

Université de Limoges

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

MALADIE D'ALZHEIMER ET DEPRESSION : INFLUENCE POSSIBLE DES ANTIDEPRESSEURS

THESE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 04 septembre 2012

par

Eliette PAGES

Née le 28 juin 1987 à Brive la Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme. le Professeur N. OUDART Président (directrice)
M. le Doyen Professeur J.L DUROUX Juge
M. le Professeur J.P CLEMENT Juge
Mme. le Docteur A. DRUET-CABANAC Membre invité (co-directrice)

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE

MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,
Madame le Professeur Oudart,
Professeur de Pharmacologie

Vous m'avez fait l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances, votre esprit critique et vos conseils avisés.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Soyez assurée de ma parfaite considération.

A Monsieur le Doyen,
Professeur de Biophysique et Biomathématiques

Vous vouez une attention précieuse à chacun de vos étudiants, à leur travail, ainsi qu'à leur avenir.

Vous m'avez accordé une entière confiance et j'en suis flattée.

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse, je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Clément,
Professeur de Psychiatrie

Sans vous, je n'aurais pas pu mener à terme ce sujet si complexe dans lequel vous excellez.

Je vous remercie pour vos conseils toujours précieux et votre disponibilité.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Druet Cabanac,

Vous m'avez ouvert les portes du CMRR, ce qui m'a permis de faire mes premiers pas dans la recherche.

Vous avez toujours été d'une grande disponibilité à mon égard. Vous m'avez guidée tout au long de mon étude et soutenue dans les moments difficiles.

Vous avez accordé une grande confiance à mon travail. Vos grandes qualités humaines et votre gentillesse sont pour moi un exemple. Grace à vous, cette étude menée au CMRR restera pour moi une expérience très enrichissante et très agréable. Je vous en suis très reconnaissante.

Je suis très honorée de votre présence dans le jury.

A Benjamin Calvet

Merci beaucoup pour votre participation à cette recherche et votre grande disponibilité à mon égard.

A toute l'équipe de CMRR : Christine, Alex, Cécile, qui ont toujours été d'un grand dévouement. Merci pour votre aide précieuse.

A Rafik Abdesselam, Professeur de statistique à l'université de Lyon.

Un grand merci à toi Rafik, pour ta contribution à mon étude et ces après midi que tu as consacrés à m'initier aux statistiques ! Ton immense compétence dans le domaine des statistiques et la passion que tu voues à ton travail sont pour moi un exemple.

A Thibault,

Élément essentiel de mon bonheur et de ma joie de vivre. Tu as toujours été là pour me soutenir dans mes projets, tu m'as épaulé dans les moments difficiles et permis d'affronter chaque obstacle avec sérénité. Je t'en suis reconnaissante. Tu m'as donné la force de réussir.

A mes parents,

Persévérance et travail, deux valeurs que vous m'avez inculquées depuis que je suis née ! Vous m'avez toujours soutenue dans les moments difficiles, vous m'avez supportée pendant toutes les périodes des partiels (et dieu sait qu'une Lili stressée ce n'est pas facile à gérer !). Ma réussite universitaire est la votre aussi ! Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma reconnaissance.

A Sylvie et Clara, pour nos six ans de faculté partagées, qui ont fait naître de précieuses amitiés.

Mes derniers mots seront pour : Nanou, ma grande amie d'enfance, que je remercie pour ses talents de traductrice !

Sommaire

REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION.....	14
PREMIERE PARTIE : LA MALADIE D'ALZHEIMER	
I. DÉFINITIONS.....	16
A. HISTORIQUE	16
B. LA DEMENCE AUJOURD'HUI	17
C. LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	18
II. EPIDEMIOLOGIE.....	20
A. UNE POPULATION VIEILLISSANTE	20
B. QUELQUES CHIFFRES.....	20
C. LES FACTEURS DE RISQUE	21
D. LES FACTEURS PROTECTEURS	22
III. PHYSIOPATHOLOGIE	23
A. LESIONS PAR EXCES.....	23
1. <i>Les plaques séniles</i>	23
2. <i>Le peptide Aβ</i>	25
3. <i>La dégénérescence neurofibrillaire : DNF</i>	27
B. LESIONS « PAR DEFAUT ».....	27
1. <i>La perte neuronale</i>	27
2. <i>La perte synaptique</i>	28
3. <i>Lésions macroscopiques</i>	28
C. ANOMALIES BIOCHIMIQUES	28
1. <i>Deficit en acetylcholine</i>	28
2. <i>Excédent en glutamate</i>	31
3. <i>Toxicite generee par le dereglement de l'homeostasie du calcium</i>	32
IV. DESCRIPTION CLINIQUE	32
A. SIGNES CLINIQUES COGNITIFS.....	32
1. <i>Les troubles mnésiques</i>	32

2.	<i>Les troubles aphasiques.....</i>	35
3.	<i>Les troubles apraxiques.....</i>	37
4.	<i>Les troubles gnosiques et visuo- spatiaux.....</i>	38
B.	LES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX.....	39
1.	<i>Troubles de l'humeur : anxiété et dépression</i>	39
2.	<i>L'apathie.....</i>	39
3.	<i>Troubles d'allure psychotique : hallucinations, délires, agitation, agressivité</i>	40
4.	<i>Syndrome frontal comportemental : désinhibition et euphorie.....</i>	40
5.	<i>Troubles des conduites élémentaires.....</i>	40
C.	LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE	41
V.	LE DIAGNOSTIC	43
A.	L'ENTRETIEN	43
B.	L'EXAMEN CLINIQUE	44
1.	<i>Fonctions cognitives générales.....</i>	44
2.	<i>Mémoire épisodique</i>	44
3.	<i>Sémantique et langage.....</i>	45
4.	<i>Mémoire de travail.....</i>	45
5.	<i>Fonctions exécutives</i>	46
6.	<i>La praxie.....</i>	47
7.	<i>Le fardeau de l'aidant.....</i>	48
C.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	49
1.	<i>Examens de neuro-imagerie.....</i>	49
2.	<i>Examens biologiques.....</i>	53
VI.	TRAITEMENT	55
A.	TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS.....	55
1.	<i>Les anticholinestérasiques.....</i>	55
2.	<i>Les antiglutamatergiques.....</i>	59
3.	<i>Les nouvelles approches thérapeutiques.....</i>	60
B.	LES TRAITEMENTS DES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX	60
1.	<i>La dépression</i>	61
2.	<i>Anxiété.....</i>	61
3.	<i>L'agitation et l'agressivité</i>	61
4.	<i>Troubles psychotiques</i>	61
VII.	LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	62

A.	INTRODUCTION	62
B.	LA DEPRESSION CHEZ LE SUJET AGE	63
C.	DIAGNOSTIC DE LA DEPRESSION CHEZ LE SUJET ATTEINT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	65
1.	<i>Diagnostic différentiel de la dépression et de la MA</i>	65
2.	<i>La difficulté d'établir le diagnostic.....</i>	65
3.	<i>Critères provisoires de la dépression dans la MA (NIMH-Dad).....</i>	66
4.	<i>Impact de la dépression dans la MA.....</i>	67
D.	LES HYPOTHESES ETIOLOGIQUES DE LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	68
1.	<i>La MA est un trouble secondaire à la démence</i>	68
2.	<i>La dépression est un facteur de risque de démence.....</i>	69
E.	LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	70
1.	<i>Les différentes classes d'antidépresseurs.....</i>	70
2.	<i>Stratégie thérapeutique dans la MA.....</i>	71

DEUXIEME PARTIE: ETUDE DE L'IMPACT DE LA PRESCRIPTION D'ANTIDEPRESSEURS SUR LA COGNITION DE SUJETS DEMENTS

I.	INTRODUCTION.....	73
II.	OBJECTIFS ET HYPOTHESES	74
III.	METHODOLOGIE	74
A.	TYPE D'ETUDE.....	74
B.	POPULATION DE L'ETUDE	74
C.	OUTILS	75
1.	<i>Cognition</i>	75
2.	<i>Symptômes dépressifs</i>	76
D.	DEROULEMENT DE L'ETUDE	76
E.	ANALYSES STATISTIQUES.....	76
IV.	RESULTATS	76
A.	POPULATION DE L'ETUDE	76
B.	IMPACT DES ANTIDEPRESSEURS SUR LA COGNITION.....	79
V.	CONCLUSION, PERSPECTIVES	82
VI.	DISCUSSION GENERALE	84
	CONCLUSION	86

BIBLIOGRAPHHIE	87
TABLES DES MATIERES	95
TABLE DES ILLUSTRATIONS, TABLEAUX, FIGURES ET ABREVIATIONS ...	99
ANEXES.....	101
SERMENT DE GALIEN	105

INTRODUCTION

Les démences sont des affections neurologiques fréquentes et graves qui représentent les principales pathologies mentales des personnes âgées.

Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives, en particulier de la mémoire, avec un retentissement significatif sur la personnalité, les activités de la vie quotidienne, le fonctionnement social et l'autonomie du patient.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme de démence la plus fréquente des personnes âgées. En France, elle touche une large proportion de la population soit environ 6% des personnes âgées de plus de 65 ans.

Ce n'est que récemment qu'elle a été reconnue comme maladie et plus seulement comme une composante du processus normal du vieillissement. La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par des troubles de la mémoire puis du langage, de la reconnaissance ainsi que de la gestuelle. Cette maladie est souvent ressentie comme une fatalité, ce d'autant que les traitements sont uniquement symptomatiques. De grandes hésitations persistent quant à leur efficacité, difficile à évaluer sur une maladie évolutive. Fin 2011, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a réévalué les quatre médicaments de la MA disponibles à l'heure actuelle ; ils ont ainsi été rétrogradés d'un Service Médicale Rendu (SMR) de niveau « important » à un SMR de niveau « faible ».

Plusieurs études montrent que la grande majorité des patients atteints de la MA souffrent de symptômes neuropsychiatriques. La dépression est l'une des comorbidités neuropsychiatriques les plus fréquentes de la MA. Les études disponibles sur l'étiologie et le traitement de la dépression dans la MA sont rares et les résultats souvent contradictoires.

Après une première partie consacrée à l'état des lieux de la MA, la deuxième partie portera sur une étude épidémiologique conduite à partir du CMRR (Centre de la Mémoire, de Ressources et de Recherches du Limousin).

Cette étude «Impact de la prescription d'antidépresseurs sur la cognition de sujets déments », a pour objectif d'évaluer les effets de la prise d'un traitement antidépresseur au long cours sur la cognition de sujets âgés déments dépressifs.

Première partie : La Maladie d'Alzheimer

I. DÉFINITIONS

A. HISTORIQUE



Illustration 1 : Aloïs Alzheimer (1862-1915)

Le terme de démence apparaît au début du XIX^{ème} siècle dans le domaine médical, mais le mot existerait depuis le XIV^{ème} siècle et dériverait du latin « dementia », constitué du préfixe « de » et de « mens » : l'esprit. A son origine, ce terme est donc synonyme de folie.

L'introduction du mot démence dans le vocabulaire médical est attribuée à PINEL, qui définit la démence comme : « un état mental consistant dans une faiblesse ou une imperfection de jugement ».

Jean-Etienne ESQUIROL (médecin « aliéniste », 1772-1840), en donna la première description rigoureuse : « la démence est une affection cérébrale caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté ».

En 1907, Aloïs Alzheimer publie l'étude anatomo-clinique d'une patiente âgée de 51 ans ayant présenté un délire de jalousie suivi d'une désintégration des fonctions cognitives. A l'examen de son cortex cérébral, il retrouve des lésions analogues à celles observées dans la démence sénile : les plaques séniles, associées à des lésions jusque-là inconnues, caractérisées par des amas de fibrilles de neurones : les dégénérescences neurofibrillaires.

Ernest Kraepelin introduit la notion de démence précoce et donne en 1910 le nom de son élève Alzheimer à la démence présénile dégénérative. Ainsi, en 1912, dans son traité de psychiatrie, Kraepelin individualise la « maladie d'Alzheimer » comme une démence du sujet jeune, rare et dégénérative, réservant le terme de « démence sénile » aux démences vasculaires du sujet âgé.

Jusqu'au début des années 80, il n'existait que des tests de dépistage de la démence, rapides et simples, qui n'avaient aucune spécificité vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. A partir des années 90, des outils plus performants et des critères de diagnostic ont été mis au point (Lebert, 2010 ; Monloubou, 2007).

B. LA DEMENCE AUJOURD'HUI

Définition neurologique

Actuellement, la démence est définie comme un affaiblissement progressif de l'ensemble des fonctions intellectuelles, mémoire, attention, jugement, capacité de raisonnement et les perturbations qui en résultent.

Définition selon l'OMS

Selon l'OMS, dans sa classification internationale des maladies [10^{ème} édition (CIM-10)], la définition est la suivante :

- ✓ altération progressive de la mémoire et de l'idéation,
- ✓ suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne,
- ✓ apparue depuis au moins 6 mois,
- ✓ et présence d'au moins un trouble suivant : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modification de la personnalité.

Cette définition ne suppose pas une dégradation intellectuelle importante mais restreignant l'activité du sujet par rapport à ses activités antérieures. (Lebert 2010).

Définitions selon le « DSM-IV »

Aujourd'hui, les démences ont des définitions bien codifiées par des critères diagnostiques internationaux établis par le National Institute of Neurological and Communicative Disorders et le Stroke- Alzheimer's Disease and related Disorders Association (NINCDS- ADRDA) et le diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4^{ème} édition (DSM-IV) (Guelfi et al. 1996 – American Psychiatric Association). Depuis la version du DSM-III (American Psychiatric Association [APA], 1980), puis celle du DSM-III-R (APA, 1987), enfin celle du DSM-IV (APA, 1994) et du DSM-IV-TR (APA, 2003), la définition de la démence a connu peu de modifications.

Nous verrons dans le diagnostique de la MA les points communs et les différences avec les autres formes de démence.

C. LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente des démences : environ 60%. C'est une démence dégénérative qui, par définition, entraîne une atrophie et une mort neuronale progressive, ce qui perturbe les circuits neuronaux. Avant la mort du neurone, il existe une réduction de l'arborisation dendritique.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée sur le plan physiopathologique par trois lésions caractéristiques : la dégénérescence neurofibrillaire, les plaques séniles et les angiopathies amyloïdes.

Ces lésions sont aussi présentes dans le vieillissement cérébral normal. En revanche, leur densité et leur répartition dans le cerveau est différente. La maladie d'Alzheimer n'est donc pas l'évolution inéluctable du vieillissement cérébral mais une maladie bien distincte, surtout présente chez les personnes âgées après 65 ans (on parlera alors de « démence sénile de type Alzheimer »), mais survenant également chez de jeunes patients, entre 40 et 65 ans (on parlera alors de « maladie d'Alzheimer présénile »).

La Communauté Scientifique Internationale s'appuie sur la classification américaine des maladies psychiatriques : DSM IV (Diagnostic and statistical Manuel of Mental Disorders) pour définir cette maladie. Ces critères sont construits en deux temps : tout d'abord le diagnostic de démence, puis les particularités de cette démence propres à la maladie d'Alzheimer (illustration 2).

Critères diagnostics de la Démence de type Alzheimer selon le DSM IV

APA, 1984

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 ultérieurement) ;
- 2) une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a) *aphasie (perturbations du langage),*
 - b) *apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré les 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 des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

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

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

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (Trouble dépressif majeur, Schizophrénie).

Illustration 2 : Critères diagnostics NINCDS/ADRDA (McKhann et al., 1984).

II. EPIDEMIOLOGIE

A. UNE POPULATION VIEILLISSANTE

Dans notre société, l'espérance de vie a quasiment doublé en moins d'un siècle. Cet important vieillissement de la population explique l'émergence de la MA qui se développe principalement chez les personnes âgées (la majorité des cas après 75 ou 80 ans).

Les scénarios démographiques de l'INSEE montrent une augmentation de la proportion des personnes âgées : la proportion des personnes de 65 ans et plus, qui était de 16,5% en 2004, devrait passer à 21% en 2020 et à 28% en 2040. (Helmer et al 2006 ; Bechu, 2009).

B. QUELQUES CHIFFRES

On estime que la MA touche 24 millions de personnes dans le monde, avec environ 4,6 millions de nouveaux cas chaque année.

En France, on estime qu'il y a plus de 860.000 personnes atteintes d'Alzheimer ; ce chiffre pourrait doubler d'ici 2020, jusqu'à atteindre 2,1 millions en 2040.

Le nombre de nouveaux cas annuel est estimé à 225.000, dont 10.000 cas qui apparaissent avant 60 ans.

D'après les données de l'étude PAQUID, la prévalence chez les sujets de 75 ans et plus est estimée à 13,2% pour les hommes et à 20,5% pour les femmes.

La MA peut prendre deux formes différentes : la forme familiale, très rare, due à une mutation génétique, et la forme sporadique. Cette dernière, la plus courante, représente 90% des cas. (Helmer et al 2006 ; Bechu, 2009).

C. LES FACTEURS DE RISQUE

De nombreux facteurs de risques ont été incriminés dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. Certains d'entre eux, tels que l'âge, l'allèleε4, l'apolipoprotéine E et le sexe ne sont pas accessibles à la prévention. Cependant, d'autres facteurs de risques ont été évoqués, et leur contrôle permettrait de développer des stratégies préventives. Il ne s'agit que de pistes qui ne sont pas encore confirmées.

L'âge

Au-delà de 65 ans, l'incidence double par tranche de 5 ans.

Les antécédents familiaux de la maladie

Plusieurs études ont mis en évidence un risque accru de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie.

Le sexe féminin

Les femmes sont plus touchées, mais la différence d'espérance de vie doit être prise en compte.

Les facteurs génétiques

Un seul fait l'objet d'un consensus général : la présence de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E.

Les facteurs de risque vasculaire

L'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'alcoolisme chronique, le surpoids, les accidents vasculaires cérébraux, l'athérosclérose ou encore la fibrillation auriculaire pourraient être des facteurs de risque de démence.

Le traitement de l'hypertension a confirmé une efficacité sur la prévention de la démence dans des études prospectives randomisées (études Syst-εur et progress).

La dépression

Il est difficile de déterminer si c'est un prodrome ou un véritable facteur de risque. Le stress permanent pourrait avoir un effet sur l'hippocampe qui deviendrait alors plus fragile. De plus, la dépression peut provoquer un isolement social qui favorise la baisse des pratiques intellectuelles et des activités de loisir stimulantes.

Traumatismes crâniens

Certaines études ont mis en évidence une relation entre des blessures ou commotions répétées pendant la jeunesse et le développement de la MA. Cela proviendrait d'une accumulation anormale de la protéine tau.

La taille de la tête

Plusieurs études récentes ont mis en évidence une association entre taille du périmètre crânien et risque accru de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, une petite taille cérébrale a également été associée à un début plus précoce de la maladie.

Facteurs environnementaux

L'exposition à l'aluminium entrainerait, à fortes doses, une neurotoxicité.

Les processus inflammatoires

Ils pourraient être à l'origine de processus inflammatoires.

D. LES FACTEURS PROTECTEURS

Le niveau d'éducation :

Un faible niveau d'étude majorerait le risque de développer la maladie. En effet, la moindre capacité de réserve cognitive favoriserait l'apparition plus précoce des signes cliniques. Une vie active et la pratique d'activités après la retraite pourrait retarder l'apparition de la démence.

L'environnement social :

Les personnes célibataires ou ayant un entourage social peu développé semblent avoir plus de risques de développer une démence. Il semble donc nécessaire de développer les contacts sociaux chez les personnes âgées.

Le traitement hormonal substitutif (THS) :

Les premières études réalisées avaient montré une diminution du risque de la MA chez les femmes prenant un THS. Ainsi, les œstrogènes auraient un effet neuroprotecteur : ils stimuleraient l'activité cholinergique, réduiraient la mort neuronale, moduleraient l'expression du gène de l'apolipoprotéine E dont un des allèles prédisposerait à la MA. Mais des études plus récentes ont suggéré le contraire : le risque de démence serait augmenté chez ces femmes dès la première année de traitement (Proult et al, 2011).

L'alimentation :

Consommer régulièrement du poisson, des fruits, des légumes et modérément du vin pourrait, par des effets anti-inflammatoires et antioxydants, diminuer le risque de développer la maladie.

L'activité physique :

Des études récentes ont montré que la marche ou la pratique d'un sport pourrait diminuer le risque de développer une démence. Il serait donc conseillé d'inciter les personnes âgées à pratiquer une activité physique régulière adaptée à leur âge (Dartigues et al, 2001 ; Helmer et al, 2006 ; Bechu, 2009).

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Les lésions principales de la MA sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Elles sont dues à l'accumulation anormale de deux protéines : le peptide A bêta amyloïde ($A\beta$) et la protéine tau, toutes deux présentes naturellement dans le neurone. Il s'agit de lésions par « excès ».

D'autres, non spécifiques et caractérisées par un défaut de neurones et de synapses, sont des lésions dites « par manque ». Nous les examinerons successivement.

A. LESIONS PAR EXCES

(D'après : Lagautrière, 2009)

1. LES PLAQUES SENILES

Les plaques séniles sont des structures sphériques d'environ 40 micromètres de diamètre comportant une couronne de prolongements nerveux ou « neurites » et un dépôt central de substance amyloïde. La protéine tau s'accumule dans la couronne de ces plaques.

Le terme de plaque neuritique est utilisé pour insister sur la présence des prolongements nerveux mis en évidence par les colorations argentiques et les anticorps anti-tau. Le dépôt central ou cœur de la plaque sénile est coloré par le rouge Congo et la thioflavine S. En effet, cette propriété tinctoriale définit le caractère amyloïde d'une protéine (Dessi et al.1997).

