut agir :

- en inhibant les sécrétases  $\beta$  et  $\gamma$ ,
- ou en stimulant l' $\alpha$  sécrétase.

#### *1-1-1. Les inhibiteurs des $\beta$ et $\gamma$ sécrétases :*

L'activité enzymatique de la  $\gamma$  sécrétase est portée par un complexe protéique aux multiples substrats. La molécule à développer doit donc inhiber sélectivement le clivage du précurseur de la protéine amyloïde, sans affecter d'autres fonctions importantes (régulation de la transcription de gènes lors du développement, par exemple ...)

Un inhibiteur (LY 450 139) a récemment été testé en phase I et semble bien toléré.

Des inhibiteurs de la  $\beta$  sécrétase (ARN antisens, anticorps spécifiques) sont également à l'étude.



### 1-1-2. Activateur de l' $\alpha$ sécrétase :

L' $\alpha$  sécrétase coupe le précurseur de la protéine amyloïde au niveau de la séquence A $\beta$  et diminue ainsi sa production.

La bryostatine 1, activateur de la protéine kinase C, est à l'étude. Elle a montré une stimulation importante de  $\alpha$  sécrétase dans les fibroblastes des patients Alzheimer et a réduit la concentration de A $\beta$  1-42 dans le cerveau de souris double transgéniques APP-PS1.

### 1-2. Immunothérapie : (33, 62, 64, 75, 102)

L'immunothérapie consiste à injecter des antigènes (fragments de peptide A $\beta$ ) afin de diminuer la charge amyloïde en stimulant le système immunitaire (= immunisation active) ou à administrer des anticorps (=immunothérapie passive).

Le premier vaccin (AN1792), constitué de peptides A $\beta$  agrégés et de l'adjuvant QS-21, avait apporté des résultats prometteurs. Malheureusement, la description de cas de méningo-encéphalite, a entraîné l'arrêt des essais cliniques.

Ces effets secondaires graves seraient dus à la stimulation de l'immunité cellulaire (lymphocyte T). C'est pourquoi, d'autres stratégies ont été envisagées (immunothérapie par ADN de protéine amyloïde synthétisé chimiquement, utilisation de fragment A $\beta$  associé à des protéines virales, utilisation d'amyloïde tronqué, ...)

Dans une démarche similaire, différents laboratoires ont mis au point des anticorps (Bapineuzumab, perfusion d'immunoglobulines polyvalentes ...)

Cette approche thérapeutique est porteuse de nombreux espoirs. Un essai est déjà en phase III.

Certains chercheurs prévoient même que des vaccins seront disponibles au cours des cinq prochaines années.

### 1-3. Inhibiteur de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde :

Prévenir la formation d'agrégat d'oligomères puis de protofilaments, potentiellement toxiques, constitue une autre approche thérapeutique.

Les glucosaminoglycanes se lient au peptide A $\beta$  et favorisent son agrégation. L'Alzhemed<sup>TM</sup> (=tramiprosate), glucosaminoglycane mimétique, semble bloquer la polymérisation du peptide A $\beta$  et pouvoir dissocier les plaques.

Cette molécule est une des candidates les plus avancées puisqu'elle est actuellement en phase III.

Les métaux comme le zinc et le cuivre sont susceptibles d'amplifier cette agrégation. C'est pourquoi, l'utilisation de Clioquinol (PBT-1), chélateur Cu/Zn, capable de contrer cet effet, avait abouti à une amélioration cognitive modeste.

Cependant, à cause d'une impureté iodée, l'essai de phase II a été interrompu. Actuellement, une autre molécule dépourvue d'iode (PBT-2) l'a remplacé.

#### 1-4. Agents augmentant la clairance du peptide A $\beta$ :

Il est possible d'éliminer les dépôts de peptide A $\beta$  en stimulant les enzymes (néprilysine, enzyme de dégradation de l'insuline, enzyme de conversion de l'endothéline), qui sont naturellement impliqués dans son catabolisme.

## 2. Action sur la tauopathie:

L'autre anomalie histologique de la maladie d'Alzheimer est la dégénérescence neurofibrillaire, résultant de l'agrégation de filaments pathologiques de protéine tau anormalement phosphorylée.

#### 2-1. Inhibiteurs des kinases et activateurs des phosphatases :

L'hyperphosphorylation de la protéine tau perturbe le bon fonctionnement neuronal. De plus, plusieurs études laissent penser que l'agrégation de cette protéine est responsable de la dégénérescence neuronale.

Le blocage des kinases, l'activation des phosphatases ou la régulation de l'agrégation de ces protéines sont autant de pistes thérapeutiques possibles.

A l'heure actuelle, ce sont les kinases : Glycogène Synthase Kinase 3 bêta (GSK 3 $\beta$ ) et Kinase Dependante des Cyclines 5 (cdk 5) qui suscitent l'intérêt. De même, les phosphatases semblent cruciales dans la régulation des mécanismes de déphosphorylation.

Des interactions entre les protéines tau ont été identifiées et peuvent permettre d'envisager le développement d'agents intercalants.

#### 2-2. Inhibiteur de l'agrégation des protéines tau :

Récemment, des chercheurs britanniques ont annoncé la découverte d'un médicament, nommé Rember (= chlorure de méthylthioninium).

Ce médicament ciblerait les amas de protéine tau. Il serait capable d'empêcher la formation d'oligomère, d'hélices filamenteuses de protéine tau. D'autre part, il pourrait solubiliser ou dissoudre ces formations.

Les malades traités, à dose de 60 mg par jour, ont vu une amélioration de 81% de leur déclin mental.

Cependant, même si ces premiers essais sont très prometteurs, il est nécessaire d'en effectuer à plus grande échelle afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité de ce nouveau traitement.

Rember pourrait être commercialisé à l'horizon 2012.

Parallèlement, les recherches continuent. L'AL-108 en phase II, administré par voie intra-nasale, permettrait d'agir à la fois sur l'agrégation des protéines tau et  $\beta$  amyloïde. Le LMT-X, inhibiteur de seconde génération, a montré de puissants effets sur des animaux transgéniques.

## II. INTERVENTION SUR LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Les travaux épidémiologiques ont laissé penser qu'un certain nombre de substances (œstrogènes, anti-inflammatoires, antioxydants,...) pouvaient entraîner une réduction de l'incidence de la maladie d'Alzheimer.

Malheureusement, la plupart de ces hypothèses n'ont pas été confirmées.

## III. INTERVENTION SUR LES NEURONES : <sup>(49)</sup>

Il a été montré que la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une perte neuronale et d'une altération de l'architecture synaptique.

Cependant, des travaux ont mis en évidence une réserve et une plasticité neuronales qui essaient de compenser l'avancée des processus dégénératifs.

Ces constats laissent entrevoir que des interventions de stimulation de l'activité neuronale ou de régénération neuronale pourraient être tentées, à condition que le patient soit encore à un stade clinique peu évolué.

Le Nerve Growth Factor (NGF), facteur de croissance à propriétés anti-apoptique et stimulatrice de la croissance des neurones cholinergiques, a été administré par voie intra-cérébrale, dans un essai de thérapie génique.

De plus, l'idée de greffe neuronale commence à germer dans l'esprit des chercheurs.

## IV. UN MEDICAMENT PARTICULIER : LE DIMEBON® : <sup>(26, 58, 59)</sup>

Le Dimebon®, antihistaminique utilisé en Russie, s'est révélé d'une étonnante efficacité dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer.

Les patients traités par 20 mg de Dimebon®, trois fois par jour pendant huit semaines, ont vu leur état s'améliorer (amélioration de la cognition, des activités de la vie quotidienne, des symptômes psychiatriques).

Son mode d'action n'est pas encore totalement élucidé.

Il serait capable d'inhiber, de façon faible, la butyrylcholinestérase, de bloquer les récepteurs NMDA du glutamate. Il exercerait surtout une action sur les mécanismes mitochondriaux, indispensables aux processus vitaux des cellules.

Actuellement en phase III, ce médicament mérite une attention particulière mais seulement après avoir fait l'objet d'essais cliniques multicentriques internationaux à long terme.

**CONCLUSION :** (30, 51, 81, 82, 104)

La recherche est en plein essor. De nombreuses pistes thérapeutiques ont été exploitées. Certaines pourraient même aboutir à une autorisation de mise sur le marché très prochainement.

Malgré tout, la prudence est de mise. Beaucoup de stratégies se sont, en effet, révélées décevantes par la suite.

