

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 3 Juillet 2018

par

Laure HENRION

née le 8 octobre 1992, à Limoges

**Les effets indésirables cardiovasculaires des
anticholinestérasiques : revue de la littérature**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

Mme le Professeur Marie-Laure LAROCHE

Mme le Professeur Catherine FAGNERE

Mme le Docteur Estelle FERREY-D'AMICO

Président

Directeur

Juge

Juge



**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 3 Juillet 2018

par

Laure HENRION

née le 8 octobre 1992, à Limoges

**Les effets indésirables cardiovasculaires des
anticholinestérasiques : revue de la littérature**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

Président

Mme le Professeur Marie-Laure LAROCHE

Directeur

Mme le Professeur Catherine FAGNERE

Juge

Mme le Docteur Estelle FERREY-D'AMICO

Juge

Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	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
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
LAVERDET Betty	(1.09.2016 au 31.08.2017) PHARMACIE GALENIQUE
PHAM Thanh Nhat	(1.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas PICARD,

Je vous remercie de m'accorder l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous remercier pour vos enseignements et pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mes études.

A Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE,

Je souhaite vous remercier de m'avoir permis de travailler sur ce sujet et d'avoir supervisé cette thèse. Je vous suis reconnaissante de tout ce que j'ai appris lors de mon stage de pharmacovigilance et lors des formations organisées auprès des pharmaciens.

A Madame le Professeur Catherine FAGNERE,

Je vous suis très reconnaissante pour votre participation à ce jury et pour vos enseignements au cours de mes études. Je tiens à vous remercier particulièrement pour votre implication auprès des étudiants et pour votre écoute toujours empreinte de gentillesse.

A Madame le Docteur Estelle FEREY-D'AMICO,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je souhaite également vous remercier pour m'avoir formée lors de mon stage de sixième année. Si je peux aujourd'hui exercer le métier de pharmacien avec professionnalisme et bienveillance, c'est grâce à vous.

A tous les pharmaciens et préparateurs ayant participé à ma formation et à ceux qui m'apprennent encore tous les jours de nouvelles compétences.

A mes parents, merci de m'avoir permis d'aller au bout de mes études et d'avoir été toujours là pour moi. C'est grâce à vous si je suis pharmacien aujourd'hui.

A mes sœurs, merci pour ces 25 années passées et toutes celles à venir. Merci pour les rires, les souvenirs et pour m'avoir aidée à être celle que je suis aujourd'hui.

A mes grands-parents, merci pour votre soutien tout au long de mes études. Merci Mamy pour ta gentillesse et Papy pour les souvenirs que je n'oublierai pas.



A Amélie, pour ta bonne humeur immuable et pour me faire toujours découvrir de nouvelles choses.

A Anaïs, pour ton amitié et ton rire si communicatif. Déjà tant de bons souvenirs avec toi, mais je sais qu'il en reste encore beaucoup à venir.

A Julie, merci d'être mon amie depuis déjà 17 ans. Bien que le chemin soit encore long, j'attends avec impatience de pouvoir assister à mon tour à ta thèse.

A Louise, merci d'avoir égayé cette mémorable année de seconde. Merci pour ton amitié sincère et ta gentillesse.

A Anne, pour tous les bons souvenirs que j'ai de nos années lycée. Je sais que je peux toujours compter sur toi.

A Marion et François, merci de m'accompagner depuis toujours et de veiller sur moi.

A Fred et Greg, merci pour tous ces moments passés ensemble.

A Jérémy, pour m'avoir tant fait rire durant mes études, pour ta gentillesse et ta bienveillance. Je suis certaine que tu seras un excellent pharmacien.

A Aude, Justine et Mathilde, pour tous ces mardis soirs passés ensemble. Merci de votre soutien et de votre amitié qui continuera, peu importe les chemins que nous emprunterons.

A Aude, Aurore, Clémence, Mathilde et Sarah, merci pour ces 6 années d'études qui n'auraient pas été les mêmes sans vous. Je sais qu'une profonde amitié nous lie et que nous saurons la faire perdurer, quoi qu'il arrive.

A Olivia, pour ton amitié si précieuse pour moi. Merci pour ton soutien tout au long de cette thèse. Je sais que tu seras toujours là pour moi.