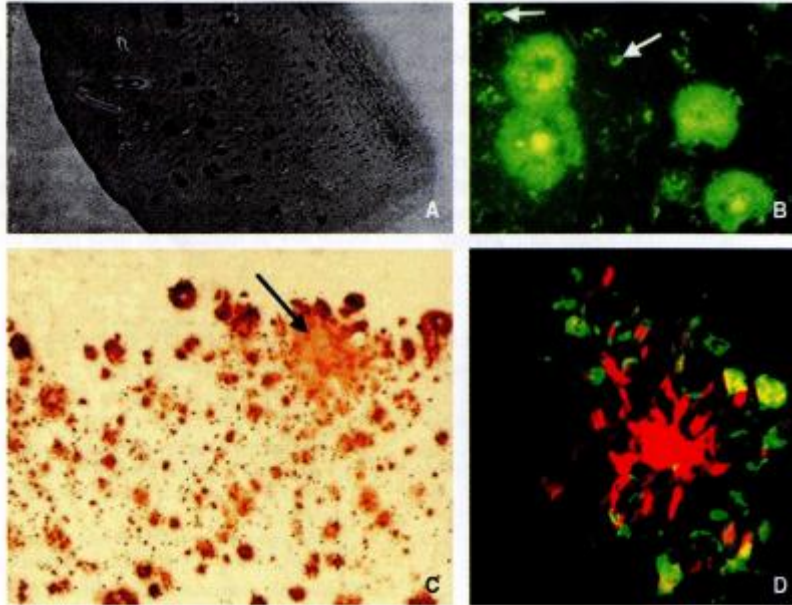


Illustration 3 : Histologie et immunochimie des plaques amyloïdes (Delacourte et al. 2007)

A : coupe histologique du cortex d'un patient dément. On peut noter la présence de plaques et de cellules nerveuses altérées.

B : Plaques : Plaques amyloïdes colorées par la thioflavine

C : Coloration immunochimique des dépôts de peptides A β agrégés révélés avec un anticorps anti-peptide amyloïde A β .

D : Plaque sénile. Le cœur est marqué par le rouge thiazine. Les neurites dystrophiques périphériques sont immunomarqués par un anticorps dirigé contre les protéines Tau.

2. LE PEPTIDE A β

a) Description

Le peptide A β (b β ta amyloïde), constituant majeur de la substance amyloïde, est un peptide de 36 à 43 acides aminés qui est produit physiologiquement en très petite quantité. Il est synthétisé par protéolyse d'une glycoprotéine de grande taille : l'APP (Amyloid Protein Precursor), précurseur de la protéine amyloïde. En effet, l'APP présente une voie catabolique favorisée par l'action de deux protéases : la β sécrétase ou BACE1 (β site APP cleaving enzyme 1) et la gamma sécrétase contenant entre autres les Présénilines 1 et 2. Le clivage du précurseur aboutit à la synthèse de différents types de peptides A β ; le peptide A β 42 plus hydrophobe est le principal constituant des plaques séniles.

b) Métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde

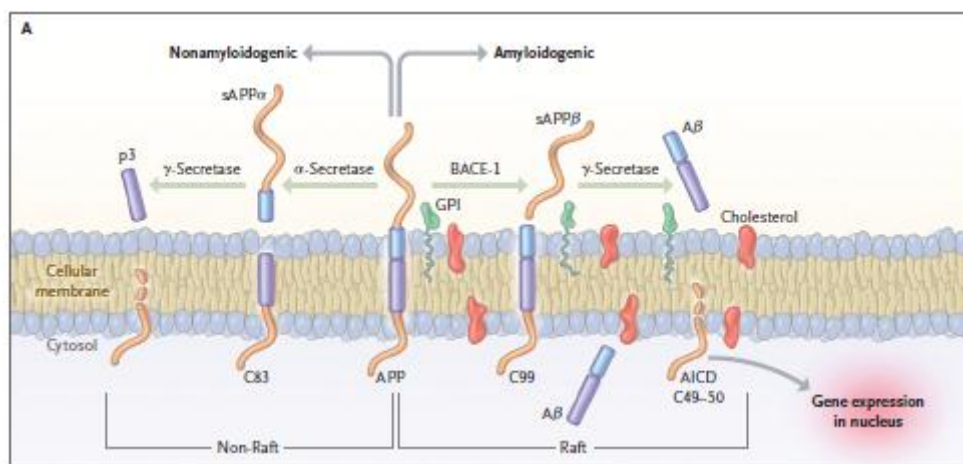


Illustration 4 : Métabolisme du précurseur du peptide A β (Querfurth et al. 2010).

Au niveau de la voie non amyloïdogène :

Le clivage de l'APP par l' α sécrétase aboutit à la libération de deux segments : le sAPP α et le C83. Ce dernier est par la suite digéré par les γ sécrétases, libérant le peptide P3 et AICD. Cette voie est largement majoritaire dans les conditions physiologiques.

Au niveau de la voie amyloïdogène :

Le clivage de l'APP par la BACE-1 aboutit à la libération du segment sAPP β et c99. Ce dernier, après l'action des γ sécrétases, génère le peptide A β et AICD. Selon l'endroit au niveau duquel la coupure a eu lieu, on obtient soit le couple A β 1-42/AICD 57 soit le couple A β 1-40/AICD 59.

Ainsi, lorsque les sécrétases subissent des perturbations, cela modifie également la formation du peptide A β . La connaissance de l'implication de ces sécrétases permet de mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des essais visant à bloquer la voie des γ sécrétases et d'activer l' α sécrétase sont en cours.

Dans les conditions non pathologiques, le peptide A β est évacué par des mécanismes de transport ou dégradé par des enzymes protéolytiques :

- ✓ La Néprilysine(NEP) : Elle dégrade les monomères A β et les oligomères. Une réduction de cette enzyme provoque une accumulation cérébrale du peptide A β .
- ✓ L'enzyme de dégradation de l'insuline : Elle dégrade les petits peptides comme l'insuline et les monomères A β . Chez la souris, la diminution du taux de cette enzyme réduit la dégradation d'A β de plus de 50%. Inversement, la surexpression de la NEP et de l'enzyme de dégradation de l'insuline prévient la formation des plaques.

c) Processus à l'origine des lésions

Le déséquilibre entre la production et l'élimination provoque une accumulation du peptide A β . Synthétisé alors en excès, il s'agrège à l'intérieur des neurones pour former des dépôts diffus nommés dépôts pré-amyloïdes. Cette accumulation peut être à l'origine de la MA.

Le peptide A β s'agglomère spontanément sous plusieurs formes physiques. Il adopte notamment au sein des plaques amyloïdes une conformation particulière en feuillets β plissés, ce qui le rend pratiquement insoluble et très stable. Ainsi, les peptides A β , organisés en plaques séniles, deviennent neurotoxiques. Ils seraient à l'origine d'une cascade métabolique qui provoquerait la mort neuronale puis la démence.

Le clivage anormal de la l'APP pourrait être dû soit à une mutation de son gène codant, soit à la présence d'un inhibiteur de protéase KPI (Kunitz-type protease inhibitor) qui pourrait inhiber l'action de l'alpha sécrétase laissant le champ libre aux β et γ sécrétases et à la production du segment A β (Govaerts et al. 2007).

Pour conclure, toute anomalie autour du précurseur de la protéine amyloïde va perturber la production du peptide A β et son accumulation va

aboutir à la mort cellulaire et au développement de la MA (Henry W et al. 2010).

3. LA DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE : DNF

La dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation intraneuronale de fibrilles. La quantité d'enchevêtrements neurofibrillaires est un marqueur de la sévérité de la MA. Ils sont composés majoritairement par une forme agrégée et hyperphosphorylée de protéine tau. Ce type de lésion impliquant la protéine tau n'est pas spécifique de la MA. Il est également retrouvé dans d'autres maladies dégénératives regroupées sous le terme de taupathies.

Dans des conditions normales, la protéine tau, qui est alors sous une forme soluble, favorise l'assemblage et la stabilité des microtubules (composants essentiels du cytosquelette des neurones) ainsi que des vésicules de transport.

Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau hyperphosphorylée devient insoluble, manque d'affinité vis-à-vis des microtubules et s'associe en paires de filaments hélicoïdaux qui finissent par envahir totalement le neurone. Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal (Henry et al. 2010).

B. LESIONS « PAR DEFAUT »

(D'après les travaux de Duyckaerts et al. 2008).

1. LA PERTE NEURONALE

La perte neuronale est liée à la présence et à la densité des DNF. Elle affecte des aires corticales spécifiques comme l'aire entorhinale. Elle pourrait être provoquée par les DNF que l'on retrouve en abondance dans les régions où la perte neuronale est importante.

Lorsque les neurones dont les DNF occupaient le cytoplasme meurent, les DNF subsistent à l'état de fantômes. On observe ce phénomène dans l'hippocampe ou l'aire entorhinale.

Une corrélation entre les marqueurs de l'apoptose et la présence de DNF a été mise en avant. Certains neurones en dégénérescence, normalement post mitotique, essaieraient d'entrer dans une phase de prolifération. L'impossibilité de se diviser les conduirait à leur mort.

2. LA PERTE SYNAPTIQUE

La perte des connexions est parfois si importante qu'elle provoque l'apparition d'une spongiose en bande très caractéristique dans la partie superficielle de la couche moléculaire du gyrus denté.

L'exploration des fentes synaptiques montrerait une baisse du nombre de synapses, partiellement compensée de façon temporaire par une augmentation de la taille de ces synapses (Scheff et al. 2000). Aux derniers stades de la maladie, une diminution du nombre des synapses ainsi qu'une diminution de la zone de contact synaptique seraient observées (Laot, 2009).

La perte synaptique n'est pas le meilleur marqueur des troubles cognitifs. La densité des DNF paraît plus étroitement corrélée à l'état cognitif.

Les peptides A β se fixent au niveau des synapses : ainsi la possibilité d'une « apoptose synaptique » a été suggérée.

3. LESIONS MACROSCOPIQUES

Au cours de la MA, le volume du cerveau est diminué. Cette atrophie concerne principalement la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal.

Le poids du cerveau diminue lui aussi, notamment au niveau du lobe temporal, pariétal et frontal.

L'atrophie du cortex porte aussi bien sur la substance grise que sur la substance blanche.

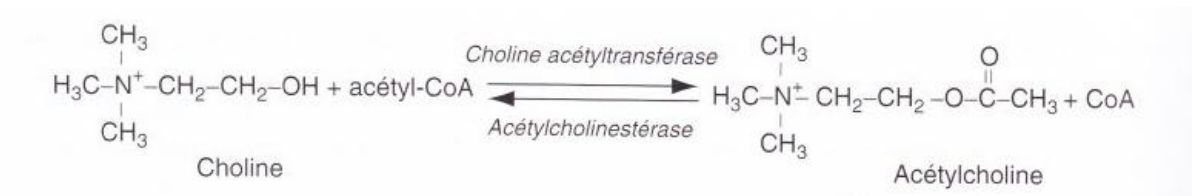
La perte du volume du cortex est associée à une dilatation des ventricules (Collective INSERM, 2007).

C. ANOMALIES BIOCHIMIQUES

1. DEFICIT EN ACÉTYLCHOLINE

Le système cholinergique est le plus précocement atteint dans la MA.

La choline provient de l'hydrolyse d'un lipide membranaire : la lécithine. Elle est ensuite acétylée au niveau du cerveau par une enzyme nommée choline-o-acétyl-transférase (CAT) pour produire l'acétylcholine (Ach). L'acétylcholine est par la suite dégradée au niveau de la fente synaptique par l'acétylcholinestérase (AChE) (Nadeau et al. 2006).



L'acétylcholine est un neurotransmetteur excitateur que l'on retrouve dans les jonctions neuromusculaires mais aussi dans le système nerveux central. On différencie deux classes principales de récepteurs à l'acétylcholine : les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques.

On retrouve dans le cerveau deux systèmes cholinergiques :

- ✓ Le premier inclut les noyaux médians du septum et le noyau basal de Meynert et innerve les aires corticales et sous corticales notamment les régions hippocampique et amyloïde.
- ✓ Le second se localise dans le mésencéphale et innerve essentiellement le thalamus (Descarries et al, 2004).

À travers ces projections, l'acétylcholine joue un rôle fondamental dans les modifications de la connectivité neuronale afin de former de nouvelles mémoires (des faits ou des compétences motrices).

Dans la MA, tout le mécanisme de neurotransmission est perturbé. Tout d'abord, l'activité de l'enzyme de synthèse de l'Acétylcholine est anormalement basse (Delcourt et al. 2007). Ensuite, l'activité de l'enzyme de dégradation de l'Ach est également réduite. Par ailleurs, une déplétion en axones cholinergiques dans les noyaux du septum médian et du noyau basal de Meynert a été mise en évidence. Enfin, une diminution des récepteurs nicotiques serait largement admise. Les résultats concernant les récepteurs muscariniques seraient beaucoup plus controversés (Laot, 2009).

Toutes ces perturbations conduisent à une réduction de la concentration en Ach au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. Il en résulte ainsi une détérioration de la capacité d'apprentissage de ces patients.

Dans la MA, le métabolisme de l'APP et de l'Aβ semble lié à l'activité cholinergique.

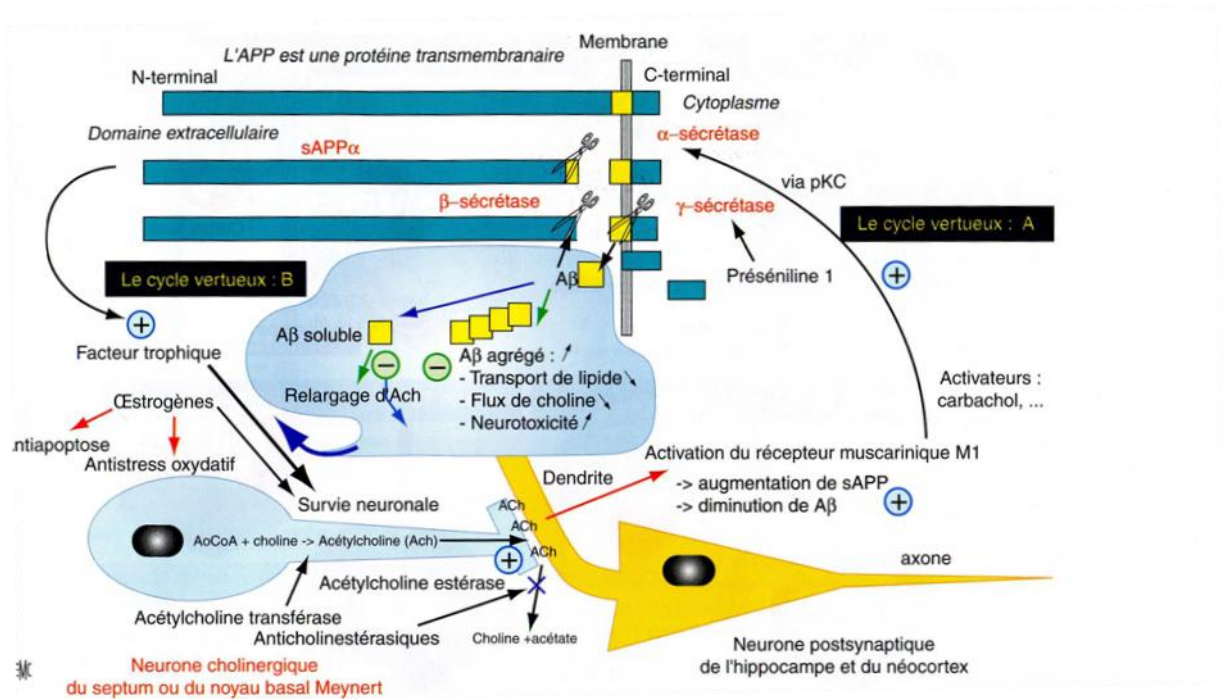


Illustration 5 : relation possible entre le métabolisme du précurseur de la protéine Aβ (APP) et le système cholinergique (Delacourte et al. 2007).

L'activation des récepteurs muscariniques stimule la voie non amyloïdogénique en favorisant la libération de sAPPα, neuroprotecteur, dans le domaine extracellulaire et active la ChAT. En revanche, lorsque le peptide Aβ est libéré en excès, il y a une inhibition du relargage de l'Ach, une diminution du transport des lipides et du flux de choline ainsi qu'une neurotoxicité vis-à-vis des neurones. Cette neurotoxicité est amplifiée par le manque de sAPPα neuroprotecteur.

Les récepteurs nicotiques sont également impliqués dans la neurotoxicité du peptide amyloïde. En effet, le peptide Aβ présente une forte affinité pour les récepteurs nicotiques, situés du côté pré-synaptique, notamment pour le récepteur alpha 7 (Delacourte et al. 2007 ; Laot, 2009).

2. EXCEDENT EN GLUTAMATE

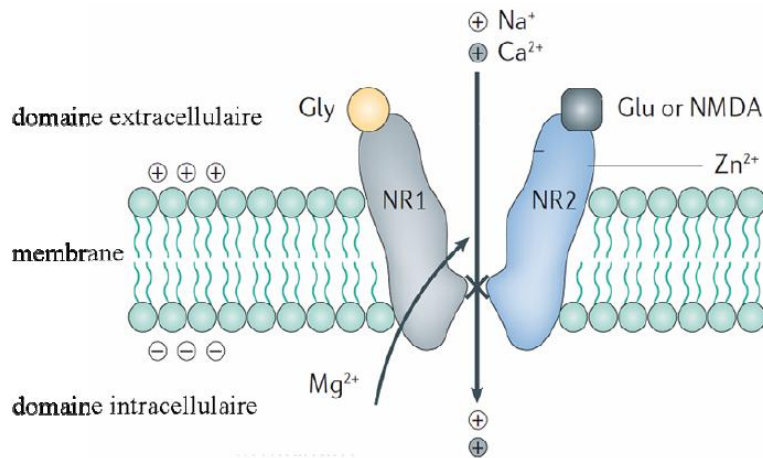


Illustration 6 : représentation du récepteur du NMDA activé par le glutamate (d'après Lipton, 2006).

« NR1 » et « NR2 » : sous unités 1 et 2 du récepteur du NMDA. « Glu or NMDA » : site de liaison du glutamate ou du NMDA. « Gly » : site de liaison de la glycine. « Zn²⁺ ».

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur dans le cerveau. Il est utilisé par de nombreux neurones du cortex cérébral. Ses principales fonctions consistent d'une part, en la communication neuronale et d'autre part en la modification de la connectivité qui est à la base de l'apprentissage (Nadeau et al. 2006).

Les récepteurs NMDA du glutamate sont impliqués dans les processus physiologiques tels que l'apprentissage et la mémoire, incluant le processus de potentialisation à long terme. En effet, les troubles de la mémoire sont évidents lorsque les antagonistes des récepteurs NMDA sont injectés dans différentes structures cérébrales lors des expérimentations animales.

Dans la MA, les dysfonctionnements du métabolisme énergétique et des systèmes de transport du glutamate ainsi que le stress oxydant provoquent l'accumulation de ce neurotransmetteur au niveau des synapses. Or, l'activation excessive (activation trop puissante ou trop prolongée) des récepteurs du glutamate conduit à la mort des cellules neuronales par le phénomène d'excitotoxicité.

En effet, l'entrée massive d'ions calcium qui entrent alors dans la cellule neuronale est toxique pour celle-ci. Elle conduit notamment à l'activation de kinases capables de phosphoryler la protéine tau et, de cette manière, induire sa toxicité (Sonois, 2007 ; Stuart et al. 1994 ; Lee et al 2004).

3. TOXICITE GENEREE PAR LE DEREGLEMENT DE L'HOMÉOSTASIE DU CALCIUM

Le calcium est le messager intracellulaire le plus important du cerveau. Il joue un rôle essentiel dans le développement neuronal, la transmission synaptique, la plasticité et la régulation des différentes voies métaboliques.

L'incapacité des neurones à réguler l'homéostasie du calcium est un aspect de la MA impliqué dans le dysfonctionnement des neurones et de leur mort (Sonois, 2007 ; Suh et al. 2002).

IV. DESCRIPTION CLINIQUE

A. SIGNES CLINIQUES COGNITIFS

Les signes de la maladie s'installent progressivement et se caractérisent avant tout par des signes de détérioration cognitive qui suivent la progression des lésions histologiques.

Classiquement, l'altération des fonctions cognitives débute par des troubles de la mémoire, pour se compléter ensuite par un syndrome aphaso-apraxo-agnosique avec des troubles des fonctions exécutives, du jugement et des troubles psycho-comportementaux.

1. LES TROUBLES MNESIQUES

De nombreux auteurs ont abordé cette problématique notamment les travaux de : (Sellal et al. 2007, Lagautrière – 2009, INSERM 2007.)

a) Rappel : Les différentes mémoires

La mémoire à court terme

Elle est aussi appelée mémoire de travail. Elle permet de garder à l'esprit une information pendant quelques secondes à quelques minutes (garder un numéro de téléphone en tête avant de l'utiliser). Les informations sont ensuite effacées ; seule la répétition peut permettre de les stocker dans la mémoire à long terme. Elle permet de manipuler l'information avant de la restituer. C'est elle qui est mobilisée immédiatement pour faire un calcul ou comprendre une phrase.

La mémoire à long terme

Elle permet de se rappeler une information qui couvre des périodes de quelques minutes à quelques décennies.

La mémoire épisodique

La mémoire épisodique permet d'enregistrer, de stocker et de récupérer des informations personnellement vécues situées dans leur contexte spatial et temporel d'acquisition (Tulving, 2001).

Elle concerne des événements uniques situés précisément dans le temps et dans l'espace et qui possèdent un affect particulier. Par exemple un Noël passé avec sa famille à Chambéry en 1999.