Stade	Stratégie thérapeutique	Mécanisme ciblé
Abandonné	Immunothérapie active : AN-1792	Vaccin anti-A $\beta$ intact
Préclinique	Inhibition/blocage de la $\beta$ - et $\gamma$ -sécrétase Activation de l' $\alpha$ -sécrétase : Bryostatine 1 Inhibiteur de kinases	Réduction de la production de A $\beta$ Activation de la protéine kinase C Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase I	Inhibition/blocage de la $\gamma$ -sécrétase	Réduction de la production de A $\beta$
Phases I, II et III	Immunothérapie passive	Anticorps monoclonal contre A $\beta$
Phases I et II	Immunothérapie active  Inhibiteur de kinases	Vaccin anti-fragments A $\beta$ couplés à un haptène  Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase II	Chélation des métaux lourds : Dérivé Clioquinol	Chélation du cuivre et du zinc pour réduire l'agrégation de A $\beta$
Phase III	Anti-polymérisation : Tramiprosate (Alzhemed <sup>TM</sup> )  Modulateurs de $\gamma$ -sécrétase : R-Flurbiprofène anti-inflammatoire non stéroïdien  Œstrogènes, anti-inflammatoire non stéroïdien, antioxydants, statines	Mimétique de glycosaminoglycane Réduction de A $\beta$  Réduction de la production de A $\beta$ 42  Neuroprotection

## **CONCLUSION :**

Si la cause exacte de la maladie d'Alzheimer est encore aujourd'hui inconnue, la recherche a progressé.

Tant sur les plans préventif que curatif, l'espoir pour les personnes atteintes ainsi que pour leur entourage existe. En effet, si aucun médicament curatif n'est mis sur le marché à l'heure actuelle, la recherche est à l'aube d'en découvrir un, efficace, même après l'apparition des premiers symptômes de la maladie. En attendant ce moment, l'objectif essentiel est en amont : la plupart des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer étant désormais clairement établis, il s'agit de mettre en œuvre une démarche de prévention afin de minimiser l'incidence de la pathologie.

Si la maladie d'Alzheimer constitue une souffrance pour le patient lui-même, elle n'en est pas moindre pour ses proches qui, en plus d'avoir le sentiment de perdre chaque jour un peu plus l'être aimé, assurent souvent seuls, et ce au quotidien, la prise en charge de celui-ci. Cette tâche s'avère très lourde et usante entraînant le sentiment, parfois, d'être peu soutenu.

Si de grands efforts restent encore à fournir afin d'améliorer la thérapeutique ainsi que la formation des acteurs dans les domaines médicaux (médecins, infirmières et personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes...), l'attention portée aux familles (informations, conseils, accompagnement) doit être aussi développée afin de les libérer d'un sentiment d'impuissance, d'abandon auquel elles font référence trop souvent.

Les pouvoirs publics sont pleinement conscients de la priorité de cette lutte avec la mise en place en 2008 pour une durée de 4 ans (dans un premier temps) d'un plan national pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés affichant de grandes ambitions tant sur le plan de la recherche médicale pure que pour simplifier et améliorer le parcours du malade et de sa famille.

# **ANNEXES**

Annexe n°1 : critères de définition de la maladie d'Alzheimer (DSM-IV)

Annexe n°2 : critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Annexe n° 3 : Mini Mental Status Examination

Annexe n° 4 : Echelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne

Annexe n°5 : Test de l'horloge

Annexe n°6 : Test de fluence verbale

Annexe n° 7 : Arbre décisionnel pour la prise en charge (spécifique)  
médicamenteuse dans la maladie d'Alzheimer

# **ANNEXE 1**

Critères du DSM-IV de la maladie d'Alzheimer (d'après American Psychiatric Association [2.1]).

---

**A. Apparition 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 intactes) ;
  - 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 de fonctionnement antérieur.**

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

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

- (1) A d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale...).
- (2) A des affections générales pouvant entraîner une démence (hypothyroïdie, carence en vitamines B<sub>12</sub> ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH...).
- (3) A des affections induites par une substance.

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

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

## **ANNEXE 2**

### **Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA**

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

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

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
  - normalité du liquide céphalo-rachidien
  - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, 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.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

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

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

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

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.



# ANNEXE 3

## MINI MENTAL STATUS

### CONSIGNES DE PASSATION ET DE COTATION

#### **ORIENTATION**

- Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Cependant, lors des changements de saison ou de mois, ou pour l'étage, permettre au patient de corriger une réponse erronée, en lui demandant : « **Etes-vous sûr ?** »
- Les seules tolérances admises concernent :
  - Lorsque le patient vient d'une ville, on peut se contenter de « l'hôpital de » la ville (car le nom de l'hôpital peut ne pas être connu du patient) ; si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve ou du médecin.
  - Lorsque le nom du département et de la région sont identiques (par exemple : NORD), il faut alors demander : « **dans quel pays est situé ce département ?** »
- Chaque réponse juste vaut 1 point.
- Si la réponse est fautive ou s'il n'y a pas de réponse, compter 0 point.
- Accorder 10 secondes pour chaque réponse.

#### **APPRENTISSAGE**

- Dire les trois mots groupés, un par seconde, face au malade en articulant bien.
- Accorder 20 secondes pour la réponse.
- Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai.
- Si le sujet ne répète pas les trois mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les trois mots ont bien été enregistrés.
- Maximum : 6 essais.

#### **ATTENTION ET CALCUL**

- Il faut donner au sujet le maximum de chances, car il s'agit d'une épreuve difficile même pour des sujets témoins. Pour cela, on donnera la consigne suivante :  
« **Maintenant, je vais vous demander de compter en arrière de 7 en 7 à partir de 100 ; combien font 100-7 ?** »
- Si la réponse est incorrecte, le point n'est pas accordé et on corrige le sujet :  
« **Non, c'est 93. Et maintenant, combien font 93-7 ?** » ; et ainsi de suite, pour les cinq soustractions.
- Pour le mot « monde » : noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct. Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.

#### **RAPPEL**

- Accorder 10 secondes pour répondre.
- Compter 1 point par réponse correcte.
- Aucune tolérance n'est admise, puisque l'encodage a été contrôlé lors de l'enregistrement.

#### **LANGAGE**

- D'une façon générale, compter 1 point par réponse correcte et accorder 10 secondes pour chaque réponse.
  - Il faut montrer un crayon (et non un stylo ou un stylo à bille). Aucune réponse autre que crayon n'est admise.
  - Aucune réponse autre que montre (ou montre-bracelet ou bracelet-montre) n'est admise.

- La phrase « ...pas de mais...doit être prononcée à haute voix, bien distinctement, face au malade ; ne compter 1 point que si la répétition est entièrement correcte.
- Pour l'ordre triple : compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire : « **Faites ce je vous ai dit** ».
- Compter 1 point si la phrase du patient comprend un sujet et un verbe, sans tenir compte des fautes d'orthographe ou de syntaxe. Accorder 30 secondes.

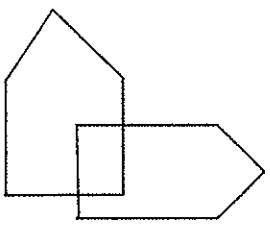
### **PRAXIES CONSTRUCTIVES**

- Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur deux côtés différents. On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.

**Version française soumise à consensus (GRECO) du MMSE simplifiée**

**Nom du patient :**

Précision : chaque réponse juste vaut 1 point. Si la réponse est fausse ou s'il n'y a pas de réponse, c'est 0.