A Pierre-Yves, merci de toujours croire en moi, quel que soit ce que j'entreprends. Merci de voir le meilleur de moi-même, de me faire de bons petits plats et de prendre soin de moi. Chaque jour passé ensemble me remplit de bonheur.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	16
Partie 1 : Physiologie du cerveau et maladie d'Alzheimer.....	17
1. 1. Le cerveau.....	17
1.1. Structures microscopiques.....	17
1.1.1. Les neurones.....	17
1.1.2. Les dendrites.....	18
1.1.3. Les axones.....	18
1.1.4. Les synapses.....	18
1.1.5. Les cellules gliales.....	19
1.2. Aires du cerveau et fonctionnalités.....	20
1.2.1. Lobe frontal.....	20
1.2.2. Lobe temporal.....	20
1.2.3. Lobe pariétal.....	20
1.2.4. Lobe occipital.....	21
1.3. La mémoire et les structures impliquées dans son processus.....	21
1.3.1. Les différents types de mémoire.....	21
1.3.1.1. La mémoire à court terme.....	21
1.3.1.2. La mémoire à long terme.....	21
1.3.2. L'hippocampe.....	23
1.3.3. Le circuit de Papez.....	24
1.3.4. L'amygdale.....	24
1.4. Les neurotransmetteurs.....	25
1.4.1. Fonctionnement des synapses chimiques.....	25
1.4.2. L'acétylcholine.....	25
1.4.3. Le glutamate.....	27
1.4.4. La dopamine.....	29
1.4.5. L'adrénaline et la noradrénaline.....	30
1.4.6. L'acide γ -aminobutyrique.....	31
1.4.7. La sérotonine.....	32
1.5. Vieillesse physiologique du cerveau.....	32
1.5.1. Signes cliniques.....	33
1.5.2. Impact microscopique.....	34
1.5.2.1. Au niveau neuronal.....	34
1.5.2.2. Au niveau des synapses et des dendrites.....	35
1.5.2.3. Au niveau des cellules gliales.....	35
1.5.2.4. Au niveau des protéines.....	36
1.5.3. Vers une pathologie ?.....	36
1.5.3.1. Signes microscopiques et cliniques.....	36
1.5.3.2. Cas particulier du mild cognitive impairment.....	38
2. 2. La maladie d'Alzheimer.....	39
2.1. Mécanismes de la pathologie.....	39
2.1.1. Plaques amyloïdes.....	39
2.1.2. Hyperphosphorylation de la protéine tau.....	40
2.1.3. Maladie d'Alzheimer génétique et sporadique.....	41
2.2. Structures cérébrales atteintes.....	42
2.2.1. Par les plaques amyloïdes.....	42
2.2.2. Par les DNF.....	42
2.2.3. Modifications des neurones.....	43
2.3. Modifications de la sécrétion en neurotransmetteurs.....	43
2.3.1. L'acétylcholine.....	43
2.3.2. Le glutamate.....	45
2.3.3. Les autres neurotransmetteurs.....	46



2.4. Symptômes.....	47
2.4.1. Les premiers symptômes.....	47
2.4.1.1. Symptômes cognitifs.....	47
2.4.1.2. Symptômes comportementaux.....	47
2.4.2. Différenciation avec les autres types de démence.....	48
2.4.3. Evolution et décès.....	49
2.4.3.1. Les symptômes cognitifs.....	49
2.4.3.1.1. Les troubles de la mémoire.....	49
2.4.3.1.2. Les troubles du langage.....	49
2.4.3.1.3. Les troubles des gestes.....	50
2.4.3.1.4. Les troubles de la reconnaissance.....	50
2.4.3.1.5. Les troubles exécutifs.....	50
2.4.3.2. Les troubles affectifs et comportementaux.....	51
2.4.3.2.1. L'anxiété.....	51
2.4.3.2.2. L'apathie.....	51
2.4.3.2.3. L'irritabilité.....	51
2.4.3.2.4. La dépression.....	51
2.4.3.2.5. L'agressivité et l'agitation.....	52
2.4.3.2.6. Les troubles du sommeil.....	52
2.4.3.2.7. Les troubles alimentaires.....	52
2.4.3.2.8. La désinhibition.....	52
2.4.3.2.9. Les idées délirantes et les hallucinations.....	53
2.4.3.2.10. Incontinence urinaire.....	53
2.4.3.3. Décès.....	53
2.4.4. Diagnostic.....	54
2.4.4.1. Signes cliniques.....	54
2.4.4.2. Tests neurologiques et psychiatriques.....	54
2.4.4.3. L'imagerie cérébrale.....	54
2.4.4.4. Bilan et marqueurs biologiques.....	55
2.4.4.5. Diagnostic génétique.....	57
2.4.4.6. Post-mortem.....	57
3. 3. Les traitements de la maladie d'Alzheimer.....	58
3.1. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	58
3.1.1. Mécanisme d'action général.....	58
3.1.2. Règles de prescription.....	58
3.1.3. Effets indésirables communs.....	59
3.1.4. Le donépézil (Aricept®).....	60
3.1.4.1. Propriétés.....	60
3.1.4.2. Dosage et posologie.....	60
3.1.4.3. Contre-indications.....	60
3.1.4.4. Précautions d'emploi.....	60
3.1.4.5. Interactions médicamenteuses.....	60
3.1.4.6. Effets indésirables spécifiques au donépézil.....	61
3.1.5. La galantamine (Reminyl®).....	61
3.1.5.1. Propriétés.....	61
3.1.5.2. Dosage et posologie.....	61
3.1.5.3. Contre-indications.....	62
3.1.5.4. Précautions d'emploi.....	62
3.1.5.5. Interactions médicamenteuses.....	62
3.1.5.6. Effets indésirables spécifiques à la galantamine.....	62
3.1.6. La rivastigmine (Exelon®).....	63
3.1.6.1. Propriétés.....	63
3.1.6.2. Dosage et posologie.....	63
3.1.6.3. Contre-indications.....	64