La récupération des informations contenues dans cette mémoire est facilitée par des indices sensoriels, visuels, auditifs qui ravivent l'émotion ressentie par le sujet lors du vécu de cette expérience. Par exemple, une musique qui passe à la radio et qui nous rappelle une soirée durant laquelle cette mélodie était redondante.

La mémoire sémantique

La mémoire sémantique est la mémoire des mots, des concepts, des connaissances générales (calculs, histoires, connaissances scolaires...) qui nous permettent d'appréhender le monde. Elle définit la culture du patient. Les informations concernées ne sont pas situées dans un contexte précis. Par exemple, on a appris que Londres est la capitale de l'Angleterre mais on ne peut pas dire où et quand on a appris cette information.

La mémoire épisodique et la mémoire sémantique sont des mémoires dites explicites ou déclaratives. En effet, les informations encodées sous forme de symboles peuvent être exprimées par le langage. La récupération d'informations, de souvenirs se fait de manière consciente et volontaire.

A l'inverse, dans la mémoire implicite ou non déclarative, la récupération de l'information n'est pas accessible à la conscience. La mémoire procédurale est une forme de mémoire implicite.

La mémoire procédurale

La mémoire procédurale est la mémoire du savoir-faire et de l'habileté.

Par exemple : quand on sait faire du vélo, c'est parce qu'on a compris le principe de base et que l'on s'est longuement entraîné, mais ce savoir-faire ne peut pas être exprimé par le langage.

b) L'atteinte des différentes mémoires

Dans la maladie d'Alzheimer toutes les mémoires sont touchées.

Aux début, les évènements les plus récents sont oubliés. La mémoire de travail est donc précocément perturbée. Le patient est confronté à des difficultés dans le traitement de l'information et dans des situations de tâche double.

En ce qui concerne la mémoire à long terme, la mémoire épisodique est la première touchée, puis la mémoire sémantique est perturbée à son tour. La mémoire procédurale est atteinte la dernière.

c) La progression des troubles

Il a été établi que le dysfonctionnement de différentes régions cérébrales était responsable des troubles présents dans les différents systèmes de mémoire (Desgranges et al. 1998). La dégénérescence neurofibrillaire est un processus qui s'installe progressivement. C'est un phénomène d'évolution précise et hiérarchisé (illustration 7).

Les dégénérescences neurofibrillaires atteignent dans un premier temps la région hippocampique : le cortex trans-entorhinal, entorhinal, puis l'hippocampe. Le dysfonctionnement de la région hippocampique est responsable des troubles précoces de la mémoire épisodique chez le patient atteint de la MA. L'hippocampe joue un rôle dans la consolidation des souvenirs : il transforme une trace mnésique en souvenir dans la mémoire à long terme. Il semble, avec le cortex préfrontal, être impliqué dans l'encodage. Il joue donc un rôle important dans l'apprentissage d'informations épisodiques nouvelles (Yamasaki et al. 2012). Ainsi, chez les patients atteints de la MA, les faits récents ne sont pas correctement enregistrés et sont donc oubliés les premiers. Avec l'évolution de la maladie, les souvenirs de plus en plus anciens seront également oubliés.

Les lésions s'étendent ensuite dans régions néocorticales qui permettent le stockage d'informations anciennes. Les régions temporales sont les premières touchées. Les troubles de la mémoire sémantique proviennent d'un dysfonctionnement du cortex temporal gauche (Desgrange et al. 1998). Cette mémoire est donc perturbée très tôt dans la MA (Perry et al. 2000), alors qu'elle résiste bien aux effets de l'âge. Le manque de mots ou encore les troubles concernant la connaissance des personnes célèbres sont caractéristiques.

Les lésions rejoignent enfin le cervelet et les noyaux gris qui jouent un rôle dans la mémoire procédurale. Cette mémoire reste donc préservée dans les premiers stades de la maladie, mais l'atteinte des autres mémoires gêne les premières phases de l'apprentissage avant que celui-ci soit automatisé

(Beaunieux et al. 2006). Cependant, les procédures qui ont été acquises depuis longtemps sont préservées, comme le prouve le long maintien de la conduite automobile ou la capacité à préparer des plats par les cuisinières.

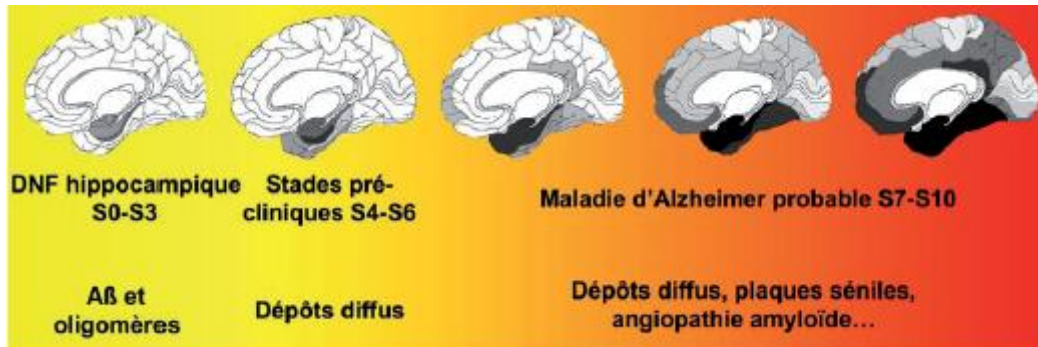


Illustration 7 : séquence d'apparition des dépôts de peptide A β et de la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) au cours de la MA.

> Stade S0 à S3 : atteinte de la région hippocampique

> Stade S4 à S6 : atteinte des régions temporales

> Stade S7 à S10 : envahissement du néocortex (régions associatives polymodales : régions temporales, frontales, pariétales ; puis les régions primaires sensibles et motrices).

2. LES TROUBLES APHASIQUES

Démence légère

Lorsque la démence est encore légère, le principal trouble observé est l'aphasie anomique, c'est-à-dire le manque de mots. Cette faiblesse du vocabulaire est détournée dans la conversation par des termes vagues tels que « le truc », « le machin » ou par des termes génériques tels que « un animal » pour « un chien ».

On observe également le phénomène d'anomie, caractérisé par la difficulté du sujet à nommer un objet qui lui est présenté alors que sa vue est intacte.

Dans la MA, la lecture de mots est généralement préservée jusqu'à un stade avancé de l'évolution. En revanche, l'écriture peut être perturbée précocement. L'agraphie se manifestera par une dysorthographe précoce (les mots irréguliers sont écrits de manière phonétique), des erreurs grammaticales et une perte de ponctuation.

Démence modérée

A ce stade, le manque de mots et la paraphrasie deviennent de plus en plus fréquents. Le discours devient alors incohérent.

La compréhension orale devient déficiente. Le patient a de plus en plus de difficultés à associer un mot à un concept.

L'écriture contient des paraphrasies, une perturbation du graphisme et de l'agencement spatial. Les patients ont tendance à écrire en lettres majuscules d'imprimerie et à mélanger cursives minuscules et majuscules d'imprimerie au sein d'un même mot (Eustache et Lambert, 1996).

Démence sévère

À un stade sévère, l'aphasie est globale.

Le flux verbal est réduit, le discours parasité de paraphrasies sémantiques et de palilalies (répétition de syllabes ou mots).

L'écriture devient de plus en plus illisible et la compréhension même de phrases simples reste aléatoire.

Transition	Tranzision	tranzision	tranzision
Album	Album	albebe	albebe
Baptême	Batême	bagame	bateme
Abdomen	Habdomène	alabome	dadomene
Oignon	Oinon	Oignou	oon
Agenda	Ajinda	asanda	ajedar
	1	2	3

Illustration 8 : agraphie de la MA.

(1 : démence légère, régularisations orthographiques ; 2 : démence modérée, combinaison de troubles aphasiques et apraxiques) (Sellal, 2004).

3. LES TROUBLES APRAXIQUES

(D'après les travaux de Dupetitmagnieux, 2006).

Ces troubles constituent rarement le mode d'entrée dans la maladie. Ils se caractérisent par un trouble de l'exécution du mouvement alors que le sujet n'a pas d'atteinte motrice ni sensorielle.

L'apraxie idéomotrice :

Elle est précoce et doit être particulièrement recherchée car elle peut passer inaperçue. Elle se caractérise par l'incapacité à exécuter un geste à la demande, alors que le patient le réalise très bien spontanément. Le patient a des difficultés à réaliser des mimes de gestes symboliques (geste de l'autostoppeur par exemple), ou des gestes d'utilisation d'objets (faire semblant de couper le pain ou de se peigner).

L'apraxie visuo-constructive :

Elle est précoce dans la MA et se caractérise par la difficulté du sujet à agencer plusieurs parties pour réaliser un tout. Elle est testée en demandant au malade de réaliser des dessins en deux ou trois dimensions, sur copie ou sur ordre.

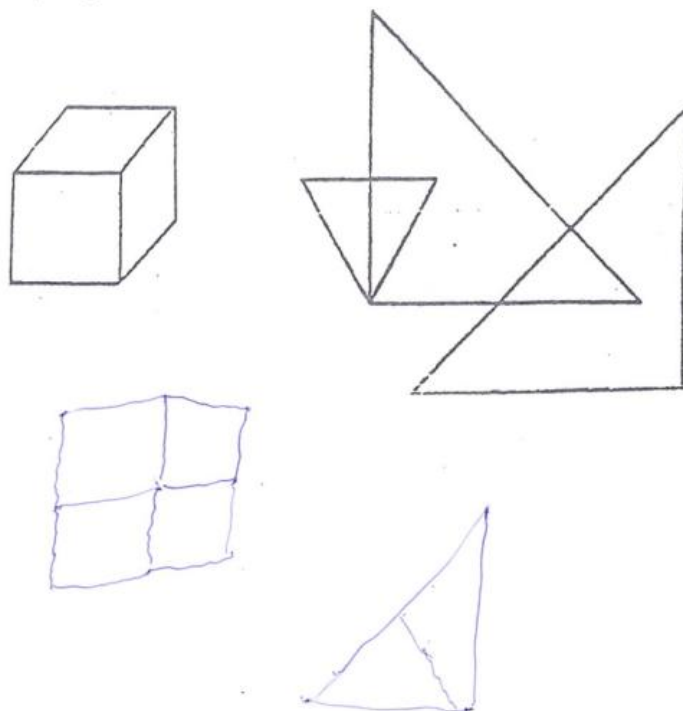


Illustration 9 : exemple d'apraxie visuo-constructive, sur demande de représentation de figure sur copie.

L'apraxie idéatoire :

Elle est plus tardive que l'apraxie idéomotrice. Elle se manifeste dans la vie quotidienne par une difficulté à utiliser des objets et appareils tels que l'électroménager, la télécommande ou un ouvre-boîte. L'entourage la décèle assez tardivement car le patient trouve facilement des stratégies d'évitement pour ce type de tâches.

L'apraxie de l'habillement :

On la retrouve fréquemment dans les stades d'évolution moyens. Elle est facilement décelable par l'entourage et motive souvent une consultation.

4. LES TROUBLES GNOSIQUES ET VISUO-SPATIAUX

(D'après les travaux de Dupetitmagnieux, 2006).

L'agnosie est un trouble de la reconnaissance.

L'agnosie visuelle :

Elle concerne tout d'abord la reconnaissance d'images puis la reconnaissance d'objets. Enfin, elle s'étend aux visages familiers. Cela peut expliquer le comportement agressif du patient vis-à-vis de l'entourage. Le malade finit même par ne plus reconnaître son propre visage.

L'anosognosie :

C'est l'absence de conscience de la maladie. Rapidement la conscience des troubles tend à disparaître pour laisser place à une minimisation de ceux-ci, leur ignorance, et parfois même leur déni. Elle explique l'absence de plainte mnésique par le patient.

Les troubles visuo-spatiaux :

Le patient perçoit mal l'espace lui-même, ce qui explique la désorientation spatiale d'abord dans un grand espace puis dans un environnement de plus en plus restreint (jusqu'à sa propre maison).

B. LES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX

(D'après : Sarazin, 2006).

La maladie d'Alzheimer est une maladie de la cognition mais aussi du comportement et de la relation vis-à-vis des autres.

Les symptômes neuropsychiatriques (SNP) sont observés chez plus de 60% des patients déments et sont liés aux stades de sévérité des démences (Sink, 2005).

Les SNP sont évalués par l'échelle du NPI (neuropsychiatric inventory).

Les SNP ont des effets néfastes chez les aidants des patients tels que le stress et la dépression.

De nombreux facteurs sont impliqués dans l'étiologie de ces troubles : des lésions cérébrales, des affections somatiques, des facteurs iatrogéniques, des facteurs environnementaux.

1. TROUBLES DE L'HUMEUR : ANXIETE ET DEPRESSION

L'anxiété et la dépression sont très fréquentes dès les stades débutants de la maladie et peuvent également s'observer pendant l'évolution.

L'anxiété du patient face à ses difficultés intellectuelles ou à la réaction de l'entourage est un signe précoce. À l'annonce du diagnostic, on peut observer parfois une réaction de catastrophe accompagnée d'une crise d'angoisse. Dans les formes évoluées, l'angoisse d'abandon est très fréquente.

La dépression majeure reste rare. Dans la MA, la dépression se caractérise notamment par : une anhédonie, un retrait social, une diminution de l'appétit, des troubles du sommeil, une irritabilité, un sentiment d'impuissance et de fragilité, un pessimisme, un sentiment de culpabilité, des idées de mort ou de suicide (Cummings et al. 2003).

2. L'APATHIE

L'apathie est un syndrome que l'on retrouve fréquemment chez les patients atteints de la MA. Elle se caractérise par une perte d'intérêt pour les activités habituelles et les relations sociales et familiales ainsi qu'un désengagement émotionnel et affectif.

3. TROUBLES D'ALLURE PSYCHOTIQUE : HALLUCINATIONS, DELIRES, AGITATION, AGRESSIVITE

Les troubles psychotiques apparaissent dans les stades modérément sévères à sévères de la maladie et sont étroitement liés à l'importance du déficit cognitif.

L'agitation et/ou l'agressivité se retrouvent chez plus de 70% des patients et se caractérisent par un comportement violent, menaçant, des cris et des injures (Mega et al. 1996)

Les idées délirantes se caractérisent par de fausses croyances comme des vols ou des infidélités, des fausses reconnaissances ou des non-reconnaissances d'un proche.

La paranoïa et des sentiments de persécution sont également possibles. Les hallucinations généralement visuelles surviennent dans les stades sévères de la MA et ont souvent un aspect effrayant.

Les études en scintigraphie cérébrale ont montré que les délires et les hallucinations sont associés à la sévérité de l'hypoperfusion corticale.

4. SYNDROME FRONTAL COMPORTEMENTAL : DESINHIBITION ET EUPHORIE

Les états maniaques sont très rares (moins de 5%) ; l'euphorie est plus fréquente (10%) (Mega et al. 1996).

La désinhibition, caractérisée par des propos grossiers ou une attitude inconvenante, peut survenir à un stade avancé de la maladie. Les excès de familiarité et de confiance se retrouvent fréquemment.

5. TROUBLES DES CONDUITES ELEMENTAIRES

Troubles de la sexualité

Chez 70% des patients on retrouve une réduction de la sexualité avec indifférence.

Troubles du comportement alimentaire

Ils sont habituels dans les stades sévères de la maladie et sont la cause de malnutrition sévère. L'anorexie peut s'observer dès le début de l'évolution, puis la survenue des troubles praxiques va par la suite compliquer la prise alimentaire.

Troubles du rythme veille/sommeil

Ils sont présents dans 40% des cas. Ils sont souvent caractérisés par une somnolence accrue l'après-midi et des éveils nocturnes responsables de déambulation et d'agitation. Une agitation anxieuse est fréquente, ce qui augmente les difficultés d'endormissement.

Comportements moteurs aberrants

Ils sont caractérisés par des déambulations sans but et des agitations psychomotrices qui peuvent rapidement mettre le patient en danger (Dupetitmagnieux, 2006 ; Cummings, 2003 ; Mega et al. 1996).

C. LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE

Pendant une dizaine d'année, la MA se développe de façon silencieuse. Ce n'est qu'ensuite que les symptômes apparaissent.

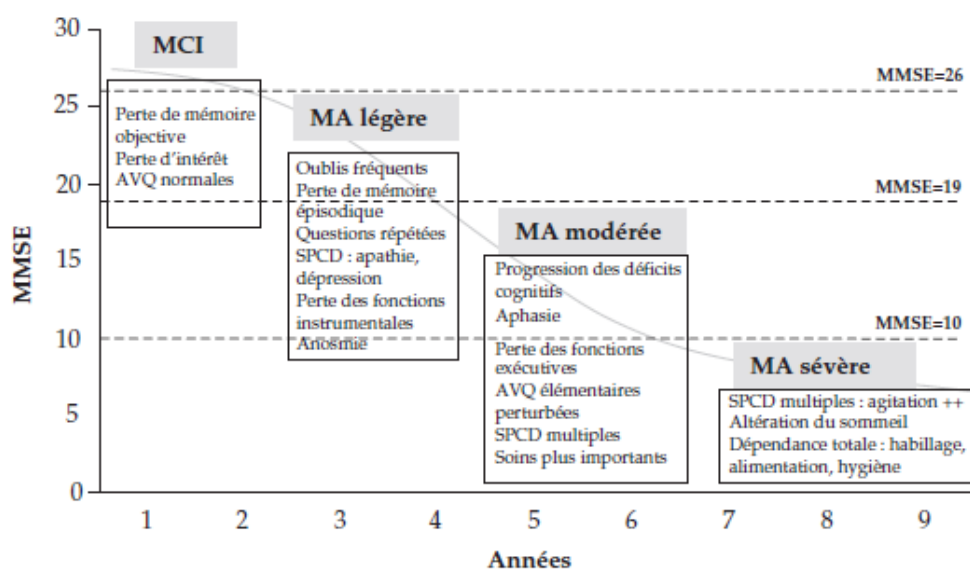


Illustration 10 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005).

La phase précoce

Elle dure de 2 à 4 ans

Mémoire : oubli des noms propres, des événements récents, difficultés à mémoriser de nouvelles informations et perte d'objets.

Concentration : difficulté à se concentrer, à suivre une conversation.

Langage : manque de mots, difficulté à communiquer.

Orientation : problèmes d'orientation dans le temps et dans les espaces peu familiers.

Comportement : passif ; les activités habituelles se raréfient ; agitation et anxiété.

La phase intermédiaire

Elle dure 2 à 10 ans.

Mémoire : troubles majeurs, la personne oublie progressivement les événements passés, ne reconnaît plus ses proches.

Concentration : le patient est de moins en moins capable de se concentrer, travailler devient impossible.

Orientation : la personne perd la notion du temps et du lieu.

Comportement : changement de personnalité, hallucinations, agressivité, agitation...

Autonomie : besoin d'une tierce personne pour les tâches quotidiennes.

Phase avancée

Elle dure 1 à 3 ans.

Mémoire : incapacité de se souvenir des faits récents et anciens, de communiquer et de traiter l'information reçue. Difficultés à lire, écrire, parler.

Orientation : désorientation totale. Perte de la notion de temps et confusion des endroits.

Comportement : communication de façon non verbale, émotions et sentiments encore ressentis, agitation et possible repli sur soi.

Autonomie : dépendance totale. Perte de la maîtrise de sa vessie et des intestins, difficultés à manger et avaler, incapacité à s'habiller et se laver (Dupetitmagneux, 2009 ; Campion et al. 2002 ; Société Alzheimer du Canada, 2008 ; Lagautrière, 2009).

V. LE DIAGNOSTIC

L'ANAES stipule que la démarche diagnostique pour un patient doit comporter :

- ✓ Un entretien avec le patient et un accompagnant
- ✓ Un examen clinique
- ✓ Des examens biologiques
- ✓ Un examen de neuro-imagerie

A. L'ENTRETIEN

Il se déroule avec le patient et un accompagnant qui est capable de donner des informations fiables sur le patient concernant :

- les antécédents médicaux personnels et familiaux
- les traitements antérieurs et actuels
- l'histoire de la maladie
- le retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne. Ce retentissement peut être évalué à l'aide de l'IADL.

L'IADL (Instrumental Activities of Daily Living) :

Ce test repose sur l'interrogatoire de l'aidant. L'échelle de Lawton évalue les activités instrumentales du patient. Cinq items sont communs aux deux sexes et font surtout appel aux activités cognitives : capacité à utiliser son téléphone, faire les courses, utiliser les moyens de transport, gérer son budget et être responsable de la prise des médicaments. La nécessité d'une aide pour au moins un item est considérée comme un retentissement significatif des troubles cognitifs sur la vie quotidienne.

L'interrogatoire porte également sur le niveau d'éducation, l'environnement social, les activités de loisirs et les habitudes diététiques.

Enfin, l'entretien recherche des troubles psychocomportementaux d'apathie, de dépression, d'anxiété, d'idées délirantes ... (Lagarde-Chaintrier, 2010).

Le NPI (Neuropsychiatric Inventory) :

Ce test est basé sur l'interrogatoire de l'accompagnant et évalue les symptômes comportementaux et psychologiques des quatre dernières semaines (Cummings et al. 1994). Il permet de suivre l'évolution des symptômes dans le temps et d'identifier leur fréquence et leur sévérité. Le questionnaire est composé de douze sections. Chacune explore les symptômes les plus fréquents dans les démences (Lagarde-Chaintrier, 2010 ; Dubois, 2008).

B. L'EXAMEN CLINIQUE

Il doit apprécier l'état cardiovasculaire (hypertension artérielle et autres facteurs de risque vasculaire), et évaluer les fonctions cognitives.