	Questions	Score 0 ou 1
<b>Orientation</b>	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?	0 ou 1
	Si la réponse est incorrecte ou incomplète, le médecin demande successivement :	
	- en quelle année sommes-nous ?	0 ou 1
	- en quelle saison ?	0 ou 1
	- et en quel mois ?	0 ou 1
	- quel jour du mois ?	0 ou 1
	- quel jour de la semaine ?	0 ou 1
	Questions portant sur le lieu où se trouve le patient :	0 ou 1
	- Nom de l'hôpital ?	0 ou 1
	- Dans quelle ville se trouve-t-il ?	0 ou 1
	- Nom du département dans lequel est située cette ville ?	0 ou 1
	- Province ou région où est située cette ville ?	0 ou 1
	- Etage où le patient se trouve ?	0 ou 1
<b>Apprentissage</b>	3 mots sont dits par le médecin, le patient doit les répéter aussitôt et les retenir afin de les répéter ultérieurement.	0 ou 1
<b>Attention et calcul</b>	- Le médecin demande au patient de compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois. - Le patient doit également épeler le mot Monde à l'envers.	0 ou 1
<b>Rappel</b>	Ici, le médecin demande au patient de se rappeler les 3 mots qu'il devait retenir précédemment.	0 ou 1
<b>Langage</b>	Le médecin demande successivement au patient :	
	- d'identifier un crayon par son nom	0 ou 1
	- de répéter après lui : « pas de mais, de si, ni de ET »	0 ou 1
	- de prendre une feuille de papier avec la main droite, puis de la plier en 2 et de la jeter par terre.	0 ou 1
	- de faire ce qui est écrit en gros sur une feuille : fermez les yeux.	0 ou 1
	- d'écrire une phrase complète de son choix.	0 ou 1
<b>Praxie constructive</b>	- L'examineur demande au patient de recopier le dessin suivant :	0 ou 1
		

**SCORE TOTAL (0 à 30) =.....**

**Interprétation des résultats :**

**Le score normal maximal est de 30.**

- Si le score est inférieur à 10, l'atteinte cognitive est sévère.
- Si le score est inférieur à 18, l'atteinte cognitive est modérée.
- Si le score est supérieur ou égale à 23, l'atteinte cognitive est légère.

# ANNEXE 4

## Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL)<sup>1</sup>

Identification du Patient :

Date :

--	--	--

Capacité à ...

*Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :*

**A – ... Utiliser le téléphone**

- 1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros
- 2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus
- 3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas
- 4 – Incapable d'utiliser le téléphone

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**B – ... Faire les courses**

- 1 – Fait les courses de façon indépendante
- 2 – Fait seulement les petits achats tout seul
- 3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course
- 4 – Totalement incapable de faire les courses

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**C – ... Préparer les repas**

- 1 – Prévoit, prépare et sert les repas de façon indépendante
- 2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients
- 3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés
- 4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**D – ... Entretien le domicile**

- 1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux
- 2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens
- 3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant
- 4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile
- 5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**E – ... Faire la lessive**

- 1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing
- 2 – Lave les petites affaires
- 3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**F – ... Utiliser les moyens de transport**

- 1 – Peut voyager seul et de façon indépendante
- 2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus
- 3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné
- 4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement
- 5 – Ne se déplace pas du tout

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**G – ... Prendre les médicaments**

- 1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)
- 2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance
- 3 – Incapable de les prendre de lui-même

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**H – ... Gérer son budget**

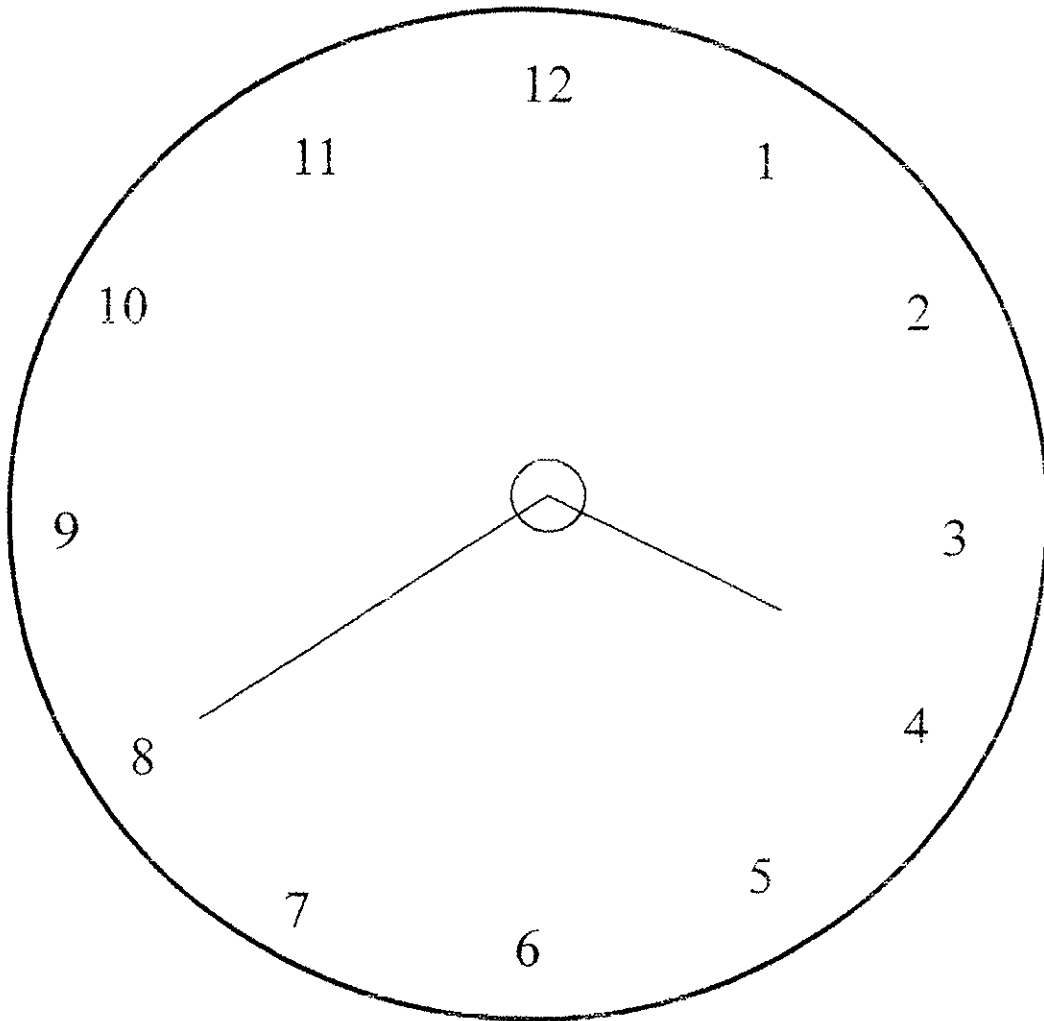
- 1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)
- 2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme
- 3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Identification de l'IDE (Paraphe) :

--	--	--

## ANNEXE 5



## TEST DE L'HORLOGE

### MODALITES ET CONSIGNES DE PASSATION

Donner au sujet une feuille de papier sur laquelle est dessiné le cadran d'une horloge et dire :

**« Voici le cadran d'une horloge... J'attends que vous le complétiez.  
Marquez tous les nombres qui indiquent les heures. »**

Après que le patient ait placé les nombres, lui demander :

**« Maintenant, dessinez les aiguilles marquant quatre heures moins vingt. »**

Si le patient ne comprend pas les consignes, elles peuvent être répétées ou reformulées, mais aucune autre aide ne doit être apportée.

Il n'y a pas de limite de temps.

Au cours de l'épreuve, le patient ne doit pas regarder sa montre ni celle de l'examineur.

Matériel nécessaire :

- Feuille avec le cadre de l'horloge pré-dessiné
- Crayon à papier
- Gomme.

### COTATION

*Compter 1 point si les nombres sont présents (arabes ou romains).*

Incorrect s'il manque un nombre ou plus entre 1 et 12.

Incorrect s'il y a des nombres autres que de 1 à 12.

Incorrect si des nombres superflus (tels que 20) sont présents.

*Compter 1 point si les nombres sont dans le bon ordre.*

Les nombres doivent toujours être en position croissante.

Les nombres peuvent ne pas atteindre « 12 ».

*Compter 1 point si les nombres sont en position correcte.*

Diviser mentalement l'horloge en quatre cadrans contenant trois nombres chacun.

Les nombres doivent être disposés dans le bon cadran, (par exemple : 1, 2, 3 dans le cadran supérieur droit).

*Compter 1 point si les deux aiguilles sont présentes.*

L'utilisation d'aiguilles est indispensable.

Des traits, pointes ou nombres cerclés seuls constituent une réponse incorrecte.

*Compter 1 point si l'heure « 4 » est indiquée.*

Elle peut être indiquée par une flèche ou un cerclage qui doit être plus proche du « 4 » que de tout autre nombre.

*Compter 1 point si les minutes « moins 20 » sont indiquées.*

Le nombre cible des minutes peut être indiqué par une flèche ou un cerclage qui doit être plus proche du « 8 » que de tout autre nombre.

*Compter 1 point si les aiguilles sont dans des proportions correctes.*

L'aiguille des heures est plus petite que celle des minutes.  
Le patient peut indiquer que cette aiguille (heure) est plus petite.