3.1.6.4. Précautions d'emploi.....	64
3.1.6.5. Interactions médicamenteuses.....	64
3.1.6.6. Effets indésirables principaux.....	64
3.2. L'antagoniste des récepteurs à la NMDA: la mémantine (Ebixa®).....	65
3.2.1. Propriétés.....	65
3.2.2. Dosage et posologie.....	65
3.2.3. Contre-indications.....	66
3.2.4. Précautions d'emploi.....	66
3.2.5. Interactions médicamenteuses.....	66
3.2.6. Effets indésirables principaux.....	66
3.3. Recherche et traitements en cours de développement.....	67
Partie 2 : Dernières données sur les effets indésirables cardiovasculaires des anticholinestérasiques.....	69
4. 4. Revue de la littérature sur les effets indésirables cardiovasculaires.....	69
4.1. Quelques notions sur les principales pathologies cardiaques évoquées dans la bibliographie.....	70
4.2. Études mettant en avant un risque sur le système cardiovasculaire.....	71
4.2.1. Études de cas sur les anticholinestérasiques.....	73
4.2.1.1. Bradycardie.....	74
4.2.1.2. Allongement de l'intervalle QT ou QTc.....	76
4.2.1.3. Autres effets indésirables cardiaques.....	78
4.2.2. Étude de l'effet des anticholinestérasiques sur la mortalité.....	80
4.2.3. Études sur la survenue de bradycardie sous anticholinestérasique.....	81
4.2.4. Étude sur la survenue de syncope sous anticholinestérasique.....	82
4.2.5. Études synthétisant les données sur les anticholinestérasiques.....	83
4.2.6. Études sur les effets indésirables généraux et cardiovasculaires des anticholinestérasiques.....	84
4.3. Études mettant en avant un effet cardioprotecteur ou peu de risques cardiovasculaires.....	86
4.3.1. Études sur l'effet des anticholinestérasiques sur la pression artérielle et la fonction cardiaque.....	86
4.3.2. Étude sur l'effet des anticholinestérasiques sur le QTc.....	88
4.3.3. Étude sur l'effet des anticholinestérasiques et l'implantation de pacemaker....	88
4.3.4. Études sur l'effet des anticholinestérasiques sur la mortalité.....	89
4.3.5. Études sur l'effet des anticholinestérasiques chez des rats ayant des troubles cardiaques.....	92
4.4. Synthèse des articles sur la cardioprotection.....	94
Conclusion.....	97
Références bibliographiques.....	98
Annexes.....	106
Serment de Galien.....	133



Table des tableaux

Tableau 1 : Signes du vieillissement normal.....	33
Tableau 2 : Symptômes de la maladie d'Alzheimer.....	37
Tableau 3 : Symptômes principaux des différentes démences.....	48
Tableau 4 : Effets indésirables communs aux anticholinestérasiques.....	59
Tableau 5 : Résumé des effets cardiaques positifs et négatifs.....	94



Liste des abréviations

3-MT : 3-méthoxytyramine

5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

Ach : Acétylcholine

AD : Adrénaline

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate

Apo-E : Apolipoprotéine E

APP : Amyloid protein precursor

AVP : Peptide arginine vasopressine ou vasopressine

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BNP : Brain natriuretic peptide