1. FONCTIONS COGNITIVES GENERALES

Le MMSE (mini-mental-state examination) :

Le dépistage des déficits cognitifs a été considérablement amélioré par l'utilisation de cet instrument standardisé. La passation de ce test ne nécessite que quelques minutes et fournit une quantification des déficits qui permet de suivre l'évolution du sujet. Le score global reflète une performance dont l'interprétation nécessite de prendre en compte l'âge du sujet, l'état affectif mais surtout le niveau culturel. Il ne peut remplacer un examen neuropsychologique, ni permettre à lui seul de faire le diagnostic d'une démence (Derouesné et al. 1999).

2. MEMOIRE EPISODIQUE

L'épreuve des 5 mots :

Elle se décompose en 2 étapes :

Première étape : elle permet de contrôler l'encodage des informations à retenir. Cette phase consiste à s'assurer par un rappel immédiat que l'information a bien été enregistrée. Le sujet doit redire la liste de mots qu'il vient juste de lire. Si nécessaire les indices de catégorisation sémantique qui lui ont été proposés lors de la présentation des items peuvent lui être fournis.

Deuxième étape : elle consiste en l'étude de la mémorisation. C'est la phase de rappel différé. Après avoir détourné l'attention de sujet on lui demande de redonner la liste des 5 mots. Une diminution des performances peut résulter soit d'un trouble de mémorisation, soit d'un trouble de récupération. Pour faire la part des choses, il suffit de fournir les mêmes indices sémantiques fournis lors de l'encodage. Si le sujet redonne les mots,

les capacités de mémorisation sont préservées ce qui permet d'écartier a priori la MA (Dubois et al. 2002).

3. SEMANTIQUE ET LANGAGE

Test des fluences d'Isaacs :

C'est un test qui évalue la fluidité verbale et la mémoire sémantique verbale. Il faut faire citer au patient successivement le plus grand nombre possible de noms de quatre catégories sémantiques : couleurs, animaux, fruits, villes. Le test se termine lorsque le patient a nommé 10 mots ou pense ne plus pouvoir en nommer. Pour chaque catégorie, les performances sont mesurées à 15 secondes et le score final est coté sur 40 points (Thomas, 2007).

4. MEMOIRE DE TRAVAIL

Épreuves d'empan

Elles consistent à lire au sujet des suites aléatoires de chiffres en lui demandant de les restituer immédiatement. L'empan chiffré est la plus longue suite de chiffres que le patient arrive à restituer. Au début de la MA, cet empan est normal. En revanche, en demandant au sujet de restituer les chiffres à l'envers, on observe une diminution de l'empan dès les premiers stades de la maladie. En effet, restituer les chiffres à l'envers demande au patient de manipuler l'information avant de la restituer. Hors, la mémoire de travail est très sensible aux effets de la MA (Sellal et al. 2007).

5. FONCTIONS EXECUTIVES

Le trail Making Test :



Illustration 11 : exemple de la forme B du Traim Making Test.

On utilise deux planches. L'une (forme A), où il faut relier le plus rapidement possible et dans l'ordre des chiffres de 1 à 25, répartis de façon pseudo-aléatoire sur la feuille.

L'autre (forme B), où il faut relier dans l'ordre croissant des chiffres et des lettres en alternance.

La forme A permet d'objectiver un simple ralentissement moteur ou un ralentissement lié à des troubles perceptifs ; la forme B permet d'apprécier la flexibilité mentale (Sellal et al. 2007).

Le test de Stroop :

Le patient doit dénommer la couleur de l'encre dans laquelle sont écrits des noms de couleur, alors que les deux ne concordent pas. La tâche demandée met en compétition un processus automatique : la lecture qu'il faut inhiber et un processus contrôlé qu'il faut mettre en place pour effectuer correctement la tâche : dire la couleur (Thomas, 2007).

VERT	BLEU	ROUGE	JAUNE	BLEU	VERT	ROUGE	BLEU	JAUNE	VERT
BLEU	JAUNE	ROUGE	VERT	BLEU	JAUNE	ROUGE	VERT	ROUGE	ROUGE
BLEU	JAUNE	ROUGE	BLEU	VERT	JAUNE	BLEU	VERT	BLEU	ROUGE
JAUNE	BLEU	VERT	BLEU	ROUGE	JAUNE	ROUGE	BLEU	JAUNE	VERT
ROUGE	JAUNE	VERT	ROUGE	ROUGE	BLEU	JAUNE	ROUGE	VERT	BLEU
JAUNE	ROUGE	BLEU	JAUNE	VERT	ROUGE	BLEU	JAUNE	BLEU	VERT
JAUNE	ROUGE	VERT	ROUGE	ROUGE	BLEU	JAUNE	ROUGE	VERT	BLEU
BLEU	JAUNE	VERT	BLEU	ROUGE	ROUGE	JAUNE	BLEU	BLEU	VERT
ROUGE	JAUNE	BLEU	JAUNE	VERT	JAUNE	BLEU	VERT	BLEU	ROUGE
BLEU	JAUNE	ROUGE	VERT	BLEU	ROUGE	JAUNE	VERT	ROUGE	ROUGE

Illustration 12 : exemple du test de Stroop.

6. LA PRAXIE

Le test de l'horloge :

Il est souvent rapidement informatif. Il existe différentes façon de réaliser ce test. Le principe du test est de demander au patient de dessiner un cadran d'horloge en indiquant les heures, puis les deux aiguilles afin qu'elles indiquent une heure donnée. Si le patient n'y parvient pas, on lui présente un modèle à reproduire.

Ce test est sensible aux troubles visuo-perceptifs, visuo-constructifs et aux troubles des fonctions exécutives. Il est intéressant de comparer le dessin de l'horloge réalisé spontanément, qui requiert de bonnes fonctions exécutives et de bonnes aptitudes visuo-praxiques, au dessin copié pour lequel le patient n'ayant que des troubles exécutifs sera aidé, alors que celui qui présente des troubles visuo-praxiques restera déficitaire.

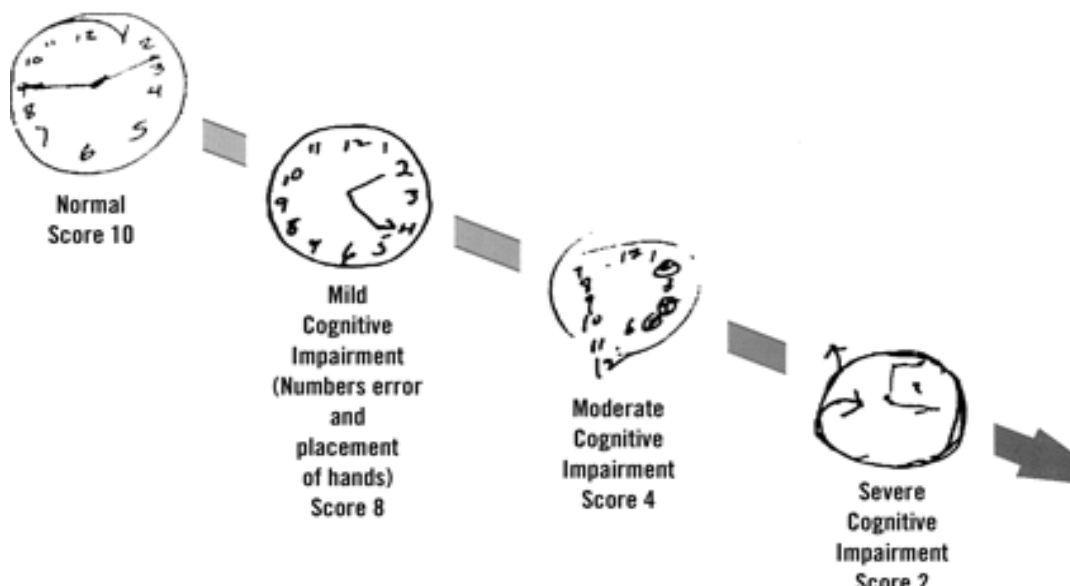


Illustration 13 : test de l'horloge (Thomas C et al. 2003)

7. LE FARDEAU DE L'AIDANT

Depuis plusieurs années les études sur les conséquences de la prise en charge d'un patient dément se sont multipliées. On parle aujourd'hui de fardeau, mais aussi de syndrome d'épuisement professionnel des soignants appelé couramment « burn out » (Colinet et al. 2003).

La grille de Zarit :

Ce questionnaire a pour objectif de mesurer la charge subjective ressentie par des personnes aidant des personnes âgées dépendantes vivant à domicile. En effet, l'étude du vécu des aidants, la connaissance de leurs attentes et leurs besoins devrait permettre de les soutenir et de les aider dans leur rôle et ainsi de retarder l'épuisement physique et psychique de l'aidant principal (Bocquet et al.1997).

C. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. EXAMENS DE NEURO-IMAGERIE

a) Imagerie morphologique

L'imagerie cérébrale doit être systématique (scanner ou IRM) pour diagnostiquer toute démence d'installation récente.

Elle permet :

- ✓ Premièrement : d'éliminer une autre cause de démence : séquelles d'AVC, tumeurs, abcès...
- ✓ Deuxièmement : de rechercher des signes d'atrophie focale du cortex.

Le Scanner

Les images du corps sont obtenues en mesurant l'absorption d'un faisceau de rayons X qui balaye le patient dans différentes directions. Les données sont traitées par un ordinateur qui recompose des vues en coupe du corps. Les images tomographiques représentent des tranches transverses, permettant une visualisation indépendante de toute structure.

Les séries d'images obtenues sont moins précises qu'à l'IRM.

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

Principe de fonctionnement

Un aimant puissant génère une onde électromagnétique appliquée par intermittence. L'analyse de la réaction des protons d'H de l'eau contenue dans les tissus permet d'obtenir des données traitées informatiquement ; la zone étudiée peut ainsi être restituée en 2D ou 3D.

Cette technique d'imagerie permet d'étudier les modifications de densité et de volume de substance grise, donc l'atrophie à partir d'images anatomiques.

Principe du diagnostic

La MA est principalement une maladie de la mémoire dont le processus atteint est l'apprentissage. Cet apprentissage (ou stockage) est dépendant du circuit de Papez, en particulier des structures temporales internes telles que le gyrus hippocampique.

Ainsi, l'IRM permet d'effectuer des coupes coronales passant par l'hippocampe, afin de rechercher une atrophie hippocampique. En fonction de la sévérité de l'atrophie hippocampique, on peut classer la MA en différents grades. Des échelles telles que l'échelle de Shelton permettent d'apprécier visuellement la sévérité de l'atteinte temporale médiane.

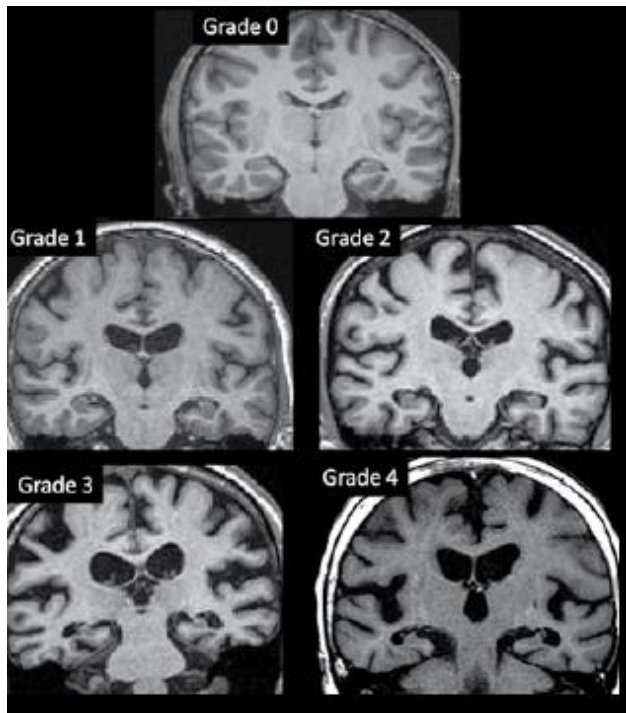


Illustration 14 : reconstructions coronales en T1 illustrant les différents grades de l'échelle de Scheltens (Delmaire C, 2010).

Nous pouvons constater une atrophie du lobe temporal interne, puis au fur et à mesure de l'évolution, il apparaît une atrophie plus diffuse des autres parties du cortex telle qu'un élargissement des sillons corticaux et des cavités ventriculaires.

Ainsi l'atrophie évolue avec la sévérité de la maladie, du lobe temporal interne au néocortex, de façon superposable à la progression tomographique des DNF (Fouquet et al. 2007).

Cette atrophie présente une valeur diagnostique mais également de pronostic chez les patients présentant un trouble de la mémoire. En effet, la présence d'atrophie hippocampique chez un patient présentant un déficit mnésique isolé serait prédictive d'une évolution démentielle dans les 4 ans avec une probabilité d'environ 75%.

b) Imagerie fonctionnelle

À l'atrophie cérébrale s'ajoutent des modifications fonctionnelles de certaines structures cérébrales mises en évidence en utilisant la **TEP** (ou pet scan) au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-¹⁸FDG), ou la **TEMP** : il s'agit d'une scintigraphie cérébrale appelée Tomographie d'Emission Monophotonique.

La TEMP mesure le débit sanguin cérébral, tandis que la TEP-¹⁸FDG mesure la consommation cérébrale de glucose (paramètre reflétant l'activité synaptique).

TEMP (Tomographie d'Emission Monophotonique)

On injecte un traceur marqué par un atome radioactif. Le produit le plus souvent injecté est l' HMPAO, qui se fixe en fonction du flux sanguin : sa fixation est diminuée dans les régions peu fonctionnelles ; en revanche elle est très augmentée dans les zones cérébrales qui sont le siège d'une activité très intense. La MA est caractérisée par une hypoperfusion pariéto-temporo-occipitale.

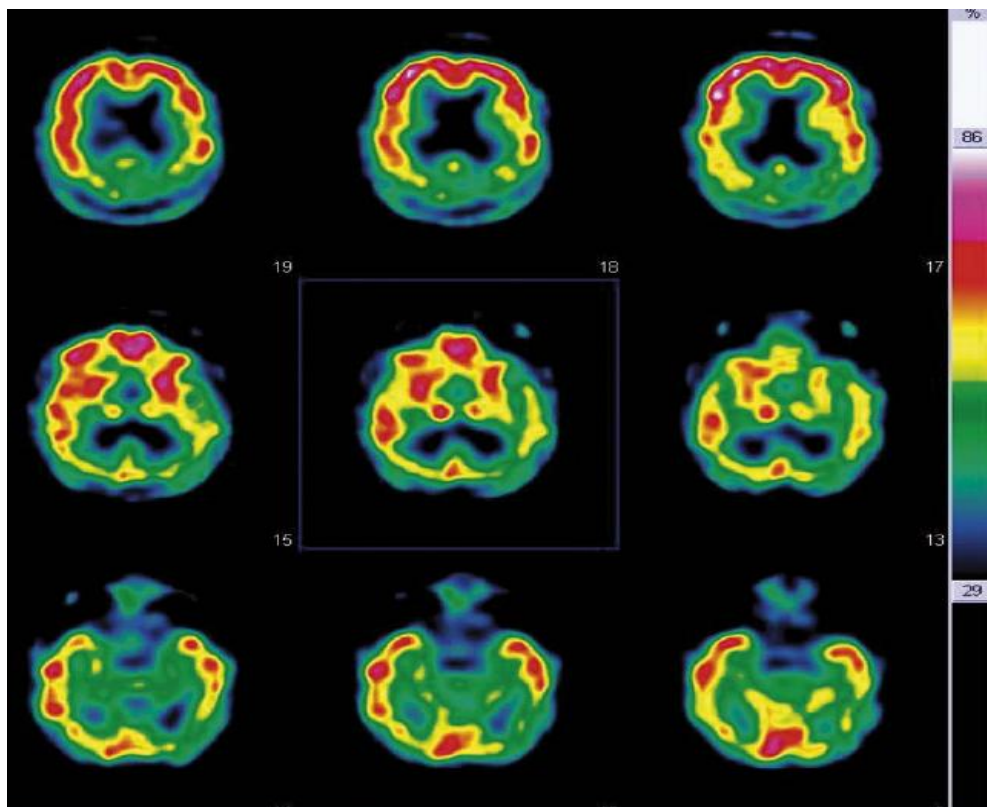


Illustration 15 : coupes axiales d'images en TEMP (perfusion cérébrale avec HMPAO) montrant les hypoperfusions caractéristiques de la MA au niveau pariéto-temporo-occipital (Ravasi et al. 2009).

TEP (ou PET-scan)

La scintigraphie en TEP est obtenue par l'injection d'un traceur par voie IV : le plus souvent le Fluor 18 (^{18}F) incorporé dans une molécule de glucose formant le ^{18}F -FDG. Ce marqueur se répartit différemment en fonction du métabolisme des zones corticales.

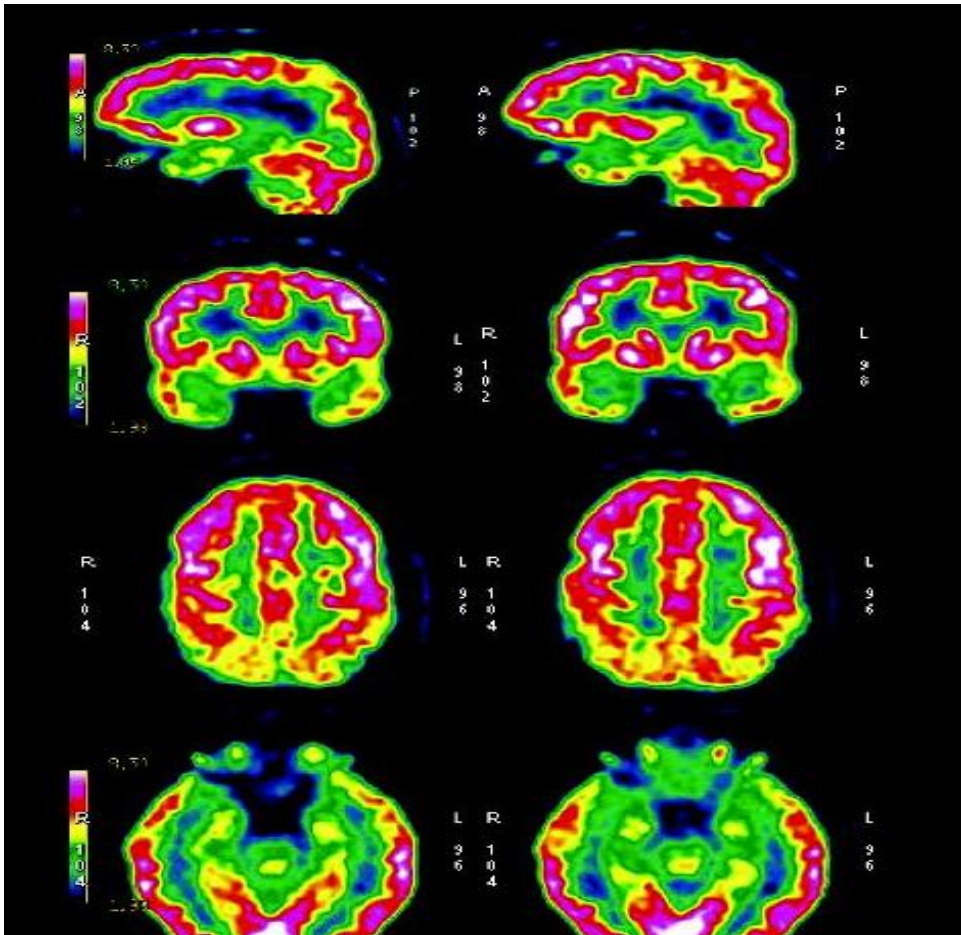


Illustration 16 : images du métabolisme du glucose en FDG-TEP chez un patient atteint d'une MA probable (Ravasi et al. 2009).

Les explorations fonctionnelles au repos en TEP- ^{18}F FDG et en TEMP dans le MCI ont permis d'identifier un marqueur potentiel de diagnostic précoce : le dysfonctionnement du cortex temporo-pariétal droit. Ce marqueur est plus spécifique et plus sensible pour prévenir l'évolution des patients que les mesures effectuées en neuropsychologie et en IRM anatomique (Fouquet et al. 2007).

2. EXAMENS BIOLOGIQUES

Le bilan biologique permet de rechercher une cause curable ou de dépister une comorbidité.

La HAS recommande la prescription systématique :

- ✓ d'un dosage de la TSH
- ✓ d'un hémogramme
- ✓ d'un ionogramme sanguin incluant la calcémie, la glycémie.

Seront prescrits en fonction du contexte clinique :

La sérologie syphilitique

- ✓ le VIH
- ✓ le dosage de la vitamine B12
- ✓ les folates
- ✓ la ponction lombaire (Dubois, 2008)

Analyse du liquide céphalorachidien (LCR)

Trouver des marqueurs spécifiques de la MA semble essentiel à l'augmentation de la précision du diagnostic clinique précoce. Dans le LCR plusieurs marqueurs ont été recherchés.

Marqueurs liés à la dégénérescence neurofibrillaire :

Plusieurs équipes ont observé une augmentation significative de la protéine Tau dans le LCR des patients atteints de la MA. Plus récemment, le dosage des protéines tau phosphorylées a renforcé la spécificité de ces dosages qui pourraient être proposés à des stades précoces (MCI) de la maladie.

Marqueurs de l'amyloïdogénèse :

La concentration du peptide A β 1-42 est diminuée dans le LCR des patients atteints de la MA sous forme sporadique. Cette diminution du peptide A β circulant s'explique par sa séquestration dans les plaques séniles (Delacourt, 1998).