### **NORMES**

Le score total maximum est de 7.

A titre indicatif, un score inférieur à 4 est probablement anormal (validation pragmatique).

# ANNEXE 6

## TEST DE FLUENCE VERBALE

### MODALITES ET CONSIGNES DE PASSATION

Les épreuves d'évocation lexicale impliquent la production orale d'items lexicaux correspondant à 3 critères sémantiques et 3 critères formels. A chacune de ces sous-épreuves est imparti un temps de 2 minutes.

Le test peut comprendre une ou plusieurs de ces sous-épreuves.

Matériel nécessaire : chronomètre ou montre-chronomètre.

#### 1. Evocation lexicale formelle

Pour l'épreuve d'Evocation Lexicale Formelle, 3 critères formels ont été retenus : « P », « R » et « V » correspondant à une fréquence phonémique dans la langue française allant respectivement de très élevée à peu élevée.

Demander au patient :

**« Vous allez devoir me dire le plus de mots français possibles, soit des noms, soit des verbes, soit des adjectifs, etc... commençant par la lettre que je vais vous donner et ceci en deux minutes. Ne dites pas de mots de la même famille, de noms propres et ne vous répétez pas... Par exemple avec la lettre L, vous pouvez me dire : lune, laver, laborieuse. Avez-vous bien compris ? »**

#### 2. Evocation lexicale sémantique

Pour l'épreuve d'Evocation Lexicale Sémantique, 3 critères sémantiques ont été retenus : « animaux » considéré comme riche en items, « meubles » considéré comme pauvre en items et « fruits » considéré comme intermédiaire.

Demander au patient :

**« Vous allez devoir me dire le plus de noms que vous connaissez dans la catégorie que je vais vous donner, sans noms de la même famille et sans répétitions... Par exemple, pour la catégorie des Fleurs, vous pouvez me dire : rose, dahlia, violette. Avez-vous bien compris ? »**

### COTATION

Utiliser une feuille d'évaluation par sous-épreuve, en précisant le type d'épreuve dont il s'agit.

Relever chaque mot proposé par le patient sur chacune des lignes numérotées.

*Noter 1 point par « bonne réponse » dans la case correspondante.*

4 groupes d'erreurs possibles ont été identifiés :

- Répétitions
- Non-respect du critère
- Logatomes (mots n'existant pas dans le dictionnaire)
- Autres, par exemple : mots étrangers, expressions régionales, marques de fabrication...



## NORMES

### Performances en fonction :

- Du sexe
- De l'âge (50-65 ; 70-85)
- Du niveau d'études : passage (niveau II) ou non (niveau I) dans le second cycle de l'enseignement secondaire

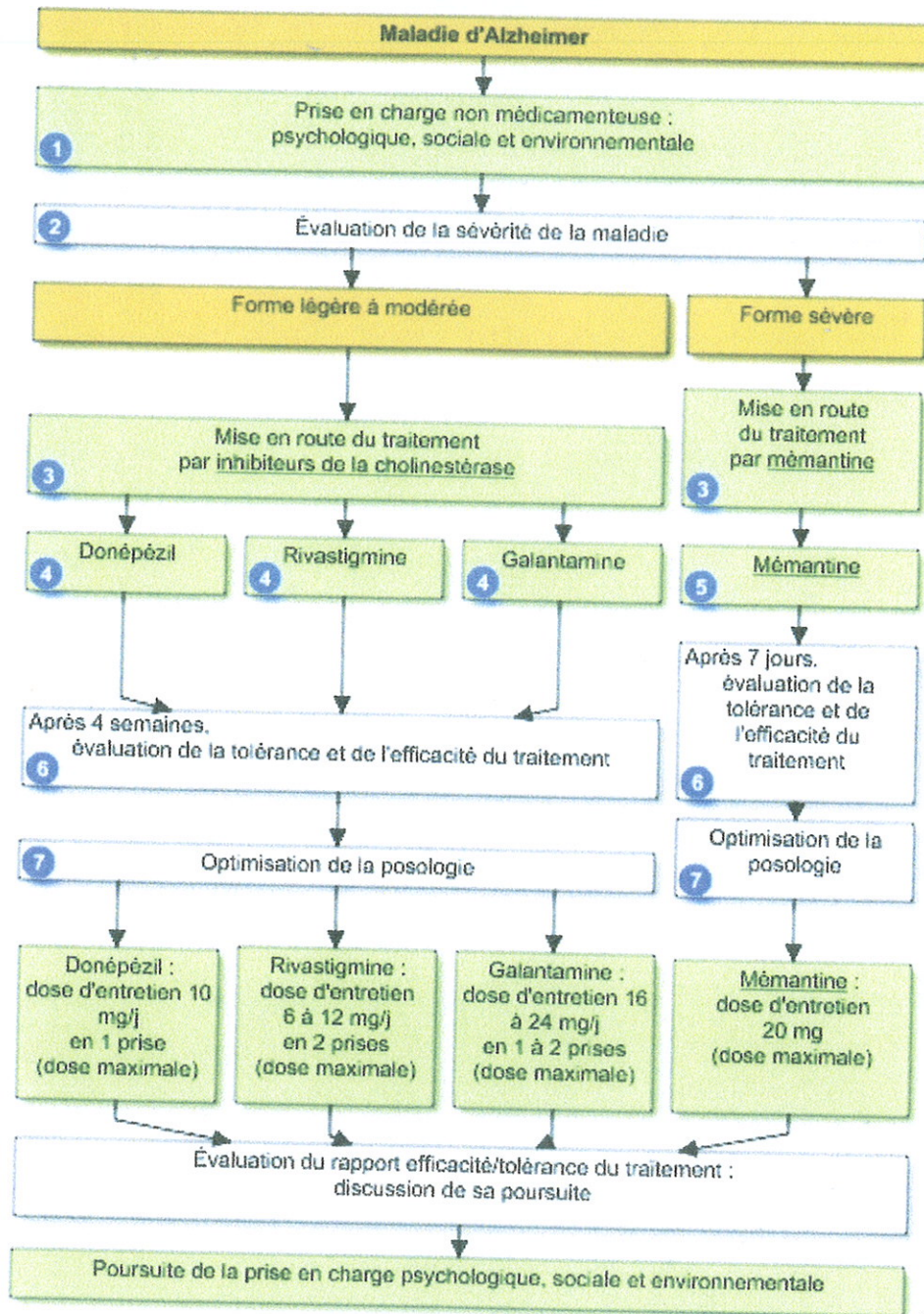
	P				R				V			
	Homme		Femme		Homme		Femme		Homme		Femme	
	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II
<b>50-65</b>	19,21 (5,56)	22,71 (7,24)	14,85 (5,36)	25,57 (6,02)	17,64 (6,77)	19,42 (8,37)	13,07 (5,79)	25,57 (8,57)	14,64 (8,82)	16,64 (5,04)	11,21 (3,62)	20,78 (6,05)
<b>70-85</b>	19,28 (7,05)	20,78 (7,32)	14,71 (7,56)	23,78 (8,35)	16,78 (6,04)	18,21 (7,08)	13,00 (6,97)	21,14 (7,16)	14,50 (6,46)	15,71 (7,05)	11,42 (4,98)	17,71 (5,91)

	Animaux				Fruits				Meubles			
	Homme		Femme		Homme		Femme		Homme		Femme	
	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II
<b>50-65</b>	33,64 (6,59)	31,85 (6,93)	27,35 (7,72)	38,71 (9,78)	18,71 (4,23)	18,64 (4,43)	19,35 (3,34)	22,42 (3,93)	16,28 (3,02)	14,85 (3,97)	14,50 (4,03)	19,35 (4,06)
<b>70-85</b>	27,14 (8,53)	29,71 (11,97)	25,78 (5,32)	32,64 (7,90)	15,42 (3,85)	16,00 (7,86)	17,21 (4,97)	19,35 (3,24)	11,71 (3,53)	14,35 (4,55)	13,92 (3,58)	17,00 (4,54)

Le nombre moyen des erreurs par épreuve, tous sujets confondus, varie de 0,7 +/- 1,2 pour les animaux à 2,4 +/- 3,5 pour les meubles.

Les moyennes des erreurs des autres épreuves sont toutes proches de 1,6 +/- 2,2.