BPM : Battements par minute

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

COMT : Catéchol-o-méthyl-transférase

DAT : Dopamine active transporter

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire

DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

DOPAC : acide 3,4-dihydroxyphénylacétique

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECG : Électrocardiogramme

Epo-D : Epothilone D

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GAT : GABA transporter

HAS : Haute Autorité de Santé

Ig : Immunoglobuline

LCR : Liquide céphalo-rachidien
LMTX : Leuco-méthylthioninium
MAO : Monoamine oxydase
LP : Libération prolongée
MCI : Mild cognitive impairment
MMSE : Mini mental state examination
MTC : Chlorure de méthylthioninium
NA : Noradrénaline
NET : Norepinephrine transporter
NM : Neurotransmetteur
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PHF : Paired helical filaments
PLT : Potentialisation à long terme
PS : Plaques séniles
PS1 : Préséniline 1
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SERT : Serotonin transporter
TEP : Tomographie par émission de positons
TGF : Facteur de croissance transformant
TNF : Facteur de nécrose tumorale
VTF : Vortex formation time



Introduction

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative responsable de la forme de démence la plus répandue dans le monde. L'allongement de la durée de vie et donc de l'âge de la population entraîne une augmentation de la prévalence de cette maladie et de ses conséquences.

A l'échelle mondiale, plusieurs millions de personnes sont touchées par cette pathologie. Or elle a un coût important pour les collectivités, car dans les stades les plus avancés de la maladie, le placement des patients dans une structure de santé adaptée devient souvent indispensable.

Actuellement, seuls des médicaments à traitement symptomatique sont mis sur le marché. Ce sont les anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine) et la mémantine, un antagoniste des récepteurs à la NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Les anticholinestérasiques sont fréquemment prescrits dans la maladie d'Alzheimer, afin d'améliorer les symptômes cognitifs.

Comme tout médicament, la survenue d'effets indésirables est possible et parfois fréquente pour certains, comme les effets gastro-intestinaux. Toutefois, d'autres effets indésirables moins fréquents mais parfois plus graves pourraient survenir au niveau cardiaque.

La population de patients sous anticholinestérasique étant âgée et souvent polyopathologique, il est essentiel d'essayer de déterminer quel est l'impact de cette classe de médicaments sur la fonction cardiaque et les risques potentiels pouvant survenir.

Dans un premier temps, nous verrons comment fonctionne le cerveau, notamment dans les processus de mémorisation, ainsi que l'action des neurotransmetteurs dans ces processus. Nous aborderons ensuite les mécanismes pathologiques de la maladie d'Alzheimer et son impact sur le cerveau, en particulier dans les structures de la mémoire. Enfin, nous développerons les traitements utilisés pour traiter les symptômes de cette maladie.

Dans un deuxième temps, nous présenterons les études cherchant un lien entre la prise d'anticholinestérasique et la survenue d'effets indésirables cardiaques. Ces articles nous permettront de définir les risques cardiaques existant ou non lors de la prise d'anticholinestérasique, ainsi que les risques que cela peut impliquer pour le patient. Nous nous intéresserons en particulier aux patients déjà atteints de pathologies cardiaques.



1. Le cerveau

Le cerveau est un organe complexe qui, via le système nerveux, reçoit des informations et permet l'exécution d'actions musculaires, cognitives ou encore émotionnelles. C'est lui qui est au centre de toutes les « décisions ». Il est composé de deux hémisphères cérébraux et il est protégé de l'extérieur par la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui permet cependant des échanges avec le milieu extérieur. Il baigne également dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), ce qui permet d'étudier la composition de différentes molécules présentes dans le cerveau.

C'est un organe qui consomme beaucoup d'énergie et qui est très richement vascularisé(1). De nombreuses cellules, structures et substances existent et interviennent pour permettre son bon fonctionnement.

1.1. Structures microscopiques

1.1.1. Les neurones

Le neurone est l'unité fonctionnelle du cerveau et du système nerveux. Les neurones seraient approximativement au nombre de cent milliards(2).

Il a pour fonction de recevoir les informations, de les intégrer et de les transmettre. Les informations reçues par les neurones proviennent des récepteurs sensitifs et les informations transmises se font via les synapses(3). Les neurones sont des cellules hautement spécialisées, dont le rôle est fondamental pour le bon fonctionnement du cerveau (**Annexe 1(4)**).