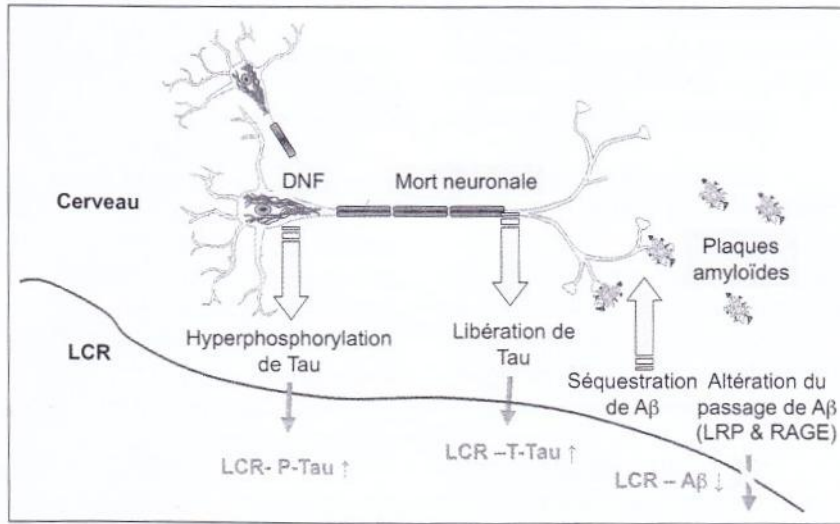


Illustration 17 : les marqueurs Tau et APP dans le cerveau et le liquide céphalorachidien (Bombois et al. 2009).

VI. TRAITEMENT

Bien que les connaissances sur la MA aient beaucoup évolué, actuellement il n'existe aucun traitement curatif, ni même permettant de stopper l'évolution de cette pathologie. Seulement deux classes ont une autorisation de mise sur le marché : les anticholinestérasiques et les antiglutamatergiques. Ce sont des traitements symptomatiques visant à améliorer les troubles cognitifs et à diminuer la progression des déficits.

Les traitements psychotropes parfois prescrits de façon adjuvante contribuent à améliorer les troubles non cognitifs souvent associés aux démences, tels que l'anxiété, la dépression, l'agressivité ou l'agitation.

A. TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS

(D'après : Agnes et al. 2009 ; Bechu, 2009)

1. LES ANTICHOLINESTERASIQUES

a) Mode d'action

La MA est caractérisée par une déplétion en acétylcholine.

L'acétylcholine est un neurotransmetteur présent dans le système nerveux central, autonome et au niveau des jonctions neuromusculaires. Sa diminution provoque une diminution de l'influx neuronal. Ce neuromédiateur est dégradé physiologiquement par deux grands types d'enzymes : l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase.

Le rôle des anticholinestérasiques est d'augmenter l'efficacité de l'Ach synaptique en retardant sa destruction par l'acétylcholinestérase à l'aide d'inhibiteurs plus ou moins sélectifs (Davous et al. 1999). La communication interneuronale est ainsi améliorée.

b) Spécialités

*Donépézil ARICEPT**



Classe : c'est un inhibiteur sélectif de l'acétylcholinestérase, (il n'a pas d'action sur la butyrylcholinestérase), de la famille des pipéridines.

Formes galéniques : Il est présenté sous forme de comprimés pelliculés et orodispersibles.

Dosage : 5 et 10 mg.

Posologie maximale quotidienne recommandée : 10mg/jour

Nombre de prises par jour : Il est administré à raison d'une prise au coucher.

Effets indésirables majeurs : troubles digestifs, insomnie, crampes musculaires, fatigue.

Rivastigmine EXELON*



Classe : C'est un inhibiteur des deux types d'enzymes mais son affinité est plus importante pour l'acetylcholinestérase. Il fait partie de la famille des carbamates.

Formes galéniques : Il est présenté sous forme de gélule, solution buvable ou de patch.

Dosage : 1,5 ; 3 ; 4,5 ; 6 mg (gélules)

: 2 mg/ml (solution buvable)

: 4.6 mg et mg/24h (patch)

Posologie maximale recommandée : 12mg/jr (per os)

: 9.5mg /24h (patch)

Nombre de prises par jour : 2 (matin et soir)

: 1 (Patch)

Effets indésirables majeurs : Troubles digestifs, douleurs abdominales, anorexie, étourdissements.

Galantamine REMINYL*

Classe : C'est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. Il permet également par modification allostérique des récepteurs nicotiniques de rendre ces derniers plus sensibles à l'acétylcholine, ce qui en augmente la libération.

Formes galéniques : Il est disponible en gélules en comprimés et en solution buvable.

Dosage : 4 ; 8 ; 12mg (comprimés)

: 8 ; 16 ; 24mg (gélules LP)

: 4 mg : ml (solution buvable)

Posologie maximale recommandée : 24mg/jr

Nombre de prises par jour : 2 (matin et soir)

Effets indésirables majeurs : troubles digestifs, hypotension, bloc auriculo-ventriculaire.

c) Modalités de prescription

Ces médicaments sont indiqués dans les formes légères (MMSE >20) à modérée (10<MMSE<20) car ils ont un effet uniquement stabilisateur. De plus, leur activité peut s'estomper avec le temps car au cours de la MA les neurones sont détruites ce qui a pour conséquence une diminution de la quantité d'acétylcholine produite et libérée dans la fente synaptique.

La prescription médicale initiale est dite restreinte, c'est-à-dire réservée à un spécialiste : neurologue, psychiatre, gériatologue.

Les posologies sont toujours progressives, généralement sur un mois afin de trouver la dose offrant le meilleur rapport efficacité/tolérance.

d) Les anticholinestérasiques au cœur des controverses.

Selon la revue Prescrire (2003;23,5354) : « Les effets des anticholinestérasiques restent modestes, 10% environ des patients en tirent un bénéfice clinique qui reste de courte durée. »

Le 21 septembre 2011, journée mondiale Alzheimer, le Figaro consacre une page à la maladie. Le quotidien note qu'« il existe depuis une vingtaine d'années 4 médicaments destinés à traiter les personnes atteintes d'une forme modérée de la maladie d'Alzheimer. Or, de manière quasi concomitante à leur

mise sur le marché, une polémique concernant l'efficacité de ces molécules anime le milieu des gériatres et des neurologues. »

Face à de nombreuses controverses, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a décidé de réévaluer les quatre médicaments à visée symptomatique prescrits dans le traitement de la MA. « L'efficacité limitée de ces molécules et leurs nombreux effets indésirables » ont conduit la commission à attribuer pour ces quatre molécules un SMR faible. De plus, la commission recommande de limiter la prescription à 1 an avec une réévaluation de la prescription, en présence du patient et de l'aidant, au bout de 6 mois. Au-delà d'un an, la poursuite du traitement « ne sera décidée qu'après une réunion de concertation pluridisciplinaire. » (Site de la HAS)

2. LES ANTIGLUTAMATERGIQUES

*Mémantine EBIXA**

Mode d'action : inhibiteur de faible affinité des récepteurs glutamatergiques de type NMDA. Dans la MA il y a une concentration de glutamate élevée, ce qui provoque une entrée massive de calcium par les canaux conduisant au processus de neurodégénérescence. En inhibant ces canaux, on ralentit la destruction des neurones

Modalités de prescription :

La mémantine est indiquée dans les formes modérément sévères : $10 < \text{MMSE} < 20$; et dans les formes sévères : $\text{MMSE} < 10$, pour lesquelles elle améliore les fonctions cognitives, les troubles psychocomportementaux, l'autonomie et l'impression clinique globale donnée par le patient.

Une récente étude a montré une augmentation de la mortalité dans le groupe de patients qui était sous mémantine prescrit pour les troubles cognitifs légers. De plus, il semblerait que le traitement n'ait pas présenté de bénéfices dans le ralentissement du déclin cognitif et n'ait pas retardé l'apparition de la démence. (Christophe Ottenwaelder 2006)

La prescription initiale revient à un spécialiste en neurologie, psychiatrie, ou gériatrie.

Formes galéniques : comprimés, solutions buvables.

Dosage : 10mg (comprimés)

: 0.5mg/goutte (solution buvable)

Posologie : elle est d'installation progressive sur 4 semaines. La dose d'entretien est de 20 mg par jour en une seule prise à heure fixe.

3. LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES

(D'après : Chabrie, 2009)

La neuroprotection

La neuroprotection est un concept simple dont le principe est de s'opposer à la mort neuronale.

Les stratégies spécifiques de la MA visent à prévenir :

- ✓ la formation des plaques séniles avec comme cible: diminuer le peptide A β dans sa production et son agrégation, ou stimuler la voie alpha sécrétase aux dépens de la voie amyloïdogénique, ou encore activer son catabolisme.
- ✓ la formation des DNF avec comme cible : empêcher son agrégation, réactiver sa fonction, réduire son état hyperphosphorylé, inhiber la propagation de la taupathie.

Parmi les stratégies s'opposant à la formation du peptide A β amyloïde, l'immunothérapie active (vaccin dirigé contre le peptide A β 1-42) ou passive reste une piste majeure du traitement de la MA.

La neuroréparation

Elle consiste à stimuler la neurogénèse. En effet, des cellules progénitrices ont été trouvées dans l'hippocampe, zone particulièrement touchée dans la MA. Même si la production de nouveaux neurones est réduite dans la MA, la capacité à produire de nouveaux neurones est conservée dans cette pathologie.

B. LES TRAITEMENTS DES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX

(D'après Sellal et al. 2007 ; Bechu, 2009).

Les recommandations de la HAS sur la MA insistent sur l'importance du bilan étiologique dans la prise en charge des symptômes comportementaux.

Dans un premier temps, une intervention non médicamenteuse doit être proposée. Ces interventions doivent être réalisées dans un environnement rassurant et calme par des intervenants formés. Elles comprennent par exemple des activités physiques (gymnastique, sorties...), et des animations (musicothérapie, stimulation multisensorielle...).

Les traitements pharmacologiques ne sont indiqués qu'en cas d'échec de la correction d'un éventuel facteur étiologique et d'une intervention non

médicamenteuse bien conduite après évaluation du rapport bénéfice/risque (Lebert et al. 2009).

1. LA DEPRESSION

On estime que 45% des patients atteints d'Alzheimer souffrent de dépression. Les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont privilégiés du fait de leur meilleure tolérance.

2. ANXIETE

Les benzodiazépines à courte durée d'action et à petites doses sont prescrites (Bromazepam*, Seresta*). La durée d'utilisation doit être brève pour ne pas accentuer l'état d'apathie chez le patient, de même le sevrage doit être progressif.

La buspirone (BUSPAR*) peut également être employée du fait de son effet moins désinhibiteur que les BZD.

Le méprobamate (Equanil*) est également souvent employé.

3. L'AGITATION ET L'AGRESSIVITE

L'agitation et l'agressivité sont souvent liées à l'état anxieux du patient. La prise en charge consiste donc dans un premier temps à rassurer et comprendre le patient, en lui offrant un cadre dans lequel il puisse trouver ses repères et un certain réconfort.

Face à un état d'agitation, d'irritabilité et de désinhibition, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent être indiqués.

Les neuroleptiques peuvent également être prescrits, notamment le tiapride (Tiapridal*) qui présente moins d'effets secondaires moteurs.

4. TROUBLES PSYCHOTIQUES

Les neuroleptiques sont fréquemment prescrits aux patients en cas d'hallucinations ou d'états délirants.

Les bénéfices de ces neuroleptiques se font au détriment des fonctions motrices (troubles de la marche, dyskinésie, syndromes extrapyramidaux) et des fonctions cognitives. L'olanzapine (Zyprexa*) et la rispéridone (Risperdal*) sont privilégiées du fait de leur meilleure tolérance.

VII. LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

A. INTRODUCTION

Les démences et les dépressions sont les deux pathologies psychiatriques les plus fréquentes chez le sujet âgé. De nombreuses études montrent qu'elles sont souvent associées (Jorm, 2001). Cette association est confirmée avec un risque relatif de 1,16 à 3,50 (Jorm, 2000). Un tiers des personnes avec une pathologie démentielle présentent des symptômes dépressifs (Lyketos et al. 2000).

Plusieurs études ont démontré que la majorité des patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffrent de symptômes neuropsychiatriques « non cognitifs ». Les troubles psychiatriques comme la dépression, l'apathie, les psychoses, l'anxiété, l'agitation, et les troubles du sommeil sont fréquents dans la maladie d'Alzheimer. La prévalence de ces troubles chez les patients atteints de la MA a été estimée 3 à 4 fois plus élevée que chez les personnes âgées sans démence (Lee et al. 2003).

La dépression est la comorbidité neuropsychiatrique la plus fréquente dans la maladie d'Alzheimer. Les données de la prévalence de la dépression sur la MA sont très éparées. Elles varient de 2% à 85% (Cummings, 2000) avec une médiane de 41%.

Ces contradictions mettent en exergue des divergences liées aux différences entre les méthodes d'évaluation (différence entre les critères diagnostiques), les situations des observateurs et les populations étudiées (Derouesné et al. 2004).

Les rapports entre la dépression et la MA sont complexes. La dépression peut être secondaire à la démence. Cela peut s'expliquer soit par les difficultés du patient à affronter sa maladie, soit par la présence de facteurs biologiques : anomalie de la neurotransmission. La dépression peut inaugurer la MA et être alors considérée comme un prodrome. La dépression peut également constituer un facteur de risque pour la MA. Quoiqu'il en soit, la dépression a des conséquences négatives graves pour le patient et les soignants.

B. LA DEPRESSION CHEZ LE SUJET AGE

La dépression est la pathologie mentale la plus fréquente chez le sujet âgé, mais souvent mise sur le compte du vieillissement, elle est insuffisamment diagnostiquée et traitée. Dans la majorité des cas, la symptomatologie diffère peu de celle de l'adulte (illustration 18) mais il existe des masques de la dépression du sujet âgé. Sur le plan sémiologique, les principaux masques sont :

- ✓ Le masque somatique : les plaintes somatiques prédominent sans tristesse.
- ✓ Le masque hypocondriaque : le sujet âgé multiplie les demandes d'examen et de traitements.
- ✓ Le masque délirant : la symptomatologie est marquée par des idées de préjudice, de persécution et parfois de jalousie.
- ✓ Le masque hostile : caractérisé par un changement de comportement marqué par une attitude agressive (irritabilité, susceptibilité, colère).
- ✓ Le masque anxieux : caractérisé par des accès d'angoisse inexplicables.
- ✓ Le masque démentiel : le sujet est désorienté, ne mémorise plus et exprime un vide intellectuel (Clement, 2012).

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur

(DSM-IV-TR)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins Un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).

2. Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres)

3. Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalées par le sujet ou observées par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Illustration 18 : Critères diagnostiques de l'état dépressif majeur selon le DSM-IV TR (2003).

C. DIAGNOSTIC DE LA DEPRESSION CHEZ LE SUJET ATTEINT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

(D'après les travaux : Derouesné et al. 2004 ; Lee et al. 2003 ; Prado-Jean, 2010).

1. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA DEPRESSION ET DE LA MA

La difficulté du diagnostic différentiel entre démence et dépression est largement surestimée dans le cas de la MA. Les différences sémiologiques des troubles, la nature des déficits mnésiques et les données de l'imagerie cérébrale permettent de les distinguer.

En effet quelques points permettent de les différencier :

- ✓ Concernant la baisse d'activité : dans la MA, celle-ci est liée à une perte de la motivation qui se manifeste par une absence d'intérêt pour sa santé, sa personne, ses activités. Le patient prend moins d'initiatives et tend à être dépendant des personnes de son entourage. A l'inverse, le déprimé est inquiet pour sa santé et présente des plaintes multiples.
- ✓ Concernant les troubles de l'affectivité : le sujet déprimé est indifférent aux affects positifs, mais il reste sensible aux affects négatifs. A l'inverse l'apathie dans la MA se manifeste par une diminution des réactions aux émotions positives ou négatives.

2. LA DIFFICULTE D'ETABLIR LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la dépression dans la MA n'est pas simple. Les symptômes de la dépression comme le ralentissement psychomoteur, la labilité émotionnelle, les crises de larmes, l'insomnie, la perte de poids, l'incapacité à verbaliser l'état affectif, et le pessimisme peuvent survenir aussi bien chez les patients dépressifs que chez les non dépressifs (McGuire et Rabins 1994). En outre, les symptômes de la dépression dans la MA se chevauchent avec d'autres manifestations neuropsychiatriques de la démence, notamment l'apathie qui est une comorbidité fréquente de la dépression dans la MA. L'apathie liée à la MA et la dépression sont difficile à distinguer. En effet, les symptômes végétatifs de la dépression tels que la perte d'intérêt, un ralentissement psychomoteur, la fatigue, l'hypersomnie, et le manque de perspicacité se retrouvent également dans l'apathie (Marin, 1990 ; Marin et al, 1993). Cependant, certains symptômes cliniques permettent de les distinguer : les symptômes de dysphorie tels que la tristesse, les sentiments de culpabilité, d'autocritique, d'impuissance et de désespoir sont caractéristiques de la dépression, alors que l'apathie se distingue par un manque de réactivité émotionnelle. Ainsi, les symptômes « dépressifs » sont très fréquents dès le

début de la MA, mais relèvent d'un trouble de la motivation plus que d'un trouble de l'humeur.

Deuxièmement, un syndrome de la dépression en fin de vie peut être subtil, même pour les gériatres expérimentés. Par exemple, les personnes âgées dépressives ont tendance à nier avoir une humeur dépressive mais signalent en revanche un manque de sentiment ou d'émotion ou reconnaissent une perte d'intérêt et de plaisir dans les activités de la vie quotidienne. La tendance de la personne âgée dépressive à signaler moins de symptômes affectifs est retenue dans le concept : « dépression sans tristesse » (Gallo et Rabins, 1999). Ces ambiguïtés cliniques peuvent conduire à un sous diagnostic de dépression tardive (Mulsant et Ganguli, 1999).

Un troisième facteur qui complique le diagnostic de la dépression dans la MA est l'incapacité du patient à communiquer de manière cohérente la détresse. L'aphasie étant un symptôme fréquent dans la MA, on doit souvent compter sur le comportement du patient. Habituellement, les patients qui ont la MA se perçoivent comme moins déprimés que les cliniciens ou les aidants (Teri et Wagner, 1991). Cela pourrait être lié à une meilleure appréciation de l'entourage face à la dépression (par rapport au patient atteints de la MA) ou simplement par la difficulté à faire la distinction entre l'apathie et la dépression (par exemple confondant le manque d'initiative avec la perturbation de l'humeur).

3. CRITERES PROVISOIRES DE LA DEPRESSION DANS LA MA (NIMH-DAD)

Afin de minimiser la variabilité de la mesure, l'Institut national de santé mentale aux Etats-Unis (NIMH-dAD) a, par l'intermédiaire d'un groupe de travail spécifique aux questions relatives à la dépression dans la MA(Dma) (NIMH-dAd), proposé une liste de critères diagnostiques inspirés du DSM IV, adaptés à la spécificité de la Dma et destinés à être utilisés dans les futures recherches dans ce domaine.

Ces critères devraient permettre une meilleure homogénéité dans la reconnaissance de la dépression dans la MA. Cependant, il s'avère qu'ils sont peu utilisés en dehors d'essais cliniques réalisés sous l'égide du groupe de travail à l'origine de leur élaboration (Arbus et Camus, 2011).

National Institutes of Mental Health Criteria for Depression

in Alzheimer's Disease -NIMH-dAD

Olin *et al.*, 2002

Le patient doit avoir au moins 3 des symptômes suivants dans une période de 2 semaines :

- *Humeur dépressive cliniquement significative*
- *Diminution de l'affect positif ou du plaisir dans les activités habituelles*
- *Perturbation de l'appétit*
- *Perturbations du sommeil*
- *Changements psychomoteurs (par exemple, agitation ou ralentissement)*
- *Perte d'énergie*
- *Sentiments d'inutilité, de désespoir ou de culpabilité excessive*
- *Diminution de la capacité à se concentrer*
- *Pensées récurrentes de mort ou de suicide*
- *L'isolement social ou de retrait*
- *Irritabilité*

Note: Les symptômes ne doivent pas être directement dus à la maladie d'Alzheimer ou d'une toute autre condition médicale. Au moins 1 symptôme le signe de la présence d'une humeur dépressive ou d'une diminution d'affect positif.

Illustration 19 : Critères de diagnostic de la dépression dans la maladie d'Alzheimer (Olin et al., 2002).

4. IMPACT DE LA DEPRESSION DANS LA MA

La dépression a un impact certain, à la fois sur l'évolution de la pathologie démentielle elle-même, sur le sujet, mais aussi sur la santé de l'aidant. Un certain nombre d'études ont démontré que la dépression avait globalement un impact négatif sur différentes dimensions comme : la qualité de vie, les capacités du sujet à faire face aux activités quotidiennes, l'institutionnalisation, la mortalité des sujets et les décompensations dépressives de l'aidant (Lyketsos et Olin 2002).

En effet, la dépression dans la MA est associée à une moins bonne qualité de vie et à une plus grande incapacité à faire face aux activités de la vie quotidienne (Lyketsos et al 1997). De plus, il a été établi que la dépression est liée à une augmentation du déclin cognitif et de la mortalité (Rovner et al. 1998). Ainsi, les patients dépressifs atteints de la MA recevront plus précocement des soins d'un niveau supérieur. Ils seront placés plus tôt dans une maison de soins infirmiers (Steele et al. 1990) et auront une plus grande probabilité d'être réorientés vers un établissement de niveau supérieur.