## ANNEXE 7



## BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAIN H., BENTUE-FERRER D., BELLIARD S., et al. *Le déclin cognitif modéré ou le Mild Cognitive Impairment (MCI) : perspectives thérapeutiques*. Revue Neurologique, 2002, 158, 10, p.5S35-5S40.
2. ALPEROVITCH A., SCHWARZINGER M., DUFOUIL C., et al. *Vers une prévention de la démence*. Revue Neurologique, 2004, 160, 2, p.256-260.
3. ANKRI J. *Maladie d'Alzheimer*. Paris : Hermann, 2000, 124p. (collection Ouverture Médicale).
4. ARNAUD-CASTIGLIONI R. *Approche psychiatrique du vieillissement cérébral*. In : Michel B.F., Verdier J.M. Neurodégénérescence et vieillissement cérébral. Marseille : Solal, 2004, p.105-113.
5. ARTERO S., RITCHIE K. *Le déclin cognitif léger chez les personnes âgées : nosologie et statut clinique*. Revue Neurologique, 2002, 158, 10, p.5S5-5S9.
6. ASSOCIATION FRANCE ALZHEIMER ET MALADIES APPARENTÉES. *Le livre vert de la maladie d'Alzheimer*. Etat des lieux et perspectives. Paris : 2006, 70 p.
7. ASSOCIATION FRANCE ALZHEIMER. *Sous estimation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer*. [en ligne]. In : France Alzheimer et maladie apparentées. Disponible sur : <http://www.francealzheimer.org/pages/associatio/detailActu.php?id=219>. (page consultée le 23 novembre 2008)
8. BACKCHINE S. *Le dictionnaire de la maladie d'Alzheimer*. Reims : Phase 5, 2000, p.131.
9. BARBEAU E., DIDIC M., TRAMONI E., et al. *La mémoire de reconnaissance visuelle dans la maladie d'Alzheimer*. Revue Neurologique, 2004, 160, 4, p.257-2-257-3.
10. BEAR M.F, CONNORS B., PARADISO M. *Mécanismes moléculaires de la mémoire et de l'apprentissage*. Rueil malmaison : Pradel, 2007, p.802-831.
11. BEAR M.F, CONNORS B., PARADISO M. *Apprentissage et mémoire*. In : Neurosciences à la découverte du cerveau. Rueil malmaison : Pradel, 2007, p.760-796.
12. BECUE M. *Faire face à la maladie d'Alzheimer : Incontinence et comportements sexuels inadéquats*. Soins gériatrie, 2003, 39, p.35-36.

13. BECUE M. *Faire face à la maladie d'Alzheimer : La nutrition*. Soins gériatrie, 2003, 41, p.32-33.
14. BELMIN J. *Biologie de la maladie d'Alzheimer : la découverte d'un chaînon manquant*. Revue de Gériatrie, 2000, 25, 2, p.63-64.
15. BELMIN J. *Le glutamate, un neuromédiateur impliqué dans le vieillissement cérébral et la maladie d'Alzheimer*. Revue de Gériatrie, 2003, 28, 6, p.493-500.
16. BELMIN J. *Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la perte de poids dans la maladie d'Alzheimer : un consensus formalisé à partir de la cotation d'un large panel d'experts*. Revue de Gériatrie, 2008, 33, 1, p.5-12.
17. BENTUE-FERRER D., MICHEL B.F., REYMANN J.M. et al. *Médicaments face à la maladie d'Alzheimer*. La revue de Gériatrie, 2007, 32, 5, p.375-385.
18. BERR C. *Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : Chiffres clés et pistes de prévention*. La revue de Gériatrie, 2003, 28, 4, p.A31.
19. BESCHE-RICHERD C., PERRUCHET P. *Psychologie cognitive*. Encyclopédie médicale-chirurgicale, Psychiatrie. Mise à jour, 2001, 1, 37-031-D-10, 9 p.
20. BLOND J-C. *Que sont les troubles du comportement pour le psychiatre ? Dans les coulisses de la scène comportementale*. La revue de Gériatrie, 2007, 32, 6, p.457-460.
21. BOURRAS C., SAVIOZ A., KÖVARI E. et al. *Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer*. Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie. 2001, 4, 37-540-B-20, 15 p.
22. BOURRAS C., VALLET P.G., GOLAZ J. *Implication des neurotransmetteurs dans les démences dégénératives*. In : Démences. Paris : Théraplix, 1991, p. 265-289 (collection Confrontations Psychiatriques, n° 33)
23. BOURRAS C., VALLET P.G., GOLAZ J. *La maladie d'Alzheimer : morphologie et pathologie moléculaire*. In : Démence. Paris : Théraplix, 1991, p. 237-239 (collection Confrontations Psychiatriques, n° 33)
24. BUEE L., DELACOURTE A. *La maladie d'Alzheimer : une tauopathie parmi d'autres ?* Médecine sciences, 2002, 18, 6-7, p.727-736.
25. BUEE L., DELACOURTE A. *Tauopathie et maladie d'Alzheimer, un processus dégénératif à part entière*. Psychol NeuroPsychiatr Vieill, 2006, 4, p.1-10.
26. BURNS A., JACOBY R. *Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication*. The lancet Neurology, 2008, 372, 9634, p.179-180.
27. CAMPION D., HANNEQUIN D. *La maladie d'Alzheimer*. Evreux : Flammarion, 2002, 123 p.

28. CAMU W., CHEVASSUS-au-LOUIS N. *La maladie d'Alzheimer est-elle une maladie neuro- dégénérative ?* In : *Quand meurent les neurones*. Paris : Dunod, 2003, p.151.
29. CAMU W., CHEVASSUS-au-LOUIS N. *Le neurone, une cellule comme les autres ?* In : *Quand meurent les neurones*. Paris : Dunod, 2003, p.31-52.
30. CAPELLE V. *Les premières orientations du nouveau Plan Alzheimer attendues pour le 21 septembre*. Soins gériatrie, 2007, 67, p.5.
31. CAPELLE V. *Réévaluation par la HAS des quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer*. Soins gériatrie, 2007, 68, p.5.
32. CHARAZAC P.M. *Psychothérapies du sujet âgé*. Encyclopédie médicale chirurgicale, Psychiatrie. 2001, 4, 37-540-C-50, 7 p.
33. CHARTIER-HARLIN M.C., ARARIA-GOUMIDI L. *Un espoir thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer, ou peut-on traiter le mal par le mal ?* Médecine/Sciences, 2001, 17, 4, p.523-524.
34. CHARTIER-HARLIN M.C., ARARIA-GOUMIDI L., LAMBERT J.C. *Complexité génétique de la maladie*. Revue Neurologique, 2004, 160, 2, p.251-255.
35. CHAUVELOT F. *Comment traiter la maladie d'Alzheimer ?* Profession pharmacien, 2006, 20, p.24-28.
36. CHETELAT G., DESGRANGES B., LA SAYETTE V., et al. *Aux frontières de l'Alzheimer*. Revue Neurologique, 2004, 160, 2, p.2555-2563.
37. CHEVANCE A. *Maladie familiale : bagage génétique ou bagage historique quand l'accompagnant devient à son tour Alzheimer*. Neurologie – Psychiatrie-Gériatrie, 2004, 22, p.35-36.
38. COLIN S., THOMAS P. *La répartition régionale de la maladie d'Alzheimer à l'horizon de 2020*. La revue de Gériatrie, 2000, 25, 3, p.129-130.
39. CROISILE B. *Alzheimer et maladies apparentées*. Paris : Larousse, 2007, 191p.
40. CROISILE B. *Le vieillissement cognitif : le futur âge d'or des neurones ?* La revue de Gériatrie, 2003, 28, p.395-402.
41. CUDENNEC T. *La mémoire*. La revue de Gériatrie, 2004, 29, 9 supplément D, p.39-40.
42. CUDENNEC T. *Le syndrome confusionnel*. La revue de Gériatrie, 2004, 29, 9 supplément D, p.49-50.
43. DARCOURT G. *Vieillesse normale et vieillissement pathologique*. Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie. 2000, 4, 37-530-A-10, 6 p.
44. DARTIGUES J.F., BERR C., HELMER C., et al. *Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer*. Médecine/Sciences, 2002, 24, p.14-20.