Pour qu'un neurone reçoive et transmette des informations, il faut modifier l'énergie électrique qui est présente à l'intérieur du neurone. Lorsque le neurone est stimulé, c'est-à-dire excité, il y a une brève inversion de sa polarité électrique, ce qui engendre un potentiel d'action. Ce potentiel d'action va ensuite se propager dans le neurone jusqu'aux terminaisons nerveuses, entraînant la plupart du temps une réponse chimique, autrement dit, la libération de substances comme les neurotransmetteurs(3).

Les neurones sont en nombre défini, dans le cerveau de chaque individu. Contrairement à d'autres cellules de l'organisme, les neurones ne se renouvellent pas à partir de cellules souches. Pour être exact, il existe bien un renouvellement de certains neurones, mais il est très faible et son impact à grande échelle est comme inexistant. Une perte neuronale est donc définitive.

Malgré cela, le cerveau est capable de plasticité, c'est-à-dire de modifier son comportement en fonction de l'expérience. C'est une des caractéristiques majeures des neurones. Ainsi, ils sont capables de modifier leur structure et leurs connexions synaptiques, afin de s'adapter aux changements de l'environnement et aux contraintes du milieu(5).

1.1.2. Les dendrites

Les dendrites sont un prolongement du neurone(1). Ce sont des excroissances qui reçoivent les informations à partir d'autres cellules nerveuses et les transmettent aux neurones. Dans certains neurones sensitifs, les dendrites peuvent même détecter les variations du milieu extérieur ou intérieur(3).

1.1.3. Les axones

L'axone est aussi un prolongement du neurone. Chaque neurone a un seul axone(6). Contrairement à la dendrite, l'axone est une excroissance qui sort du corps cellulaire du neurone. C'est lui qui est responsable du transport de l'information jusqu'à la terminaison nerveuse et donc jusqu'à la synapse. L'axone est aussi à l'origine de la transmission d'informations aux dendrites d'autres cellules nerveuses(3). Il peut être long de quelques micromètres jusqu'à une dizaine de centimètres(2).

1.1.4. Les synapses

Les synapses sont à l'extrémité du neurone et permettent la transmission de l'influx nerveux à d'autres neurones(6). C'est au niveau du neurone pré-synaptique que sont sécrétés les différents neurotransmetteurs, puis ils sont libérés dans la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs sont ensuite captés par les récepteurs du neurone post-synaptique, entraînant une dépolarisation ou une hyperpolarisation de la cellule post-synaptique(3).



Tout cela provoque une réaction en chaîne qui induira la mise en place de différentes réponses des cellules et des organes, selon les neurotransmetteurs captés (**Annexe 2(7)**).

Ainsi les synapses sont responsables, via les neurotransmetteurs, des fonctions motrices et sensorielles, des émotions, de la mémoire, de la conscience, de l'inconscient et aussi de la pensée(2).

1.1.5. Les cellules gliales

Les cellules gliales sont, avec les neurones, la structure en nombre le plus important. Elles ont de multiples rôles :

- elles entourent les neurones,
- elles participent au contrôle de l'environnement chimique et électrique,
- elles protègent et isolent les fibres nerveuses (production de myéline),
- elles apportent de l'oxygène et des nutriments(2).

Ces cellules, contrairement aux neurones, se renouvellent tout au long de la vie d'un individu.

Les cellules gliales se divisent en 4 sous-types : les oligodendrocytes, la microglie, les astrocytes et les cellules épendymaires.

Les oligodendrocytes sont les cellules responsables de la formation de la gaine de myéline autour de certains neurones, améliorant ainsi la conduction des potentiels d'action.

La microglie a un rôle phagocytaire, donc immunitaire. Elle agit lors de lésions du système nerveux et dans les régions inflammatoires(6).

Les astrocytes sont des cellules en forme d'étoiles, qui font partie de la BHE puisqu'ils forment une barrière à perméabilité sélective entre les neurones et le système circulatoire. Les astrocytes auraient aussi un rôle dans la plasticité neuronale, mais ce rôle reste encore mal connu actuellement(3).

Enfin, les cellules épendymaires forment la bordure épithéliale des ventricules cérébraux et du canal central de la moelle épinière(6).



1.2. Aires du cerveau et fonctionnalités

Grâce à de nombreuses études sur le cerveau, il a été mis en évidence que certaines parties sont utilisées lors de certaines tâches cognitives ou musculaires précises. Ceci a permis de diviser le cerveau en différents lobes, présents pour chaque hémisphère cérébral(1).