De plus, des études ont démontré que certains symptômes comportementaux étaient plus présents chez les patients déments avec une dépression. Lorsque ces symptômes dépressifs surviennent, ils s'associent très

fréquemment à d'autres troubles comportementaux comme l'apathie, l'irritabilité, l'anxiété ou bien les hallucinations et idées délirantes (Starkstein et al. 1995). Lyketsos et al (1997) ont retrouvé une association entre la dépression, l'agressivité et les symptômes psychotiques dans la MA. L'étude de Voyer et al(2000) démontre que la dépression associée à une démence apparaît comme un facteur de risque de la confusion.

L'apathie est une comorbidité fréquente de la dépression dans la MA. Une étude a prouvé que la prévalence de l'apathie chez les patients atteints de la MA était de 27.3% ; plus de 40% de ces patients souffraient de dépression. De même, 54% des patients atteints de la MA souffrant de dépression avaient une apathie (Lyketsos et al 2001).

Enfin, d'après une étude récente effectuée dans quatre centres spécialisés des Etats-Unis, la symptomatologie des épisodes dépressifs est différente chez les patients atteints de la MA et chez les sujets atteints de dépression primaire. Les symptômes tels que les troubles du sommeil et de l'appétit, le sentiment de culpabilité et de dévalorisation, les idées de mort et de suicide sont moins présents chez les patients dépressifs atteints de la MA. En revanche, ils présentent plus de manifestations psychotiques, de difficultés à se concentrer et à prendre des décisions (Zubenko et al. 2003).

D. LES HYPOTHESES ETIOLOGIQUES DE LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

(D'après les travaux Lee et al. 2003 ; Derouesne et al. 2004 ; Prado-Jean, 2010.)

1. LA MA EST UN TROUBLE SECONDAIRE A LA DEMENCE

Il est facile de comprendre que l'état dépressif dans la MA pourrait être une réaction psychologique à la connaissance de la MA. Au début de l'affection, une anxiété peut survenir chez le patient qui ne comprend pas ce qui lui arrive et se trouve confronté à des difficultés dont l'origine lui échappe. Ses troubles cognitifs le mettent régulièrement en échec. Il se trouve alors face à un sentiment d'impuissance dans cette situation d'invalidité. Bien que les patients atteints d'une MA légère soient incapables d'évaluer la gravité de leur déficit cognitif et de leur impact dans la vie quotidienne, 25% sont conscients de leur détérioration cognitive (Derouesné et al, 1999).

Autre hypothèse : la survenue de la dépression dans la MA peut être liée à la présence de facteurs biologiques comme des anomalies de la neurotransmission ou le siège des lésions. Le processus neurodégénératif de la MA peut contribuer au développement de symptômes dépressifs. Une étude récente a montré que la perte neuronale dans la MA est beaucoup plus importante dans le locus coeruleus que dans le noyau basal (Zarow et al 2003). Plusieurs études ont montré que la dépression a été associée à une

perte sélective de cellules noradrénergiques dans le locus coeruleus (Forstl et al, 1992 ; Zweig et al 1998). Cependant, les bases neurobiologiques de la dépression dans la MA restent imprécises. La dépression ne semble pas liée à la sévérité des lésions histopathologiques.

2. LA DÉPRESSION EST UN FACTEUR DE RISQUE DE DÉMENCE

La dépression comme un facteur de risque de développer une démence, a fait l'objet de plusieurs études. Les résultats obtenus sont très mitigés : certaines études montrent un risque accru de démence associée à des antécédents de dépression tandis que d'autres ne retrouvent aucune relation.

Une récente méta analyse a conclu que les patients atteints de démence ont des antécédents de dépression à un taux plus élevé que ceux qui ne présentent pas de démence et qu'une dépression précoce ou vers 40 ans constitue un facteur de risque de développer une démence (Jorm 2000). Cependant, ces résultats sont critiquables car ils ne tiennent pas compte de l'intervalle de temps entre le moment où les symptômes de la dépression ont débuté et celui où les premiers stades de la démence sont apparus. Ainsi, dans beaucoup de cas, l'affection démentielle existait déjà au moment de la dépression. La plupart des dépressions évoluant vers une MA traduisent en réalité le début de la MA à la phase pré démentielle (Derouesné et al. 2004).

Certaines études montrant une fréquence élevée des dépressions survenues plus de 10 ans avant les troubles cognitifs, fournissent des preuves plus solides (wetherell et al. 1999). Speck et ses collaborateurs (1995) ont signalé que les symptômes dépressifs survenant plus de 10 ans à compter de l'apparition de la démence représentent un facteur de risque pour la MA.

La dépression représentant un facteur de risque de la MA peut évoquer l'influence sur les deux pathologies des troubles de la personnalité ou d'événements de vie défavorables (Clément et al. 2003).

Des niveaux élevés de cortisol ont été liés à la fois à la dépression et à l'atteinte cognitive. Certains traits de personnalité tels qu'un haut niveau de nervosité, pourraient, en induisant un excès de cortisol circulant, être responsables d'une hyperactivation de l'axe hypophyso-hypothalamo hypophysaire. Cet excès de cortisol circulant pourrait soit prédisposer au processus pathologique de la MA par l'atrophie cérébrale qui lui est concomitante, soit l'exacerber, ou encore la provoquer.

De même, une basse activité sérotoninergique constitue un environnement neurobiologique qui pourrait favoriser l'installation des lésions démentielles. Or, la dépression et des traits de personnalités tels qu'un score élevé d'évitement du danger sont associés à une activité sérotoninergique basse (Clement et al. 2010).

E. LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

(D'après les travaux Girma, 2008 ; Derouesne et al. 2004).

1. LES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIDÉPRESSEURS

Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques

Ils bloquent la recapture de la sérotonine (5HT) et de la noradrénaline(NA) sans effet sur les autres étapes du devenir des amines (comme la synthèse, le stockage, la libération).

Exemple : clomipramine Anafranil*

Imipramine Tofranil*

Dosulepine Prothiaden*

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou IMAO

La dégradation des monoamines fait intervenir une enzyme : la monoamineoxydase(MAO). C'est à ce niveau qu'agissent les inhibiteurs de MAO. Les IMAO ralentissent la dégradation des neurotransmetteurs.

Il existe deux formes de monoamine oxydase : la MAO A présente une affinité pour la NA et la sérotonine, et la MAO B pour la dopamine. On distingue ainsi les IMAO non sélectifs tels que le Marsilid*(iproniazide) et les IMAO sélectifs A tels que la Moclamine*(moclobemide).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

La notion de sélectivité d'effet sur un neurotransmetteur est apparue avec cette classe. La sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane. Elle est ensuite acheminée vers l'extrémité axonale où elle est stockée dans des vésicules. Elle est libérée sous l'effet d'un influx nerveux dans l'espace synaptique. Après cette libération, des mécanismes d'élimination tels que la recapture surviennent alors. C'est à ce niveau qu'interviennent les ISRS.

Actuellement les ISRS sont considérés comme le traitement pharmacologique de premier choix pour la dépression dans les démences, car ils ont tendance à être mieux tolérés que les autres antidépresseurs.

Exemple : citalopram Séropram*

Fluoxétine Prozac*

Paroxétine Déroxat*

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la NA

Leurs effets thérapeutiques résultent de l'action simultanée sur deux grands systèmes de neurotransmission : la voie noradrénergique et sérotoninergique.

Exemple : venlafaxine Effexor*

2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LA MA

D'une manière générale, les ISRS sont souvent donnés en première intention. Ils semblent plus efficaces chez les personnes âgées. De nouvelles générations d'antidépresseurs ont montré une efficacité tout aussi importante : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRN) tels que la venlafaxine Effexor*, et les antidépresseurs apparentés aux tricycliques tels que la mirtazapine Norset*.

Beaucoup d'antidépresseurs, notamment les tricycliques, ont des effets anticholinergiques réduisant leur utilisation dans le cas de la MA, au risque d'accentuer les troubles cognitifs.

Les ISRS sont donc les antidépresseurs les mieux adaptés dans la MA. Certaines études ont montré que seuls les ISRS et le moclobémide peuvent être utilisés en première intention dans ces indications, ces traitements étant a priori les mieux tolérés chez les patients fragiles atteints de démence de type Alzheimer (Bélicard Pernot et al. 2009).

Partie 2 : Étude de l'impact de la prescription d'antidépresseurs sur la cognition de sujets déments

Travail personnel réalisé au CMRR sous la direction du Dr Annie Druet Cabanac .

I. INTRODUCTION

Chez les patients touchés par une pathologie démentielle, les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SPCD) sont comptés parmi les plus importantes complications et touchent plus de 90 % de ces patients au cours de leur maladie (Tariot *et al.* 1995 ; Lyketsos *et al.* 2002 ; Steinberg *et al.* 2004a ; Aalten *et al.* 2005 ; Zuidema *et al.* 2007). Dans les démences, les symptômes les plus fréquents sont l'apathie (36 %), la dépression (32 %) et l'agitation/agressivité (30 %) (Lyketsos *et al.* 2002). La prévalence de ces troubles a été estimée 3 à 4 fois plus élevée chez les patients atteints de la MA que dans la population générale.

La dépression est très fréquemment rencontrée dans les démences et peut apparaître tout au long de son évolution. Près d'un tiers des personnes démentes présentent des symptômes dépressifs (Lyketsos *et al.* 2002) et le risque de démence est multiplié par deux chez les sujets âgés dépressifs (Jorm, 2001). Cependant, les liens entre dépression et démence restent encore mal élucidés. Plusieurs hypothèses subsistent : la dépression peut être considérée comme un facteur de risque de développer une démence (Speck *et al.*, 1995), elle peut être considérée comme le premier signe d'une maladie d'Alzheimer débutante (Jorm *et al.* 2000), ou bien encore elle peut être réactionnelle à la prise de conscience des difficultés cognitives. La dépression est reconnue aujourd'hui pour avoir un impact important sur l'évolution de la maladie démentielle car elle favorise l'accélération du déclin cognitif et influence le pronostic fonctionnel et vital.

Dans ce contexte, le recours aux antidépresseurs est fréquent. Peu de données sont disponibles pour évaluer la balance bénéfico-risque des antidépresseurs dans le traitement de la dépression chez les patients atteints de la MA. Beaucoup de questions se posent quant à l'utilisation des antidépresseurs sur une longue période. Les craintes se portent essentiellement sur les effets secondaires, encore plus marqués chez les patients présentant un degré de fragilité cérébrale, pouvant ainsi aggraver les troubles cognitifs et psychocomportementaux (Bélicard Pernot *et al.* 2009).

A ce jour, les études disponibles sur le traitement de la dépression dans la maladie d'Alzheimer sont rares et équivoques. Dans une étude publiée en juillet 2011 dans *The Lancet* par le Pr Sube Banerjee et son équipe, il a été montré que la sertraline et la mirtazapine, deux antidépresseurs prescrits pour les patients avec une démence n'apportent pas de bénéfices, tout en causant des effets secondaires. Certaines études ont analysé l'influence des antidépresseurs sur la cognition dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, il a été mis en évidence que les antidépresseurs peuvent avoir un effet neuroprotecteur, en augmentant la prolifération des progéniteurs de neurones au niveau de l'hippocampe et en assurant leur survie (Dranovsky *et al.* 2006). De plus, il a été suggéré que les ISRS peuvent améliorer les fonctions cognitives et le quotidien des patients atteints de la MA (Mowla *et al.* 2007).

II. OBJECTIFS ET HYPOTHESES

Cette étude «Impact de la prescription d'antidépresseurs sur la cognition de sujets déments », a pour objectif d'évaluer l'impact de la prise d'un traitement antidépresseur au long cours sur la cognition de sujets âgés déments dépressifs.

L'hypothèse principale de l'étude est de mettre en évidence un effet neuroprotecteur des traitements antidépresseurs sur la cognition de sujets déments déprimés.

III. METHODOLOGIE

A. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective de type cas/témoins conduite à partir de la filière active ambulatoire du CMRR (Centre de Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin), depuis la création du centre à nos jours. Pour cela, nous avons créé une base de données à partir des informations socio médicales contenues dans les dossiers des patients. Ces patients ont été diagnostiqués et suivis au CMRR ; les données recueillies ont ensuite été analysées de façon statistique.

B. POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit de patients qui, à l'origine, présentaient des troubles cognitifs et pour lesquels le diagnostic de démence de type Alzheimer a été posé au CMRR. Les patients ont été suivis au moins tous les 6 mois.

Critères d'inclusion

Les patients devaient présenter les critères du DSM-IV-TR de la démence de type Alzheimer (American Psychiatric Association, 2000), avec un MMSE < 24 à la date de l'inclusion.

Critères de non inclusion

Les patients qui présentaient un état dépressif antérieur à leur suivi au CMRR ainsi que ceux qui présentaient tout autre type de démence ou de maladie neurodégénérative.

Critères d'exclusion

Tout patient n'ayant pas eu un suivi supérieur à 1 an et demi ou n'ayant pas eu un MMSE réalisé tous les 6 mois afin de présenter une claire évolution de leur cognition dans le temps.

C. OUTILS

Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un recueil de données sociodémographiques détaillées, d'une évaluation des symptômes psychiatriques de la dépression et d'une évaluation de leurs capacités cognitives.

1. COGNITION

L'ensemble des fonctions cognitives a été évalué en utilisant le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.* 1975), un outil d'évaluation standardisé de la mémoire, utilisé dans la pratique courante pour suivre l'évolution de la maladie par sa composante cognitive. Il est sensible à l'âge et au niveau socioculturel. Cette échelle, notée sur 30 points, permet une évaluation rapide de plusieurs modalités cognitives cotées de la manière suivante:

- ✓ Orientation spatio-temporelle: 10 items, sous total sur 10
- ✓ Rappel mnésique immédiat et différé, apprentissage: 6 items, sous total sur 6
- ✓ Calcul et attention: 5 items, sous total sur 5
- ✓ Langage, compréhension et fonctions visuo-constructives: 9 items, sous total sur 9

2. SYMPTOMES DEPRESSIFS

Les symptômes dépressifs ont été évalués par un psychiatre du CMRR et le diagnostic clinique de dépression a été effectué en tenant compte des critères du DSM-IV-TR.

D. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Il a été retenu dans cette étude uniquement les résultats des MMSE après la date du diagnostic de dépression pour les personnes dépressives atteintes de la MA. Nous avons pris les résultats des MMSE à 6 mois d'intervalle.

E. ANALYSES STATISTIQUES

Dans un premier temps, des statistiques descriptives ont été réalisées pour caractériser les données démographiques et cliniques des deux échantillons de patients dépressifs sous antidépresseurs et témoins. Des analyses bivariées comparant toutes les variables entre les sujets cas et les sujets témoins ont été réalisées en utilisant le test du khi-2 pour les variables qualitatives (sexe et dépression) et le test t de Student pour les variables quantitatives (âge, MMSE). Les traitements statistiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS for Windows version 20.0.

IV. RESULTATS

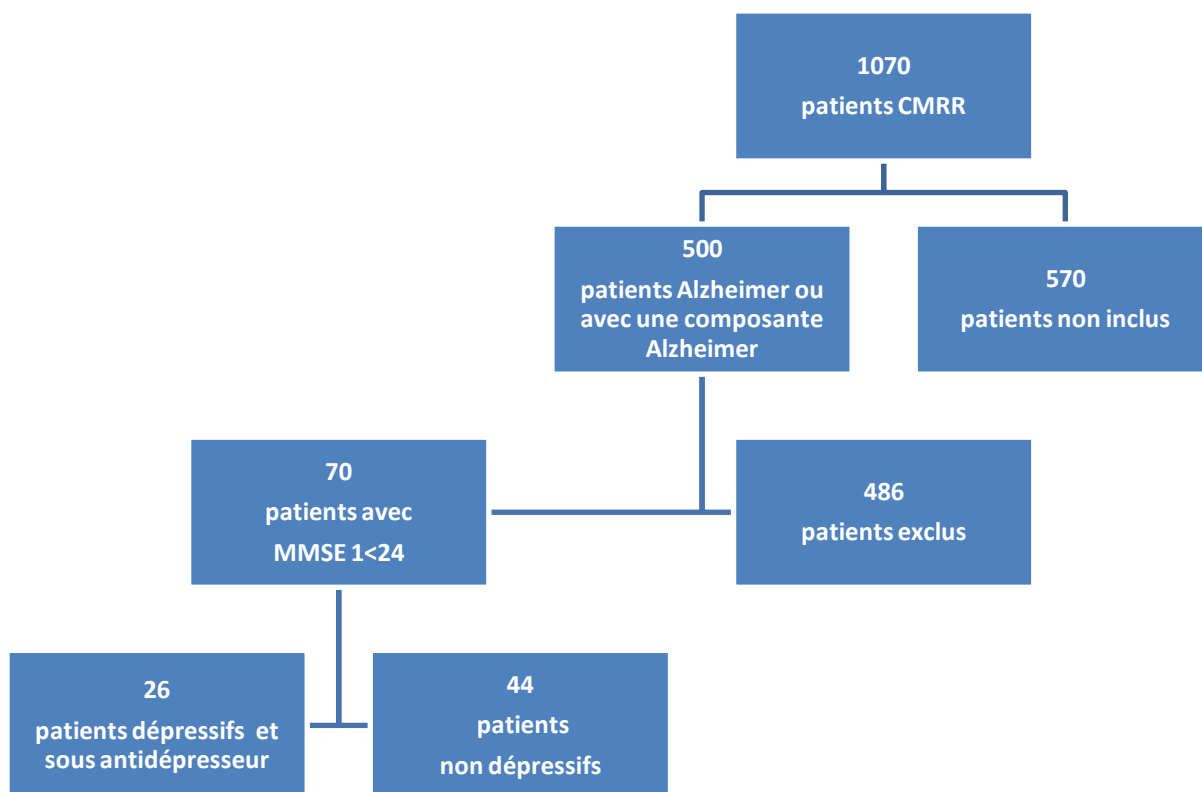
A. POPULATION DE L'ETUDE

Caractéristiques sociodémographique et cliniques

Il a été inclus dans cette étude 70 patients atteints de démence de type Alzheimer ou de démence de type Alzheimer à composante vasculaire. La population est composée de 43 (61,4%) femmes et de 27(38,6%) hommes.

L'âge moyen de diagnostic de la démence des patients de l'échantillon total est de l'ordre de $78,8 \pm 7,0$; [60-89] ans. Leur MMSE moyen à l'inclusion était de $19,8 \pm 4,5$.

Figure 1: Le diagramme de flux



Caractéristiques selon la dépression

Dans cet étude, 26 patients atteints de la MA sont diagnostiqués dépressifs au cours de leur suivi au CMRR et traités par des antidépresseurs. Ces derniers sont comparés à un échantillon témoin de 44 patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne prenant pas d'antidépresseurs et présentant des valeurs de MMSE à l'inclusion comparables à ceux de l'échantillon d'étude.

Les six derniers mois, la population étudiée est représentée par 14 patients dépressifs et 28 patients non dépressifs. Cette perte d'effectif s'explique par le fait que peu de patients sont suivis au CMRR au delà de 1 an et demi.

L'échantillon total retenu est constitué de 70 patients atteints de la MA. Parmi eux, 37% sont dépressifs traités par des antidépresseurs et 63% ne sont pas dépressifs (échantillon témoin).

Dans la population totale 33% d'hommes sont dépressifs et 40% de femmes sont dépressives. De même, 35% de dépressifs sont des hommes et 66% sont des femmes.

L'âge de diagnostic moyen de la démence des patients dépressifs, mis sous antidépresseurs est de l'ordre de $78,2 \pm 8,2$. Leur MMSE moyen à l'inclusion était de $20,7 \pm 4,1$.

Il n'existe pas de différence significative entre l'âge, le sexe, les scores des MMSE, dans les deux populations.