45. DE LA GASTINE B., MOSQUET B., COQUEREL A. *Evaluation de la tolérance des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer : analyse des notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France*. La revue de Gériatrie, 2007, 32, 8, p.575-584.
46. DEBRAY M. *What are behavior disorders for the geriatrician?* La revue de Gériatrie, 2007, 32, 6, p.449-452.
47. DELACOURTE A. *Corrélations anatomo-cliniques dans le vieillissement cérébral*. In : Michel B.F., Verdier J.M. Neurodégénérescence et vieillissement cérébral. Marseille : Solal, 2004, p.23-32.
48. DELACOURTE A. *De la physiopathologie au traitement de la maladie d'Alzheimer*. Revue Neurologique, 2006, 162, 10, p.909-912.
49. DELACOURTE A. *Réserve neuronale : l'autre cible thérapeutique de la maladie d'Alzheimer*. La revue de Gériatrie, 2008, 33, 3, p.1-3.
50. DELACOURTE A., CAMPION D., DAVOUS P. *Maladie d'Alzheimer*. Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie. Mise à jour 2007, 4, 17-056-A-15, 26 p.
51. DEROUESNE C. *La maladie d'Alzheimer : relooking pour un centenaire*. Neuropsy News, 2008, 7, 1, p.30-33.
52. DEROUESNE C. *Maladie d'Alzheimer : cinq protagonistes en quête d'identité*. Médecine, 2006, 7, p.307-308.
53. DEROUESNE C., LACOMBLEZ L. *Sémiologie des troubles de la mémoire*. Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie. Mise à jour 2007, 1, 37-115-A-10, 7 p.
54. DEROUESNES C., GELY-NARGEOT M.C. *Approche psychologique du vieillissement cérébral*. In : Michel B.F., Verdier J.M. Neurodégénérescence et vieillissement cérébral. Marseille : Solal, 2004, p.77-93.
55. DESCHAMPS R., MOULIGNIER A. *La mémoire et ses troubles*. Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie. 2005, 2, 17-024-A-10, 14 p.
56. DESGRANGES B., CHETELAT G., EUSTACHE F. *Les substrats cérébraux des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer*. Revue Neurologique, 2004, 160, 4, 2, p.2544-2554.
57. DIAMOND J. *Le point sur la recherche : congrès international sur la maladie d'Alzheimer*. In : Société Alzheimer. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.alzheimer.ca/french/research/ICAD.htm>. (Page consultée le 20 janvier 2008)
58. DIAMOND J. *Rapport sur Dimebon*. In : Société Alzheimer. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.alzheimer.ca/french/research/ICAD.htm>. (Page consultée le 20 janvier 2008)

59. DOODY R., GAVRILOVA S., SARY M., et al. *Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled study.* The lancet Neurology, 2008, 372, 9634, p.207-215.
60. DOUDRICH J., FORETTE F., DUBOIS B., et al. *Les personnes malades d'Alzheimer ou troubles apparentés : dossier.* Réadaptation, 2004, 511, p.9-52.
61. DRERA H., BROCKER P. *Un « tabou » nommé Alzheimer.* Paris : Ellipses, 2004, 320 p.
62. DUBOIS B. *Le point sur les essais d'immunothérapie en France.* Abstract Alzheimer, 2008, 3, p.7-8.
63. DUBOIS B., DE SOUZA L., ALLALI G., et al. *La maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques.* Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2008, 192, 2, p.333-342.
64. DUBOIS B., VILLAPANDO J.M., PASSAQUET., et al. *Y a-t-il un avenir pour la vaccination dans la maladie d'Alzheimer ?* Revue Neurologique, 2003, 159, 1 supplément, p.1S28-1S29.
65. DUVERNE S., LEMAIRE P., MICHEL B.F. *Sélection stratégique, vieillissement cérébral et maladie d'Alzheimer.* In : Michel B.F., Verdier J.M. Neurodégénérescence et vieillissement cérébral. Marseille : Solal, 2004, 303 p.
66. EPELBAUM J. *Une liaison interneuronale de peptide  $\beta$  amyloïde et de protéine tau solubles pour résoudre la question insoluble de la cause première de la maladie d'Alzheimer.* Médecine sciences, 2007, 5, p.462-463.
67. FABREGAS B. *Face à la déambulation et à l'errance.* Soins gériatrie, 2004, 47, p.33.
68. FABREGAS B., CHABI P., BELMINI J., et al. *Face à l'agitation et l'agressivité.* Soins gériatrie, 2004, 46, p.29.
69. FAUCHER N. *Quelle survie après le diagnostic initial de maladie d'Alzheimer ?* La revue de Gériatrie, 2004, 29, 9 supplément D, p.30.
70. FAURE S. *Un espoir pour les patients atteints d'Alzheimer ?* Actualités pharmaceutiques, 2008, 478, p.8-9.
71. FORETTE F., HAUW J-M. *La maladie d'Alzheimer : des lésions cérébrales aux perspectives thérapeutiques.* Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2008, 192, 2, p.363-378.
72. FREMONT P. *Thérapeutique médicamenteuse de la démence.* La revue de Gériatrie, 2003, 28, 5, p.433-438.
73. GALLARDA T., LOO M. *Mémantine (Ebixa®) : une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer.* Encéphale, 2004, XXX, 1, p.69-79.

74. GARRETT R., GRISHAM C., LUBOCHINSKY B. *Biochimie*. 2ème édition. Paris : DE BOECK, 2000, 1254 p.
75. GENY C. *L'actualité sur la vaccination dans la maladie d'Alzheimer*. Actualités, Innovations, Médecine, 2007, 124, p.10-11.
76. GOVAERTS L., SCHOENEN J., BOUHY D. *Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires*. Revue médicale Liège, 2007, 62,4, p.209-215.
77. GUEREL M.F., DERRIEN E., MAHIEUX F., et al. *La maladie d'Alzheimer (dossier)*. Revue de l'infirmière, 2004, 97, p.17-24.
78. HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Recommandations*. [en ligne]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/Portail/jcms/c\\_669236/maladie-d-alzheimer-recommandations](http://www.has-sante.fr/Portail/jcms/c_669236/maladie-d-alzheimer-recommandations). (page consultée le 04 décembre 2008)
79. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE. *Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques médicaux et sociétaux*. Paris : éditions INSERM, 2007, 137 p.
80. JEAN A., REGO LOPES M. *Face aux troubles sphinctériens et sexuels*. Soins gériatrie, 2004, 48, p.29.
81. JOLEVET G., FARAGGI P., GARRET-GLOANEC N. *Le rapport du professeur M. MENARD sur la maladie d'Alzheimer: la réplique des psychiatres*. L'information psychiatrique, 2008, 84, 1, p.5-10.
82. KAMAMI Y.V. *Peut-on aujourd'hui prévenir et traiter la maladie d'Alzheimer ?* Paris : Editions du Dauphin, 2002, 223 p.
83. LAURENT B., THOMAS-ANTERION C. *Incertitudes et limites du MCI : apport de la neuropsychologie*. Revue Neurologique, 2002, 158, 10, p.5S11-5S20.
84. LAURENT B., THOMAS-ANTERON C. *Mémoire et vieillissement cérébral*. In : Michel B.F., Verdier J.M. Neurodégénérescence cérébrale. Marseille : Solal, 2004, p.117-135.
85. LE BOURHIS F. *Quel jour sommes-nous ? La maladie d'Alzheimer jour après jour*. Paris : Chiron, 2000, 175 p.
86. LEBERT F. *Thérapeutiques médicamenteuses psychotropes chez le sujet âgé*. Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie. 2001, 4, 37-540-C-10, 8 p.
87. LEBERT F., PASQUIER F. *Traitement médical des manifestations psychiatriques et comportementales de la maladie d'Alzheimer*. Revue neurologique, 2003, 159, 8-9, p.825-830.
88. LEGER J.M., CLEMENT J.P., WERTHEIMER J. *Démences et hypothèses étiopathogéniques*. In : benoit M., robert Ph. Psychiatrie du sujet âgé. Paris : Flammarion, 1999, p.157-158.