Chaque lobe peut lui même se décomposer en aires fonctionnelles(8), comme le montrent les **Annexes 3(9) et 4(10)**.

1.2.1. Lobe frontal

Le lobe frontal est composé d'aires motrices et joue un rôle dans la cognition et la motricité(8). En terme de cognition, il est responsable de la parole, du langage (aire de Broca, zone de production des mots), de l'écriture, du raisonnement, de la mémoire, de la prise de décision, du jugement et de la personnalité.

Au niveau moteur, le lobe frontal est responsable des mouvements, sachant que l'hémisphère gauche contrôle les mouvements du côté droit, et inversement(11).

La mémoire est donc en partie régie par le lobe frontal, bien qu'il existe différents types de mémoire. Le lobe frontal semble gérer la mémoire de travail, la mémoire épisodique et la mémoire sémantique(8).

1.2.2. Lobe temporal

Le lobe temporal est composé d'aires auditives et olfactives. Il joue donc un rôle dans l'ouïe et l'odorat(8). Mais il est aussi impliqué dans des phénomènes cognitifs comme le langage (aire de Wernicke, zone de compréhension des mots), la mémoire épisodique et sémantique, et les émotions(11).

1.2.3. Lobe pariétal

Le lobe pariétal est composé d'aires gustatives et tactiles. Il est responsable de la somesthésie, du goût et du toucher(8). Il joue aussi un rôle dans la lecture et le repérage dans l'espace. Comme le lobe frontal, le lobe pariétal gauche contrôle la partie droite du corps et inversement(11).

La mémoire épisodique est aussi gérée par ce lobe.

1.2.4. Lobe occipital

Le lobe occipital est composé d'aires visuelles, il est donc responsable de la vision. La mémoire épisodique est également, en partie, contrôlée par cette aire(8).

1.3. La mémoire et les structures impliquées dans son processus

Certaines structures ont clairement été déterminées comme jouant un rôle dans les processus de la mémoire, mais les mécanismes exacts et les relations entre les différentes structures sont encore difficilement compréhensibles.

1.3.1. Les différents types de mémoire

Avant de développer les structures du cerveau impliquées dans la mémoire, il est important de connaître les différents types de mémoire qui existent. Endel Tulving, psychologue expérimentaliste de formation, a élargi ses recherches à la neuropsychologie afin d'en découvrir davantage sur les mécanismes de la mémoire.

En 1972, il propose un concept sur la mémoire en expliquant qu'il n'existe pas une mémoire, mais des mémoires différentes, qui interviennent dans l'encodage de certaines informations et sont complémentaires. C'est ce qui sera par la suite appelé le modèle de Tulving.

C'est à partir de ce modèle qu'il a affiné ses recherches et décrit les différents types de mémoires existantes(12).

1.3.1.1. La mémoire à court terme

Il décrit d'abord une mémoire à court terme ou mémoire de travail. Elle a pour rôle de stocker temporairement l'information et de contrôler et organiser des opérations en cours, dans des tâches cognitives telles que le raisonnement, la compréhension et l'apprentissage(13). C'est le lobe frontal qui est essentiellement responsable de ce type de mémoire.

1.3.1.2. La mémoire à long terme

La mémoire à long terme est divisée en deux sous-catégories : la mémoire explicite ou déclarative et la mémoire implicite ou procédurale.



La mémoire explicite correspond à des connaissances du sujet qu'il peut communiquer verbalement ou de manière imagée. Il doit se référer consciemment à des connaissances acquises antérieurement.

La mémoire explicite se divise elle-même en mémoire sémantique et épisodique :

- la mémoire sémantique correspond à des connaissances de nature générale et décontextualisée. C'est-à-dire que tout le monde a cette connaissance, et elle est décontextualisée car le sujet ne se souvient pas de quand il a appris cette information (exemple : 2 et 2 font 4),

- la mémoire épisodique (ou autobiographique) correspond à des connaissances de nature autobiographique liées donc à un contexte spatio-temporel bien défini. C'est ce qui correspond aux souvenirs d'une personne et qui lui permettent de se souvenir d'une scène en particulier.

La mémoire implicite contient des connaissances que le sujet exprime à travers son comportement, c'est-à-dire des actions qu'il réalise (faire du vélo par exemple). Dans ce cas, le sujet n'a pas besoin de faire consciemment appel à une information acquise antérieurement.