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques selon la dépression

	Population totale	Depressifs	Non Dépressifs	Significativité
	N=70	n=44	n=26	p
Age*	78,8±7,0	78,2±8,2	79,1±6,2	0,613
Sexe (%femme)	43(61,4)	17(65,4)	26(59,1)	0,633
MMSE à l'inclusion	20,36±3,2	21,1±2,4	19,9±3,5	0,149
MMSE à 6 mois*	19,8±4,6	20,7±4,2	19,2±4,6	0,186
MMSE à 12 mois*	19,2±4,7	19,9±3,9	18,9±5,1	0,380
MMSE à 18 mois*	18,2±4,9	18,7±5,5	17,6±5,2	0,362
MMSE à 24 mois*	17,8±4,9	18,1±6,5	16,5±4,5	0,567

*moyenne±écart type

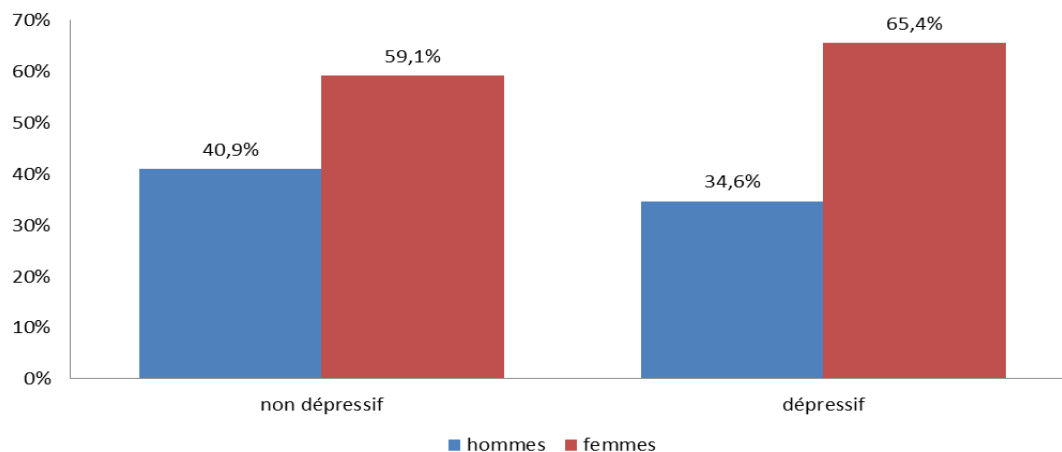
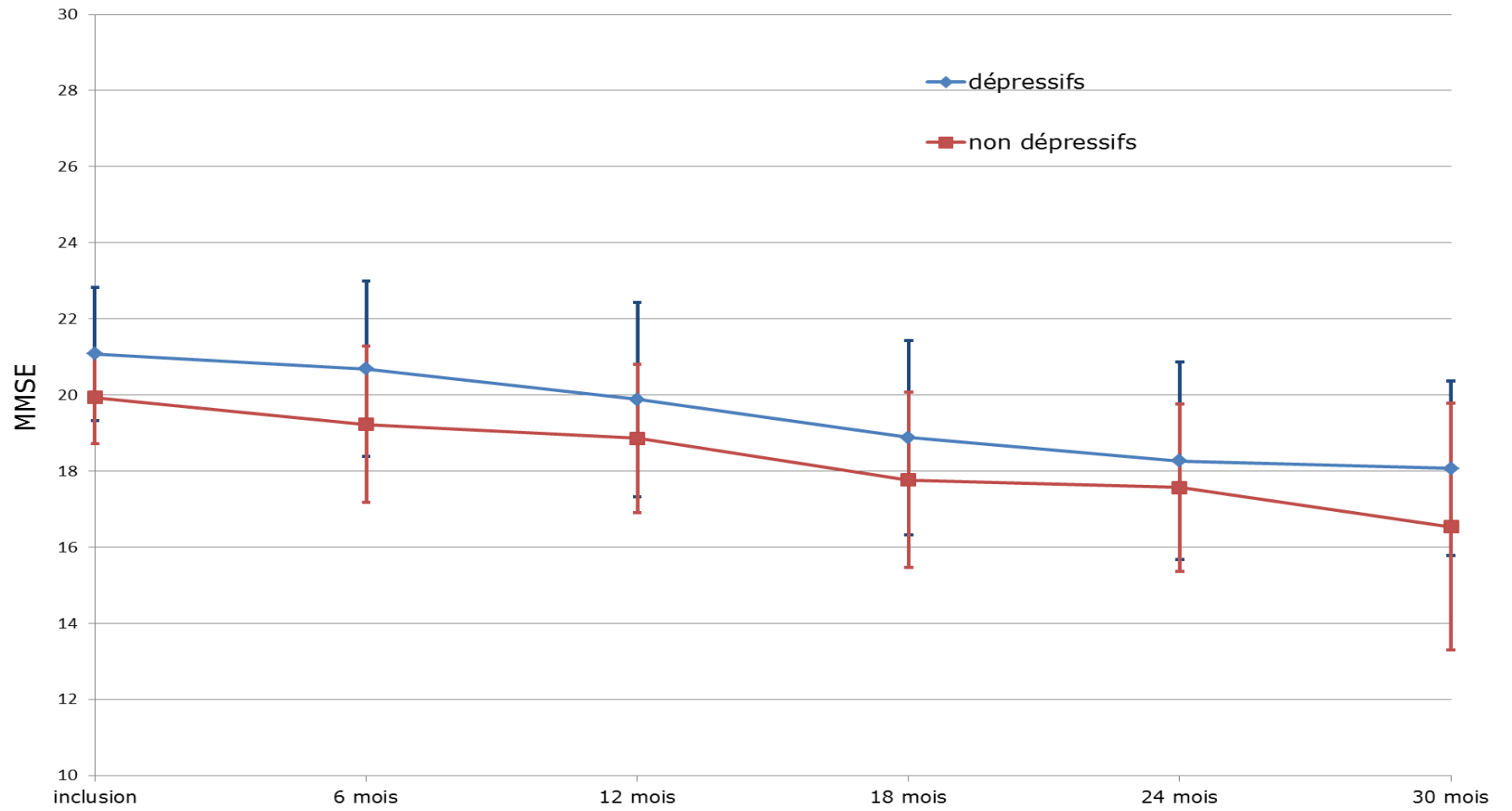


Figure 2: Répartition du sexe selon la dépression

B. IMPACT DES ANTIDEPRESSEURS SUR LA COGNITION

Les patients des échantillons dépressifs sous antidépresseurs et témoins ont été soumis à cinq MMSE à six mois d'intervalle afin de comparer l'évolution dans le temps de leur cognition. On analyse ainsi l'impact des antidépresseurs sur leur cognition.

Figure 3 :Évolution de la moyenne du score du MMSE selon la prise ou non de traitements antidépresseurs.



Sur la figure 3, on peut constater que sur la période 0 à 18 mois, les valeurs moyennes des MMSE des deux groupes de patients diminuent (les courbes évoluent dans le même sens de déclin cognitif avec une différence non significative). En regardant l'évolution des MMSE moyens sur les six derniers mois, on peut remarquer que les patients sous antidépresseurs présentent un déclin moins important. Cependant il faut rappeler que la moyenne du MMSE à 30 mois est représentative d'une population de 42 personnes uniquement et non 70.

V. CONCLUSION, PERSPECTIVES

Les résultats de cette étude, notamment ceux représentés par la figure 3, montrent que les patients atteints de la MA non dépressifs et les patients atteints de la MA dépressifs et traités sous antidépresseurs déclinent de la même manière au cours du temps. Ces résultats suggèrent que les antidépresseurs n'ont pas contribué de manière significative au déclin cognitif sur une durée d'utilisation d'au moins 1 an et demi. Une étude similaire, menée sur 210 patients a évalué l'effet à long terme des antidépresseurs sur la cognition chez des patients atteints de la MA (Caballero et al. 2006). Les résultats ont montré que les antidépresseurs n'ont pas contribué de manière significative au déclin cognitif sur une durée d'utilisation d'au moins 9 mois.

Dans la littérature, il est établi que la dépression conduit à un déclin cognitif accéléré dans la démence indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation, ainsi qu'à une augmentation de la mortalité (Bellelli et al. 2008 ; Bassuk et al. 1998). Cependant dans notre étude, les patients sous antidépresseurs ne déclinent pas plus vite que l'échantillon témoin au cours d'un suivi de deux ans. Ces résultats suggèrent que les antidépresseurs pourraient stabiliser la cognition en empêchant la détérioration cognitive causée par la dépression. Cette hypothèse est en accord avec les résultats trouvés par une étude menée par Rozzini et ses collaborateurs, qui montrent que un effet protecteur des ISRS chez les patients dépressifs atteints de la MA et traités par des anticholinestérasiques (Rozzini et al. 2010).

Pendant les six derniers mois, on peut remarquer que la cognition des patients sous antidépresseurs tend même à s'améliorer. Ce résultat suggère que la prise chronique d'antidépresseurs sur une période de plus d'un an et demi, peut induire un effet bénéfique sur les processus cognitifs. Cette hypothèse va dans le sens de l'étude menée par Schmitt et ses collaborateurs (2006) qui a montré que les antidépresseurs augmentaient les processus de mémorisation et de cognition. L'étude de Kessing et collaborateurs(2009), a montré que les individus traités par seulement un antidépresseur ou pendant une courte période avaient plus de chance de développer la MA que ceux de la population générale, mais en revanche l'utilisation chronique d'antidépresseurs diminuait ce risque.

Les résultats de l'étude ne sont pas significatifs. La faible taille de notre échantillon peut expliquer ce résultat. En effet peu de patients ont réalisé plus de 5 tests de MMSE ; au-delà de 2 ans de suivi, notre population se trouve considérablement réduite par rapport à la population de départ. De ce fait cela pourrait altérer la précision des courbes d'évolution. L'étude est une cohorte historique qui a été réalisée sur la base de dossiers médicaux de patients souffrant d'une démence de type Alzheimer. Les biais auxquels on peut être confronté sont surtout des biais d'information, car nous avons dû exclure les dossiers incomplets.

Cette étude permet de conclure que les antidépresseurs ne semblent pas avoir d'effets secondaires négatifs sur la cognition chez les patients atteints de la MA. Les résultats suggèrent même leur effet protecteur face aux effets négatifs de la dépression sur la cognition. Les résultats obtenus les six derniers mois montrent une amélioration de la cognition chez les patients sous antidépresseurs. Il apparaît que la prise chronique d'antidépresseurs peut avoir des effets bénéfiques sur la cognition. Il serait intéressant d'élargir la population incluse, au niveau national, dans le cadre d'une étude de cohorte multicentrique sur une durée de plus de 2 ans. Une base de données avec plus de caractéristiques signalétiques des patients tels que la CSP (catégorie socio-professionnelle), le niveau d'étude etc... Et plus de tests cliniques permettrait de faire des analyses multidimensionnelles. L'étude idéale serait une étude comparative randomisée en aveugle de l'effet des antidépresseurs chez les patients atteints de la MA dépressifs contre placebo, mais ce type d'étude n'est pas éthique

VI. DISCUSSION GENERALE

Chez les patients déments, les symptômes psychocomportementaux et psychologiques de la démence représentent des complications majeurs. La dépression est l'une des comorbidités la plus fréquente dans la MA.

Le guide pratique publié en 2007 par le «Work Group on Alzheimer's disease and Other Dementias of the American Psychiatric Association», considère actuellement les ISRS comme le traitement pharmacologique de premier choix pour la dépression dans la démence, car les ISRS ont tendance à être mieux tolérés que les autres antidépresseurs. Cependant peu d'études ont été effectuées à l'heure actuelle sur l'effet des antidépresseurs à long terme chez un sujet dément. La difficulté d'établir le diagnostic de la dépression dans la MA explique en partie ce phénomène. De plus les résultats obtenus sont très hétérogènes. La principale crainte se porte sur les effets secondaires anticholinergiques des antidépresseurs, représentés notamment par les risques de confusions mentales. Des études ont ainsi montrées que les antidépresseurs les plus prescrits par les patients atteints de démence n'apportent aucun bénéfice tout en causant des effets secondaires.

Depuis les années 1950, l'exploration de la piste cholinergique a proposée un rôle central du déficit en Acétylcholine dans les symptômes cognitifs et comportementaux observés dans la MA. Cela a conduit au développement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour traiter les symptômes de la démence. Cependant leur efficacité est de plus en plus discutée. Dans ce contexte les chercheurs se tournent vers de nouvelles pistes thérapeutiques. Les découvertes scientifiques ont montrées que la voie cholinergique est loin d'être la seule piste thérapeutique intéressante dans la MA. Une grande attention se porte à l'heure actuelle sur la voie sérotoninergique. Des travaux ont démontré qu'une activité sérotoninergique basse est associée à un excès de cortisol. La dérégulation de l'axe corticotrope jouerait un rôle dans la survenue des processus démentiels.

En 2007, Mowla et ses collaborateurs ont montré que l'utilisation des ISRS, pouvait augmenter les performances cognitives et améliorer les activités quotidiennes des patients atteints de la MA. Dranovsky et son équipe expliquent l'effet neuroprotecteur des antidépresseurs par leur capacité à augmenter la prolifération des progéniteurs neuronaux au niveau de l'hippocampe ainsi que leur survie.

Dans ce contexte, les craintes face à l'utilisation des antidépresseurs chez les patients atteints de la MA doivent être pondérées.

Les résultats obtenus dans le travail personnel effectué dans cette thèse, ont montré que les antidépresseurs n'avaient pas d'effet délétère sur la cognition. La taille de l'échantillon ne nous a pas permis de montrer significativement un effet protecteur des antidépresseurs sur la cognition. Cependant, de plus en plus d'études sont en accord avec cette hypothèse. Cette piste mérite donc d'être approfondie. Récemment une étude a montré

que la prise d'antidépresseur diminuait la quantité de plaques amyloïdes dans le cerveau (Cirrito et al, 2011). Cette découverte pourrait avoir des conséquences sur le traitement des formes précliniques de la MA, même avant l'apparition des premiers symptômes.

Ainsi, les nouvelles découvertes portant sur la voie sérotoninergique, et l'effet neuroprotecteur des antidépresseurs mis en avant par un certain nombre d'études, constituent autant d'éléments qui nous laissent entrevoir l'espoir d'une nouvelle piste thérapeutique dans laquelle les antidépresseurs joueraient un rôle dans le traitement même de la démence. Actuellement, des essais cliniques sont en cours sur les agonistes des récepteurs 5-HT₄ de la sérotonine. Ils pourraient avoir un rôle bénéfique dans la mémoire et l'apprentissage en augmentant la libération d'acétylcholine et en réduisant la production du peptide A β amyloïde (Madsen, 2011).

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus fréquemment rencontrée (environ 70%). Elle se définit par la présence de lésions cérébrales caractéristiques qui progressent à la fois de manière spatiale et temporelle : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Ces lésions histologiques vont progressivement se manifester sur le plan clinique par des troubles cognitifs. Elles touchent principalement les voies cholinergiques mais d'autres régions sont atteintes également (Checler et al. 2009). Par le nombre de patients atteints et la sévérité et les conséquences de la maladie, la MA pose actuellement un grave problème de santé publique.

La dépression est la plus fréquente des comorbidités dans la MA, affectant jusqu'à 50% des patients atteints de cette démence. Dans ce contexte, l'utilisation des antidépresseurs dans la MA est fréquente. Cependant, les études disponibles sur le traitement de la dépression dans la MA sont rares et équivoques. Beaucoup de questions se posent quant à l'utilisation des antidépresseurs sur une longue période. Les craintes se portent essentiellement sur les effets secondaires, encore plus marqués chez les patients présentant une fragilité cérébrale, risquant ainsi d'aggraver les troubles cognitifs et comportementaux (Belicard Pernot, 2009).

A l'heure actuelle, les effets à long terme des antidépresseurs sur la cognition ont peu été étudiés. L'étude réalisée dans la deuxième partie de cette thèse, dont l'objectif était d'évaluer les effets des antidépresseurs sur la cognition chez les patients dépressifs traités avec des antidépresseurs, suggère que non seulement les antidépresseurs ne contribuent pas de manière significative au déclin cognitif mais qu'elle montre un effet protecteur des antidépresseurs contre les conséquences négatives de la dépression sur la cognition. Ces résultats sont en accord avec de récentes études qui ont trouvé des résultats similaires. En mai 2011, une étude menée par John Cirrito au sein de l'équipe de Saint Louis et Philadelphie a même suggéré que la prise d'antidépresseur à long terme diminuait l'accumulation des plaques amyloïdes chez les personnes atteintes de la MA.

A l'heure actuelle les ISRS et le moclobémide sont les antidépresseurs donnés en première intention chez les patients dépressifs atteints de démence. Cependant, un nombre de plus en plus important d'études suggérant un effet protecteur des antidépresseurs sur la cognition, laisseraient entrevoir l'espoir d'une nouvelle piste thérapeutique dans laquelle les ISRS, joueraient un rôle thérapeutique dans le traitement même de la démence.

BIBLIOGRAPHIE

- MONTAGNER A. Dossier: « Les connaissances du pharmacien sur la maladie d'Alzheimer ». Enquête en milieu officinal. *Actualités Pharmaceutiques*, 2009, n^o. 481, p.13-20.
- ARBUS C, CAMUS V. « Les symptômes dépressifs de la maladie d'Alzheimer : trouble affectif. » *Les cahiers de l'année gérontologique*, 2011, 3, n^o. 3, p.107-118.
- BANERJEE S, HELLIER J, DEWEY M, et al. «Sertraline or Mirtazapine for depression in dementia: a randomized, multicentre, double blind, placebo-controlled trial». *The Lancet*, 2011, 378, 11, p.403-411.
- BASSUK SS, BERKMAN LF, WYPIJ D. « Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. » *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55, 12, p.1073-1081.
- BEAUNIEUX H, HUBERT V, WITKOWSKI T, et al. « Which processes are involved in cognitive procedural learning? » *Memory (Hove, England)*, juillet 2006, 14, n^o. 5, p.521-539.
- BECHU M. « La maladie d'Alzheimer et son traitement par la rivastigmine : comparaison de la forme orale et transdermique ». Thèse de doctorat en pharmacie, Limoges : Université de Limoges, 2009.
- BELICARD-PERNOT C, MANCKOUNDIA P, PONA VOY E, et al. « Utilisation des antidépresseurs chez les sujets âgés déments : données actuelles.» *La revue de médecine interne*, 2009, 30, p.947-954.
- BELLELLI G, B FRISONI G, TURCO R, et al. « Depressive symptoms combined with dementia affect 12-months survival in elderly patients after rehabilitation post-hip fracture surgery ». *International journal of geriatric psychiatry*, octobre 2008, 23, n^o. 10, p.1073-1077.
- BOCQUET H, GRAND A, CLEMENT S. « L'aide informelle aux personnes âgées vivant à domicile. » *Actualité et dossier en santé publique*, 20 septembre 1997, p.22.
- BOMBOIS S, DERAMECOURT V, VAN BRUSSEL E. « Les marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer: quel intérêt pour un diagnostic moins tardif? » *Revue neurologique*, avril 2009, 165, n^o. HS2, p.97-103.
- CABALLERO, J., HITCHCOCK M, BEVERSDORF D et al. « Long-term Effects of Antidepressants on Cognition in Patients with Alzheimer's Disease ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2006, 31, n^o. 6, p.593-598.
- CAMPION D, HANNEQUIN D. *La maladie d'Alzheimer*. Flammarion, 2002.

- CHABRIER PE. « Stratégies thérapeutiques et maladie d'Alzheimer : que peuvent apporter les modèles animaux ? » *Annales Pharmaceutiques Françaises*, mars 2009, 67, n°. 2, p. 97-103.
- CIRRITO JR, DISABATO M, RESTIVO J, et al. « Serotonin signaling is associated with loxer amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans». Disponible sur: www.panas.org. Consulté en aout 2012.
- CLEMENT J-P, DARTHOUT N, NUBUKPO P. « Événements de vie, personnalité et démence ». *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 2003, 1, no. 2, p.129-138.
- CLEMENT J-P, TEISSIER M-T. « Personnalité et risque de démence ». *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 2010, 8, n°. 4, p.243-254.
- CLEMENT J-P. « Psychopathologie du sujet âgé » In Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson, 2012, 904p.
- COLINET C, CLEPKENS M, MEIRE P. « Le parent «dément» et l'accompagnement thérapeutique de son aidant naturel ». *Cahiers critiques de thérapie familiale et de pratiques de réseaux*, 2003,31, n°. 2, p.165.
- CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, et al. « The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia ». *Neurology*, décembre 1994, 44, n°. 12 p. 2308-2314.
- CUMMINGS JL. Alzheimer's disease. In: *The Neuropsychiatry of Alzheimer's Disease and Related Dementias*. London: Martin Dunitz, 2003, p.57-116.
- CUMMINGS JL. « Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. ». *Neurobiology of Aging*, 2000, 21, n°. 6, p.845-861.
- DARTIGUES J-F, HELMER C, LETENNEUR L. « Épidémiologie des démences ». *Gérontologie et société*, 2001, 97, n°. 2, p. 75.
- DAVOUS P, DELACOURT L. « Maladie d'Alzheimer ». *Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie*, 1999, n°. 17-056-A-10, p.13.
- DELACOURT A, CAMPION D, DAVOUS D. « Maladie d'Alzheimer ». *Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie* , 2007, 4, n°. 17-056-A, p. 15-26.
- DELACOURTE A. « Les diagnostics de la maladie d'Alzheimer ». In *Annales de Biologie Clinique*, 1998, 56, p.133-42.
- DEROUESNE C, LACOMBLEZ L. « Démence et dépression ». *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 2004, 2, p.35-45.
- DEROUESNE C, POITRENEAU J, HUGONOT L. « Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. » *La presse médicale*, juin 1999, 28, n°. 21, p. 1141-1147.

- DEROUESNE C, THIBAUT S, LAGHA-PIERUCCI S, et al. « Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type ». *International journal of geriatric psychiatry*, décembre 1999, 14, n°12, p.1019-1030.
- DESCARRIES L, KRESIMIR K, STERIADE M. *Acetylcholine in the Cerebral Cortex*. Elsevier, 2004, 324p.
- DESGRANGES B, BARON J-C, DE LA SAYETTE V, et al. « The Neural Substrates of Memory Systems Impairment in Alzheimer's Disease. A PET Study of Resting Brain Glucose Utilization. » *Brain*, janvier 1998, 121, n°4, p.611-631.
- DESS F, COLLE M-A, GRIGNON Y. « Neuropathologie ». *Maladie d'Alzheimer*, 1997, 3, n° 5, p.353-63.
- DRANOVSKY A, HEN R. « Hippocampal neurogenesis :regulation by stress and antidepressants.» *Biology Psychiatry*, 2006, 59, p.1136-1143.
- DUBOIS B, TOUCHON J, PORTET F. « Les 5 mots, épreuve simple et dense pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. » *Presse Médicale*, 2002, 31, n°. 36, p.1696-1699.
- DUBOIS B. « Actualités de la maladie d'Alzheimer ». *Annales Pharmaceutiques Françaises*, mars 2009, 67, n°. 2, p. 116-126.
- DUPETITMAGNIEUX E. « Maladie d'Alzheimer et apparentées : d'un cas clinique de démence masquée à la réalité épidémiologique, un diagnostic négligé, une incidence sous-estimée ». Thèse de doctorat en médecine, Limoges : Université de limoges, 2006.
- DUYCKAERTS C, PANCHAL M, DELATOUR B, et al. « Neuropathologie morphologique et moléculaire de la maladie d'Alzheimer ». *Annales Pharmaceutiques Françaises*, mars 2009, 67, n°.2, p.127-135.
- EUSTACHE F, LAMBERT J. « Neuro-cognitive models of spelling and Alzheimer disease: mutual clarification ». *Revue neurologique*, novembre 1996,152, n° 11, p.658-668.
- FÖRSTL H, BURNS A, LUTHERT P, et al. « Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease ». *Psychological medicine*, novembre 1992, 22, n°. 4, p.877-884.
- FOUQUET M, VILLAIN N, CHETELAT G, et al. « Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ». *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*,décembre 2007, 5, n°. 4, p.269-279.
- GALLO JJ, RABINS PV. « Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. » *Am Fam Physician*, 1999, 60, n°.3, p. 820-826.
- GOVAERTS L, SCHOENEN J, BOUHY D. « Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : Les mécanismes moléculaires et cellulaires. » *Revue médicale Liège*, 2007, 62, n°. 4, p.209-215.