89. MAHIEUX F. *De l'importance d'un diagnostic précoce*. Revue de l'infirmière, 2004, 97, p.18-20.
90. MARTINS I J., HONE E., FOSTER JK., et al. *Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease*. Molecular Psychiatry, 2006, 11, p.721-736.
91. MICAS M. *Comment vivre avec une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer*. Paris : J.Lyon, 2006, 282 p.
92. MICHEL B.F., TOUCHON J., BECKER M., et al. *Neurodégénérescence et maladie d'Alzheimer*. In : Michel B.F., Verdier J.M. Neurodégénérescence et vieillissement cérébral. Marseille : Solal, 2004, p.199-240.
93. MICHEL B-F., BECKER H. *Mild Cognitive Impairment stade précoce de la maladie d'Alzheimer ?* Neurologies, 2002, 5, p.125-129.
94. MOREAU O. *Que sont les troubles du comportement pour le neurologue ? Bases neurophysiopathologiques*. La revue de Gériatrie, 2007, 32, 6, p.453-456.
95. MORMONT E., LAURIER-GRYMONPREZ L., BAISSET- MOULY C., et al. *Profils mnésiques différents dans la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer débutante*. Revue Neurologique, 2003, 159, 8-9, p.762-766.
96. NADEAU S., FERGUSON T., VALENSTEIN E., et al. *Acétylcholine*. In : Neurosciences médicales. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, 2006, p.167-173.
97. NADEAU S., FERGUSON T., VALENSTEIN E., et al. *Glutamate*. In : Neurosciences médicales. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, 2006, p.144-149.
98. NADEAU S., FERGUSON T., VALENSTEIN E., et al. *Mémoire*. In : Neurosciences médicales. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, 2006, p.496-500.
99. NGUYEN V. *Une batterie de 18 protéines de signal. Un profil d'Alzheimer*. Le quotidien du pharmacien, 2007, 2524, p.9-10.
100. NICOLAS S., GUILLERY-GIRARD B., EUSTACHE F. *Les maladies de la mémoire*. Paris : In Press Editions, 2007, 150 p (collection Psycho)
101. NOURHASHEMI F., GILLETTE-GUYONNET S. *Facteurs nutritionnels et maladie d'Alzheimer*. La revue de Gériatrie, 2007, 32 supplément, p.27-32.
102. ORGOGOZO J-M. *Immunothérapie de la maladie d'Alzheimer*. [en ligne]. In : journées de neurologie de langue française. Disponible sur : <http://www.jnlf.fr/data/02-congres/2008/17000/Media/index.htm>.(Page consultée le 20 janvier 2009)
103. PARIEL-MADJLESSI S., BELMIN J. *La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de la maladie d'Alzheimer*. Revue de Gériatrie, 2000, 28 supplément A, p.A18-A19.

104. PARIEL-MADJLESSI S., LARCHER V., POUILLON M. *Prise en charge de la maladie d'Alzheimer : approches non médicamenteuses*. La revue de Gériatrie, 2003, 28 supplément A, 4, p.A14-A17.
105. PATRICK G. *Les cholinergiques, les anticholinergiques et les anticholinestérases*. In : chimie pharmaceutique. Bruxelles : De boeck, 2003, p.433-482.
106. PLAS J. *Classification des démences*. In : Démences. Paris : Théraplix, 1991, p.21-30 (collection Confrontations Psychiatriques, n°33)
107. RAYNAUD J. *La maladie d'Alzheimer*. Le pharmacien de France, 2007, 1193, p.49-52.
108. RIGAUD A-S. *Maladie d'Alzheimer : que retenir d'essentiel aujourd'hui ?* Revue Psychiatrie Sciences Humaines Neurosciences, 2008, 6, 2, p.60-63.
109. RIGAUD A-S., BAYLE C., LATOUR F., et al. *Troubles psychiques des personnes âgées*. Encyclopédie Médicale Chirurgicale, Psychologie. 2005, 4, 37-540-A-10, 15 p.
110. ROUCH I., VERRET C., BARBERGER-GATEAU., et al. *L'expérience PAQUID : de l'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer à la pratique médicale*. Le concours médical, 2000, p.160-163.
111. SABLONNIERE B., DELACOURTE A. *Maladie d'Alzheimer sporadique et facteurs de risque génétique*. La revue de Gériatrie, 2003, 28, 2, p.133-137.
112. SAMITEA S. *Les « secondes victimes » : vivre au quotidien auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer*. Sciences sociales et santé, 2004, 22, 2, p.73-95.
113. SANTE ET MEDECINE. *Définition et statistiques de la maladie d'Alzheimer* [en ligne]. In : comment ça marche. Disponible sur : [http:// www.sante-medecine.commentcamarche.net](http://www.sante-medecine.commentcamarche.net) (page consultée le 05 décembre 2008)
114. SARAZIN M. *Maladie d'Alzheimer*. Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychologie. 2006, 4, 37-540-B-30, 11 p.
115. SARAZIN M., DUBOIS B. *Troubles cognitifs légers ou maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel ?* Revue Neurologique, 2002, 158, 10, p.5S30-5S34.
116. SELLAL F., FRUCZEK E. *Maladie d'Alzheimer*. Rueil Malmaison : Doin, 2007, 152 p. (collection Conduites)
117. SEUX M-L., BAYLE C., LENOIR H., et al. *Actualités cliniques et thérapeutiques dans les démences*. Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie, 2004, 4, 23, p.26-32.
118. SHOBAB LA., HSIUNG GYR., FELDMAN HH. *Cholesterol in Alzheimer's disease*. Lancet Neurology, 2005, 4, 12, p.841-852.
119. SOCIETE ALZHEIMER DU CANADA. *L'évolution de la maladie d'Alzheimer, les 3 phases* [en ligne]. Disponible sur [http:// alzheimer.ca](http://alzheimer.ca) (page consultée le 12 décembre 2008)

120. THOMAS P. *Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans un avenir proche.* La revue de Gériatrie, 2008, 33, 3, p.171-172.
121. TOUCHON J., PORTET F. *Guide pratique de la maladie d'Alzheimer.* Paris : MMI, 2000, 151 p (collection Médiguides)
122. TOUCHON J., PORTET F. *Mild Cognitive Impairment : données de l'imagerie.* Revue Neurologique, 2002, 158, 10, p.5S20- 5S27.
123. VERNY M., DIEUDONNE B., BODDAERT J., et al. *Approche gériatrique du vieillissement cérébral.* In : michel B.F., verdier J.M. Neurodégénérescence et vieillissement cérébral. Marseille : Solal, 2004, p.95-103.
124. VIDAL 2008 : *le dictionnaire.* 84 édition. Paris : Ed. du Vidal, 2008, p 156-157, p.711-712, 822-824 et 1933-1939.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	4
PLAN .....	6
PREMIERE PARTIE : DESCRIPTION DE LA MALADIE.....	12
<b>A. LA MALADIE D'ALZHEIMER .....</b>	<b>12</b>
I. DEFINITIONS .....	12
1. Définition de la maladie .....	12
2. Définition de la démence .....	13
II. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	13
1. Syndrome amnésique.....	13
2. Syndrome confusionnel .....	13
3. Autres démences.....	14
4. Dépression.....	14
5. Vieillesse physiologique .....	15
6. Trouble cognitif léger .....	18
<b>B. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES EN FRANCE.....</b>	<b>20</b>
I. QUELQUES CHIFFRES.....	20
1. Une population vieillissante .....	20
2. Nombre de cas .....	20
3. Prévalence et incidence .....	20
4. Répartition géographique .....	21
II. FACTEURS PRONOSTIQUES .....	22
1. Facteurs de risque.....	22
1-1. Facteurs épidémiologiques .....	22
1-1-1. Age .....	22
1-1-2. Sexe .....	23
1-1-3. Niveau socio-culturel .....	24
a. Niveau d'éducation et profession .....	24
b. Activités de loisirs .....	24
c. Environnement social .....	25
1-2. Facteurs génétiques .....	25
1-3. Facteurs de risque vasculaire .....	25
1-3-1. Hypertension artérielle .....	25
1-3-2. Cholestérol .....	26
1-4. Facteurs environnementaux .....	26
1-5. Facteurs individuels .....	27
1-5-1. Taille de la tête .....	27
1-5-2. Dépression .....	27