La mémoire implicite se divise aussi en deux, il y a :

- un sous-système qui correspond à des connaissances mises en évidence dans des tâches d'amorçage. L'amorçage fait intervenir la mémoire de manière implicite, il y a une récupération de l'information non consciente. C'est le résultat de la présentation préalable d'un stimulus, qui a été mémorisé. Par exemple, la reconnaissance d'une photo vue précédemment est un effet d'amorçage,

- un sous-système qui correspond à des connaissances, mises en évidence à travers des tâches d'apprentissage de procédures(13).

Le modèle de Tulving met en haut de son schéma (**Annexe 5(14)**) la mémoire épisodique, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'avoir un souvenir du moment de l'apprentissage pour s'en rappeler. Plusieurs études sur des patients amnésiques ont d'ailleurs confirmé cette hypothèse, notamment chez des adultes capables de former de nouvelles connaissances alors que leur mémoire épisodique était très déficitaire(15).

Bien que ce modèle stratifie les différents types de mémoire, il existe très probablement des relations entre ces systèmes et des liens qui se font au cours des processus de mémorisation. Mais ces relations sont encore mal connues à ce jour. La complexité du cerveau et des interactions entre les différentes structures rendent l'étude des mécanismes de la mémoire difficile.

1.3.2. L'hippocampe

L'hippocampe est une structure paire, se situant au niveau du lobe temporal, dans le ventricule latéral. Il reçoit ses afférences via l'aire entorhinale du lobe temporal (**Annexe 6(16) (17)**). La principale voie efférente est le fornix qui permet de relier l'hippocampe à l'hypothalamus(3).

Il est aujourd'hui certain que l'hippocampe joue un rôle dans la mémoire et les processus de mémorisation. En 1953, Henry Gustav Molaison atteint d'une épilepsie sévère est opéré du cerveau. Les foyers épileptiques sont retirés dans plusieurs parties de son cerveau et notamment une importante partie de l'hippocampe, son rôle étant alors méconnu. Après son opération, le patient souffre d'une amnésie importante.

Sa mémoire épisodique est conservée, il a bien souvenir de son histoire avant l'opération, mais il n'a plus jamais été capable de reformer des souvenirs à long terme. Il était cependant capable de faire des apprentissages, mais il ne se rappelait pas les avoir faits(18).

Il est ainsi démontré par ce patient, mais aussi par d'autres études sur des patients amnésiques, que l'hippocampe est une structure intervenant dans la formation de la mémoire explicite d'une personne, avec le circuit de Papez(13).

De plus, l'hippocampe est également impliqué dans la mémoire spatiale. En effet, des expériences sur des souris avec le test de la piscine de Morris ont corrélié cette hypothèse. Une souris est mise dans une piscine contenant une plateforme invisible. Chez une souris normale, plus on la place dans la piscine et plus elle retrouve l'emplacement de la plateforme rapidement. Chez des souris avec une ablation de l'hippocampe, il n'y a pas de mémorisation de l'emplacement de la plateforme, donc pas de mémorisation de l'existence de la plateforme malgré les essais précédents, contrairement aux souris normales.

Enfin, l'hippocampe est une des rares structures du cerveau à posséder des cellules souches neuronales permettant la régénération de certaines cellules du cerveau ou la modification de synapses par exemple(19).

1.3.3. Le circuit de Papez

En 1937, le neuroanatomiste James Papez formule une théorie expliquant que l'expression des comportements émotionnels se fait via des centres nerveux sous-corticaux. Ceci se faisant via un circuit nommé plus tard le circuit de Papez.

Des années plus tard, il a été démontré qu'en plus de jouer un rôle dans les émotions, le circuit de Papez est un circuit d'apprentissage permettant la mémorisation. Ce circuit permet l'apprentissage des mémoires sémantique et épisodique(20).

En fait, le circuit de Papez permet une interconnexion des structures du système limbique (hippocampe, amygdale, fornix, corps mamillaires, gyrus cingulaire, etc...) qui interviennent dans la mémoire(3), comme le montre l'**Annexe 7**(21).

1.3.4. L'amygdale

Cette structure paire appartient au système limbique et se trouve proche de l'hippocampe, dans le lobe temporal. Elle reçoit des afférences du faisceau olfactif, de l'aire associative temporale inférieure et du septum. Des projections de catécholamines et de sérotonine passent par ce noyau. La principale efférence va vers l'hypothalamus(3).