- HAUTE AUTORITE DE SANTE, « réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Site disponible sur : www.has.fr (page consulté en mai 2012).
- HELMER C, PASQUIER F. « épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. » *Médecine sciences*, 2006,22, n°. 3, p.288-296.
- INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE(France). Centre d'expertise collective. *Maladie d'Alzheimer enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Paris: INSERM, Institut national de la santé et de la recherche scientifique, 2007.
- JORM A F. « History of depression as a risk factor for dementia: an updated review ». *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, décembre 2001, 35, n°.6, p.776-781.
- JORM A F. « Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review ». *Gerontology*, août 2000, 46, n°.4, p. 219-227.
- JORM A.F. « Is Depression a Risk Factor for Dementia or Cognitive Decline? » *Gerontology*, 2000, 46, n°. 4, p.219-227.
- LAGARDE-CHAINTRIER A. « Symptômes comportementaux et psychologiques (SCP) du patient atteint de démence ressentis et fardeau de l'aidant ». Thèse de doctorat de psychologie, Bordeaux : Université de Bordeaux 2, 2010.
- LAGAUTRIERE V. « La maladie d'Alzheimer : données actuelles ». Thèse de doctorat de Pharmacie, Limoges : Université de Limoges, 2009.
- LAOT L. « Hypothèses physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer : revue de la littérature des 200 premiers numéros d' "Alzheimer Actualités" ». Thèse de doctorat de médecine, Limoges : université de Limoges, 2009.
- LEBERT F, PASQUIER B. « Troubles du comportement lors de la maladie d'Alzheimer: traitements actuels et futurs. » *Revue neurologique*, 2009, 165, n°. HS2, p.104-108.
- LEE HB, LYKETSOS CG. « Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues ». *Biological psychiatry*, août 2003, 54, n°. 3, p.353-362.
- LEE H-G, ZHU X, O'NEIL MJ. «The role of metabotropic glutamate receptors in Alzheimer's disease. » *Acta Neurobiologicae Experimentalis*, 2004, 64, p.89-98.
- LYKETSOS CG, SHEPPARD JM, STEINBERG M, et al. « Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study ». *International journal of geriatric psychiatry*, novembre 2001, 16, n°. 11, p.1043-1053.
- LYKETSOS CG, STEELE C, BAKER L, et al. « Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact ». *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 1997, 9, n°. 4, p. 556-561.

- LYKETSOS CG, STEINBERG M, TSCHANZ JT, et al. «Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging.» *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157, 5, p.708-714.
- LYKETSOS CG, LOPEZ O, JONES B. « Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment : results from the cardiovascular health study. » *JAMA*, 2002, 288, p.1475-1483.
- LYKETSOS CG, OLIN J. « Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment ». *Biological psychiatry*, 2002, 52, n°. 3, p.243-252.
- MARIN RS, FIRINCIOGULLARI S, BIEDRZYCKI RC. « The sources of convergence between measures of apathy and depression ». *Journal of affective disorders*, juin 1993, p.28, n°. 2, p.117-124.
- MARIN RS. « Differential diagnosis and classification of apathy ». *The American Journal of Psychiatry*, 1990, 147, n°. 1, p.22-30.
- MADSEN K, NEUMANN WJ, HOLST K, et al. « Cerebral serotonin 4 receptors and amyloid- β in early Alzheimer's disease ». *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2011, 26, n°. 3, p.457-466.
- MCGUIRE MH, RABINS PV. Mood disorders. *In: Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, Washington: 1994, p.246-260.
- MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, et al. «Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.» *Neurology*, 1984, 34, 7, p.939-944.
- MEGA MS, CUMMINGS JL, FIORELLO T, et al. « The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease ». *Neurology*, janvier 1996, 46, n°. 1 p.130-135.
- MONLOUBOU D. « Les Médecins généralistes et la démence : vécu et représentations ». Thèse d'exercice de médecine, Lyon : Université de Lyon 1, 2007.
- MOSELLO E, BONCINELLI M, CALERI V, et al. «Is antidepressant treatment associated with reduced cognitive decline in Alzheimer's disease? ». *Dementia an geriatric cognitive disorders*, 2008, 25, p.372-375.
- MOWLA A, MOSAVINASAB M, HAGHSHEENAS H, HAGHIGHI AB. «Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial.» *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007, 27, p.484-487.
- MULSANT BH, GANGULI M. « Epidemiology and diagnosis of depression in late life ». *The Journal of clinical psychiatry*, 1999, 60, n° 20, p. 9-15.
- NADEAU SE, PATRICK JA. *Neurosciences médicales*, Elsevier, 2006, 569p.

- OLIN JT, SCHNEIDER LS, KATZ IR, ET AL. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *American Journal of Geriatrics and Psychiatry*, 2002, 10, 2, p.125-128.
- OTTENWALDER C. « controverse sur le traitement de la maladie d'Alzheimer », consulté en février 2006. Site consultable sur : www.reunion-alzheimer.org, consulté en mai 2012.
- PERRY RJ, WATSON P, HODGES JR. « The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment ». *Neuropsychologia*, 2000, 38, n°. 3, p. 252-271.
- PROULT M, VALERIE SM, MONTAGNER A. « Epidémiologie, diagnostic et traitement de la maladie d'Alzheimer. » *Actualités pharmaceutiques*, 487, n°. 481, p. 10-12.
- PRADO-JEAN A. « Dépression dans les démences ». Thèse de recherche en santé publique, Limoges : Université de Limoges, 2010.
- QUERFURTH HW., LAFERLA FM. « Alzheimer's Disease ». *New England Journal of Medicine*, janvier 2010, 362, n°. 4, p.329-344.
- RABINS PV, BLACKER D, ROVNER BW, et al. « American Psychiatry Association Work Group on Alzheimer's Disease and Other Dementias, American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and other dementias. Second edition. » *Am J Psychiatry*, 2007, 164,12, p.5-56.
- RAVASI L, SEMAH F. « L'imagerie cérébrale fonctionnelle dans la maladie d'Alzheimer ». *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 2009, 7, p. 21-27.
- ROSENTHAL TC, KHOTIANOV N. « Managing Alzheimer Dementia Tomorrow ». *The Journal of the American Board of Family Practice*, janvier 2003, 16, n°. 5, p.423-434.
- ROVNER BW, GERMAN PS, BRANT LJ, et al. « Depression and Mortality ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, février 1991, 265, n°. 8, p.993-996.
- ROZZINI L, CONTI M, Zanetti M, et al. « Efficacy of SSRIs on cognition of Alzheimer's disease patients treated with cholinestérase inhibitors. » *International Psychogeriatrics*, 2010, 22, 1, p.114-119.
- SARAZIN M. « Maladie d'Alzheimer ». Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychologie, 2006, 37, n°.540, p.30.
- SELLAL F, KRUCZEK E. *Maladie d'alzheimer*. 2007. Rueil-Malmaison: Doin, 152p.
- SINK KM. « Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Review of the Evidence ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, février 2005, 293, n°. 5, p.596-608.
- SONOIS MAZARS, V. « Rôle des métaux et des membranes sur la structure et la réactivité des peptides β -amyloïdes liés à la maladie d'Alzheimer ». Thèse de doctorat chimie biologie santé, Toulouse : université de Toulouse 3, 2007.

- SPECK CE, KUKULL WA, BRENNER DE, et al. « History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, juillet 1995, 6, n°. 4, p.366-369.
- STARKSTEIN SE. « The Construct of Minor and Major Depression in Alzheimer's Disease ». *American Journal of Psychiatry*, novembre 2005, 162, n°. 11, p. 2086-2093.
- STEELE C, ROVNER B, CHASE GA, FOLSTEIN M. « Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease ». *American journal of psychiatry*, 1990, 147, p.1049-1051.
- « SOCIÉTÉ ALZHEIMER CANADA », L'évolution de la maladie d'Alzheimer, les «3 phases. Disponible sur www.alzheimer.ca, consulté en mai 2012.
- SPECK CE, KUKULL WA, BRENNER DE et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 1995, 6, p.366-369.
- STUART A, LIPTON, ROSENBERG. «Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders ». *Mecanisms of disease*, 1994, 330, n°. 9, p. 613.
- SUH Y-H, CHECLER F. «Amyloid Precursor Protein, Presenilins, and α -Synuclein: Molecular Pathogenesis and Pharmacological Applications in Alzheimer's Disease ». *Pharmacological Reviews*, janvier 2002, 54, n°. 3, p. 469-525.
- TARIOT PN, MACK JL, PATTERSON MB, ET AL. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 1995, 152,9, p.1349-1357.
- TERI LINDA, WAGNER AW. « Assessment of depression in patients with Alzheimer's disease: Concordance among informants ». *Psychology and Aging*, 1991, 6, n°. 2, p.280-285.
- THOMAS P. « Syndrome dysexécutif cours site CH Esquirol. », décembre 15, 2007. Disponible sur: www.psychogeriatric.fr, consulté en avril 2012).
- TULVING E. « Episodic memory and common sense: how far apart? » *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, 2001, 356, n°. 1413, p. 1505-1515.
- VOYER P, RICHARD S, DOUCET L, et al. « Predisposing Factors Associated With Delirium Among Demented Long-Term Care Residents ». *Clinical Nursing Research*, janvier 2009, 18, n°. 2, p.153-171.
- WETHERELL J L, GATZ M, JOHANSSON B, et al. « History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer disease in a twin sample ». *Alzheimer disease and associated disorders*, 13, 1999, n°. 1, p.47-52.

- YAMASAKI T, MURANAKA H, KASEDA Y, MIMORI Y, et al. « Understanding the Pathophysiology of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Mini Review on fMRI and ERP Studies ». *Neurology Research International*, 2012.
- ZAROW CHRIS, LYNESS SA, MORTIMER JA, et al. « Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases ». *Archives of neurology*, 2003, 60, n° 3, p. 337-341.
- ZUBENKO G, ZUBENKO WN, MCPHERSON S, et al. « A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease ». *The American journal of psychiatry*, 2003, 160, n° 5, p. 857-866.
- ZWEIG RM, ROSS CA, HEDREEN JC, et al. « The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease ». *Annals of neurology*, 1998, 24, n° 2, p.233-242.

TABLES DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION.....	14
PREMIERE PARTIE : LA MALADIE D'ALZHEIMER	
I. DÉFINITIONS.....	16
A. HISTORIQUE	16
B. LA DEMENCE AUJOURD'HUI	17
C. LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	18
II. EPIDEMIOLOGIE.....	20
A. UNE POPULATION VIEILLISSANTE	20
B. QUELQUES CHIFFRES.....	20
C. LES FACTEURS DE RISQUE	21
D. LES FACTEURS PROTECTEURS	22
III. PHYSIOPATHOLOGIE	23
A. LESIONS PAR EXCES.....	23
1. <i>Les plaques séniles</i>	23
2. <i>Le peptide Aβ</i>	25
3. <i>La dégénérescence neurofibrillaire : DNF</i>	27
B. LESIONS « PAR DEFAUT ».....	27
1. <i>La perte neuronale</i>	27
2. <i>La perte synaptique</i>	28
3. <i>Lésions macroscopiques</i>	28
C. ANOMALIES BIOCHIMIQUES	28
1. <i>Deficit en acetylcholine</i>	28
2. <i>Excédent en glutamate</i>	31
3. <i>Toxicite generee par le dereglement de l'homeostasie du calcium</i>	32
IV. DESCRIPTION CLINIQUE	32
A. SIGNES CLINIQUES COGNITIFS.....	32
1. <i>Les troubles mnésiques</i>	32

2.	<i>Les troubles aphasiques.....</i>	35
3.	<i>Les troubles apraxiques.....</i>	37
4.	<i>Les troubles gnosiques et visuo- spatiaux.....</i>	38
B.	LES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX.....	39
1.	<i>Troubles de l'humeur : anxiété et dépression</i>	39
2.	<i>L'apathie.....</i>	39
3.	<i>Troubles d'allure psychotique : hallucinations, délires, agitation, agressivité</i>	40
4.	<i>Syndrome frontal comportemental : désinhibition et euphorie.....</i>	40
5.	<i>Troubles des conduites élémentaires.....</i>	40
C.	LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE	41
V.	LE DIAGNOSTIC	43
A.	L'ENTRETIEN	43
B.	L'EXAMEN CLINIQUE	44
1.	<i>Fonctions cognitives générales.....</i>	44
2.	<i>Mémoire épisodique</i>	44
3.	<i>Sémantique et langage.....</i>	45
4.	<i>Mémoire de travail.....</i>	45
5.	<i>Fonctions exécutives</i>	46
6.	<i>La praxie.....</i>	47
7.	<i>Le fardeau de l'aidant.....</i>	48
C.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	49
1.	<i>Examens de neuro-imagerie.....</i>	49
2.	<i>Examens biologiques.....</i>	53
VI.	TRAITEMENT	55
A.	TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS.....	55
1.	<i>Les anticholinestérasiques.....</i>	55
2.	<i>Les antiglutamatergiques.....</i>	59
3.	<i>Les nouvelles approches thérapeutiques.....</i>	60
B.	LES TRAITEMENTS DES TROUBLES PSYCHOCOMPORTEMENTAUX	60
1.	<i>La dépression</i>	61
2.	<i>Anxiété.....</i>	61
3.	<i>L'agitation et l'agressivité</i>	61
4.	<i>Troubles psychotiques</i>	61
VII.	LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	62

A.	INTRODUCTION	62
B.	LA DEPRESSION CHEZ LE SUJET AGE	63
C.	DIAGNOSTIC DE LA DEPRESSION CHEZ LE SUJET ATTEINT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	65
1.	<i>Diagnostic différentiel de la dépression et de la MA</i>	65
2.	<i>La difficulté d'établir le diagnostic.....</i>	65
3.	<i>Critères provisoires de la dépression dans la MA (NIMH-Dad).....</i>	66
4.	<i>Impact de la dépression dans la MA.....</i>	67
D.	LES HYPOTHESES ETIOLOGIQUES DE LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	68
1.	<i>La MA est un trouble secondaire à la démence</i>	68
2.	<i>La dépression est un facteur de risque de démence.....</i>	69
E.	LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	70
1.	<i>Les différentes classes d'antidépresseurs.....</i>	70
2.	<i>Stratégie thérapeutique dans la MA.....</i>	71

DEUXIEME PARTIE: ETUDE DE L'IMPACT DE LA PRESCRIPTION
D'ANTIDEPRESSEURS SUR LA COGNITION DE SUJETS DEMENTS

I.	INTRODUCTION.....	73
II.	OBJECTIFS ET HYPOTHESES	74
III.	METHODOLOGIE	74
A.	TYPE D'ETUDE.....	74
B.	POPULATION DE L'ETUDE	74
C.	OUTILS	75
1.	<i>Cognition</i>	75
2.	<i>Symptômes dépressifs</i>	76
D.	DEROULEMENT DE L'ETUDE	76
E.	ANALYSES STATISTIQUES.....	76
IV.	RESULTATS	76
A.	POPULATION DE L'ETUDE	76
B.	IMPACT DES ANTIDEPRESSEURS SUR LA COGNITION.....	79
V.	CONCLUSION, PERSPECTIVES	82
VI.	DISCUSSION GENERALE	84
	CONCLUSION	86

BIBLIOGRAPHIE	87
TABLES DES MATIERES	95
TABLE DES ILLUSTRATIONS, TABLEAUX, FIGURES ET ABREVIATIONS ...	99
ANEXES.....	101
SERMENT DE GALIEN	105

TABLE DES ILLUSTRATIONS, TABLEAUX, FIGURES ET ABREVIATIONS

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Aloïs Alzheimer (1862-1915).....	16
Illustration 2 : Critères diagnostics NINCDS/ADRDA (McKhann et al., 1984).	19
Illustration 3 : Histologie et immunochimie des plaques amyloïdes (Delacourte et al. 2007)	24
Illustration 4 : Métabolisme du précurseur du peptide A β (Querfurth et al. 2010).....	25
Illustration 5 : relation possible entre le métabolisme du précurseur de la protéine A β (APP) et le système cholinergique (Delacourte et al. 2007).....	30
Illustration 6 : représentation du récepteur du NMDA activé par le glutamate (d'après Lipton, 2006).....	31
Illustration 7 : séquence d'apparition des dépôts de peptide A β et de la dégénérescence neurofibrillaire(DNF) au cours de la MA.	35
Illustration 8 : agraphie de la MA.	36
Illustration 9 : exemple d'apraxie visuo-constructive, sur demande de représentation de figure sur copie.	37
Illustration 10 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après.....	41
Illustration 11 : exemple de la forme B du Traim Making Test.	46
Illustration 12 : exemple du test de Stroop.....	47
Illustration 13 : test de l'horloge (Thomas C et al. 2003)	48
Illustration 14 : reconstructions coronales en T1 illustrant les différents grades de l'échelle de Scheltens (Delmaire C, 2010).	50
Illustration 15 : coupes axiales d'images en TEMP (perfusion cérébrale avec HMPAO) montrant les hypoperfusions caractéristiques de la MA au niveau pariéto-temporo-occipital (Ravasi et al. 2009).....	51
Illustration 16 : images du métabolisme du glucose en FDG-TEP chez un patient atteint d'une MA probable (Ravasi et al. 2009).	52
Illustration 17 : les marqueurs Tau et APP dans le cerveau et le liquide céphalorachidien (Bombois et al. 2009).	54
Illustration 18 : Critères diagnostiques de l'état dépressif majeur selon le DSM-IV TR (2003).	64
Illustration 19 : Critères de diagnostic de la dépression dans la maladie d'Alzheimer (Olin et al., 2002).....	67

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques selon la dépression.....78

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : le diagramme de flux.....77

Figure 2: Répartition du sexe selon la dépression.....79

Figure 3 : Évolution de la moyenne du score du MMSE selon la prise ou non de traitements antidépresseurs.....80

TABLE DES ABREVIATIONS

SMR : Service Médical Rendu

THS : Traitement Hormonal Substitutif

Peptide A β : peptide A bêta amyloïde

DNF : Dégénérescence Neurofibrillaire

CAT: Choline-O-Acetyl-Transférase

Ach: Acétylcholine

AchE: Acétylcholinestérase

APP: précurseur de la protein A β amyloïde

SCPD : Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence

AVQ : Activité de la Vie Quotidienne

TEMP : Tomographie d'Emission Monophotonique

TEP : Tomographie d'Emission par Positron

HMPAO :Hexametyl Propylènamine Oxime

ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ANNEXE 1

I.A.D.L. DÉPISTAGE

CAPACITÉ À UTILISER LE TÉLÉPHONE

Cotation

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

CODAGE

0 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> autonome
1 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> dépendant

MOYEN DE TRANSPORT

Cotation

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

CODAGE

0 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> autonome
1 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> dépendant

RESPONSABILITÉ POUR LA PRISE DES MÉDICAMENTS

Cotation

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

CODAGE

0 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> autonome
1 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> dépendant

CAPACITÉ À GÉRER SON BUDGET

Cotation

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

CODAGE

0 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> autonome
1 . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> dépendant

ANNEXE 2

Mini Mental Test

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

ORIENTATION

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Sous-total /5

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom de département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ici ?

Sous-total /5

APPRENTISSAGE

Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure :

11. Cigare (ou citron)
 12. Fleur (ou clé)
 13. Porte (ou ballon)
- Répétez les trois mots.

Sous-total /3

ATTENTION ET CALCUL

Voulez vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. $100 - 7 = 93$
15. $93 - 7 = 86$
16. $86 - 7 = 79$
17. $79 - 7 = 72$
18. $72 - 7 = 65$

Sous-total /5

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points à l'épreuve de calcul, demander : voulez-vous épeler le mot «MONDE» à l'envers : EDNOM.

Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct

[_____]

(ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global)

RAPPEL

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous avais demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare (ou citron)
20. Fleur (ou clé)
21. Porte (ou ballon)

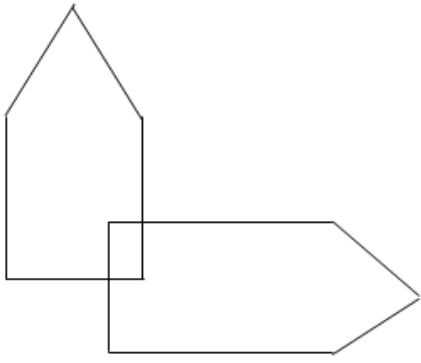
Sous-total /3

LANGAGE

22. Montrer un crayon
 Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer une montre
24. « *Ecoutez bien et répétez après moi : pas de **MAIS**, de **SI**, ni de **ET** »*
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :
« *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite,*
26. *pliez-la en deux,*
27. *et jetez-la par terre »*
28. Montrer au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
 FERMER LES YEUX et dire au sujet :
« *Faites ce qui est écrit »*
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
« *Voulez-vous écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière »*
30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
« *Voulez-vous recopier ce dessin »*

SCORE TOTAL (0 à 30)

/30



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de 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.