2. Facteurs protecteurs.....	27
2-1. Facteurs environnementaux .....	27
2-1-1. Vin et diététique .....	27
2-1-2. Tabac.....	27
2-2. Facteurs médicamenteux .....	28
2-2-1. Anti-inflammatoires.....	28
2-2-2. Œstrogènes .....	28
2-2-3. Médication anti-oxydante .....	28
2-3. Autres facteurs de protection .....	28
<b>C. LE DIAGNOSTIC</b> .....	29
I. <i>DIAGNOSTIC CLINIQUE</i> .....	29
1. Entretien .....	29
2. Examen clinique .....	29
3. Evaluation cognitive.....	30
II. <i>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</i> .....	30
1. Bilan biologique .....	30
2. Imagerie cérébrale.....	31
2-1. Imagerie morphologique .....	31
2-2. Imagerie fonctionnelle.....	31
III. <i>DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</i> .....	31
IV. <i>DIAGNOSTIC GENETIQUE</i> .....	32
<b>D. DESCRIPTION CLINIQUE</b> .....	32
I. <i>LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE</i> .....	32
II. <i>TABLEAU CLINIQUE</i> .....	35
1. Manifestations cognitives .....	35
1-1. Troubles mnésiques.....	35
1-1-1. Les différentes mémoires .....	35
a. Mémoire immédiate .....	36
b. Mémoire à court terme .....	36
c. Mémoire à long terme.....	36
1-1-2. Le fonctionnement de la mémoire.....	37
a. Encodage .....	38
b. Stockage, consolidation .....	38
c. Récupération .....	38
1-1-3. Les troubles mnésiques dans la maladie.....	38
a. Atteinte des différentes mémoires.....	39
b. Progression des troubles.....	39
1-2. Troubles aphasiques.....	39
1-2-1. Langage oral.....	39
1-2-2. Ecriture .....	40
1-2-3. Compréhension .....	40
1-3. Troubles apraxiques .....	41
1-4. Troubles agnosiques.....	41
1-5. Troubles du jugement et de raisonnement.....	42

2. Symptômes comportementaux et psychologiques.....	42
2-1. Troubles neuropsychiatriques.....	43
2-1-1. Troubles affectifs .....	43
a. Humeur dépressive .....	43
b. Apathie.....	43
c. Anxiété .....	43
2-1-2. Troubles psychotiques .....	43
a. Délires et hallucinations .....	44
b. Troubles de l'identification.....	44
2-2. Troubles du comportement.....	44
2-2-1. Agitation et agressivité .....	44
2-2-2. Désinhibition .....	45
3. Troubles des conduites élémentaires.....	45
3-1. Troubles alimentaires.....	45
3-2. Troubles du sommeil.....	46
3-3. Troubles sphinctériens.....	46
4. Autres troubles somatiques.....	47

## DEUXIEME PARTIE : PROCESSUS NEURODEGENERATIF .....48

### A. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE

<b>D'ALZHEIMER.....</b>	<b>48</b>
<i>I. LES « ACTEURS » DE LA MALADIE .....</i>	<i>48</i>
1. Plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires : des lésions spécifiques à la maladie d'Alzheimer .....	48
1-1. Plaques séniles.....	48
1-1-1. Description.....	48
1-1-2. Processus à l'origine des lésions .....	51
a. Description du précurseur de la protéine amyloïde (APP).....	51
b. Métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde (APP) .....	52
c. Peptide A $\beta$ .....	54
1-2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) .....	55
1-2-1. Description.....	55
1-2-2. Protéine tau .....	57
1-2-3. Implication de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer .....	58
2. Présence de lésions secondaires.....	59
2-1. Dégénérescences granulovasculaires.....	59
2-2. Fibres tortueuses .....	60
2-3. Angiographie amyloïde .....	60
2-4. Corps de Lewy .....	60
3. Progression des lésions et apparition des signes cliniques, une corrélation établie.....	60
<i>II. ALTERATIONS CEREBRALES : UNE PRESENCE CONSOLIDANTE DU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE.....</i>	<i>62</i>
1. A l'échelle macroscopique : atrophie cérébrale et dilatation ventriculaire .....	62
2. Altérations microscopiques : perte neuronale et réaction gliale.....	62

<b>B. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER</b> .....	63
I. DEFICIT EN ACETHYLCHOLINE .....	63
II. EXCEDENT EN GLUTAMATE .....	66
1. Potentialisation à long terme .....	66
2. Excitotoxicité .....	68
III. PERTURBATION DES AUTRES NEUROTRANSMETTEURS .....	68
<b>C. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES AVANCEES</b> .....	69
I. HYPOTHESES MAJORITAIREMENT RECONNUES : HYPOTHESES LESIONNELLES .....	69
1. Intervention du peptide A $\beta$ .....	69
2. Interaction $\beta$ amyloïde-protéine tau .....	70
II. AUTRES HYPOTHESES AVANCEES .....	71
1. Hypothèse génétique .....	71
2. Hypothèse inflammatoire .....	72
3. Hypothèse oxydative .....	73
<b>TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	74
<b>A. LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER</b> .....	74
I. TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS .....	74
1. Les anticholinestérasiques .....	74
1-1. Le mécanisme d'action .....	75
1-1-1. Spécificité des molécules .....	75
1-1-2. Fonctionnement de l'enzyme .....	76
1-1-3. Activité de médicaments .....	76
a. Type de liaison .....	76
b. Mode d'action spécifique de la galantamine .....	77
1-2. Les 3 anticholinestérasiques en pratique .....	77
1-2-1. Indication .....	77
1-2-2. Posologie .....	78
1-2-3. Effets secondaires .....	79
1-2-4. Contre-indications, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi .....	80
2. Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate : EBIXA® .....	81
2-1. Mécanisme d'action .....	81
2-2. Indication .....	82
2-3. Différentes formes galéniques et posologie .....	82
2-4. Effets secondaires .....	83
2-5. Contre-indication, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi .....	83
3. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique spécifique de la maladie d'Alzheimer .....	83
II. TRAITEMENTS DES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX .....	84
1. Traitement de la dépression et des troubles affectifs .....	85
1-1. Dépression .....	85
1-2. Anxiété .....	85
2. Traitement des troubles psychotiques .....	85
3. Traitement des troubles du comportement .....	86
4. Traitement des troubles du sommeil .....	87

<b>B. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES</b> .....	87
<i>I. INTERVENTION SUR LES DESORDRES METABOLIQUES</i> .....	88
1. Action sur la cascade amyloïde .....	88
1-1. Modulateurs des sécrétases .....	88
1-1-1. Les inhibiteurs des $\beta$ et $\gamma$ sécrétases .....	88
1-1-2. Activateurs de l' $\alpha$ sécrétase .....	89
1-2. Immunothérapie .....	89
1-3. Inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde .....	89
1-4. Agents augmentant la clairance du peptide A $\beta$ .....	90
2. Action sur la tauopathie .....	90
2-1. Inhibiteurs des kinases et activateurs des phosphatases .....	90
2-2. Inhibiteurs de l'agrégation des protéines tau .....	90
<i>II. INTERVENTION SUR LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</i> .....	91
<i>III. INTERVENTION SUR LES NEURONES</i> .....	91
<i>IV. MEDICAMENT PARTICULIER : LE DIMEBON®</i> .....	91

<b>CONCLUSION</b> .....	93
-------------------------	----

<b>ANNEXES</b> .....	94
----------------------	----

<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	107
----------------------------	-----



## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3308

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **Titre de la thèse**

La maladie d'Alzheimer : données actuelles.

---

## **Résumé de la thèse**

N'épargnant plus aucune famille, la maladie d'Alzheimer est devenue un véritable fléau. Le caractère irréversible de la désintégration des fonctions intellectuelles et sa fréquence élevée à un âge tardif, l'ont fait longtemps considérée uniquement comme une démence sénile. Aujourd'hui, elle est reconnue comme une véritable pathologie, à caractère multifactoriel.

C'est une maladie neurodégénérative, révélée par des troubles mnésiques. Elle se poursuit par un syndrome aphaso-apraxo-agnosique. Les troubles psychiques et comportementaux, faisant partie intégrante de la maladie, sont source de grande souffrance pour les familles.

Bien que découverte depuis plus de 100 ans, les mécanismes conduisant à cette démence ne sont pas totalement élucidés. Deux lésions, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires, sont caractéristiques de la maladie.

Les recherches se multiplient afin de mieux comprendre cette maladie. Le but étant de trouver les causes du processus pathologique, des méthodes de diagnostic précoces et fiables et surtout un traitement curatif.

Les traitements actuellement proposés agissent uniquement sur le déficit en neurotransmetteurs. Ce sont les anticholinestérasiques et les antagonistes des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate.

Malgré leur effet uniquement symptomatique et la variabilité des réponses des patients, ils ont le mérite de stabiliser la progression de la maladie.

La recherche est en plein essor, de nombreuses pistes thérapeutiques sont exploitées. Certaines sont très prometteuses et devraient aboutir, prochainement, à l'élaboration de médicaments préventifs et curatifs.

---

## **Discipline**

Pharmacie

---

**Mots clés** Maladie d'Alzheimer  
Plaques séniles, protéine bêta amyloïde  
Dégénérescences neurofibrillaires, protéine tau  
Cognition, traitement

---

## **Intitulé et adresse de l'UFR**

Université de Limoges  
Faculté de pharmacie  
2, rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES Cedex