L'amygdale est très connue pour son rôle dans les processus de stress et les réactions émotionnelles qui y sont associées. Lors d'une situation de stress, il va y avoir une libération importante de noradrénaline, qui va activer l'amygdale, qui va elle-même agir sur l'hippocampe, entraînant ou non un encodage de la situation, selon son importance. Il y a donc aussi un rôle des émotions dans les processus de mémorisation(22).

Ceci se comprend aisément puisque chaque individu a en mémoire un souvenir associé à une émotion (positive ou négative) l'ayant particulièrement marqué.



1.4. Les neurotransmetteurs¹

Les neurotransmetteurs (NM) sont des substances chimiques sécrétées par les synapses et captées par d'autres neurones. Ces substances vont ainsi déclencher une réaction en chaîne qui aboutira à l'activation ou l'inactivation de certains systèmes de l'organisme. Chaque neurotransmetteur a ses particularités et son propre fonctionnement. Ils interviennent notamment dans les processus de mémorisation.

1.4.1. Fonctionnement des synapses chimiques

Tous les neurotransmetteurs sont sécrétés par une synapse chimique. Ces synapses transmettent un influx nerveux d'un neurone à l'autre en sécrétant des neurotransmetteurs. Le mode de sécrétion est identique pour chacun des NM et suit un ordre bien défini.

A part le glutamate, les autres NM ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. Ils doivent donc être synthétisés dans le neurone. Une fois qu'ils sont synthétisés, les NM sont stockés dans des vésicules. Lorsqu'un potentiel d'action est émis, la vésicule fusionne avec la membrane du neurone et par exocytose, libère le NM dans la fente synaptique. Cette libération est calcium-dépendante.

Il va ensuite se lier aux récepteurs du neurone post-synaptique, ce qui entraîne une réaction en chaîne dans ce neurone menant à modifier une ou plusieurs fonctions de l'organisme.

Le NM qui ne se fixe pas aux récepteurs est en grande partie recapturé par des récepteurs spécifiques. Enfin, le reste du NM est éliminé par des enzymes spécifiques. Ce mécanisme d'action est récapitulé dans l'**Annexe 8**(23).

1.4.2. L'acétylcholine

L'acétylcholine (Ach) est synthétisée dans le neurone, par l'association d'une molécule de choline et d'une molécule d'acétyl-coenzyme A. Cette réaction est catalysée par une enzyme, la choline acétyl-transférase. Une fois que l'acétylcholine s'est fixée sur les récepteurs post-synaptiques des neurones alentour, le reste d'acétylcholine présent dans la fente synaptique est dégradé par une enzyme, l'acétylcholinestérase, en choline et acide acétique. La choline est alors en grande partie recaptée dans le neurone présynaptique, et le reste est dégradé (**Annexe 9**(24)).

1 Cours de pharmacologie du Professeur Nicole OUDART, Université de Limoges, 2012

L'acétylcholine agit à 3 endroits :

- au niveau central, en se fixant sur les récepteurs nicotiniques, l'acétylcholine a un effet plutôt excitateur. En se fixant sur les récepteurs muscariniques, elle a plutôt un effet modulateur. Au niveau cérébral, l'acétylcholine joue un rôle fondamental dans la mémoire, mais aussi dans la régulation de la motricité,

- au niveau périphérique, l'acétylcholine intervient dans la transmission du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique,

- au niveau du système somatique, c'est l'acétylcholine qui est présente dans les neurones moteurs des muscles striés. Autrement dit, elle joue un rôle fondamental dans la contraction musculaire. L'acétylcholine est également présente dans la jonction neuromusculaire et la plaque motrice.

L'acétylcholine se fixe sur deux types de récepteurs : les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques.

Les récepteurs muscariniques sont divisés en 5 groupes : M1, M2, M3, M4 et M5.

Parmi ces récepteurs, certains ont un rôle clairement identifié au niveau de l'organisme. Pour d'autres, leur fonction exacte n'est pas encore totalement élucidée.

L'activation des récepteurs nicotiniques entraîne une réponse rapide de l'organisme. En se fixant sur les récepteurs nicotiniques, l'acétylcholine agit au niveau de la transmission neuromusculaire, permettant ou non une contraction du muscle, selon la quantité d'acétylcholine. La fixation d'Ach permet également la libération de noradrénaline dans les ganglions sympathiques, la libération de noradrénaline et d'adrénaline dans les médullosurrénales et la libération d'acétylcholine dans les ganglions parasympathiques.

Au niveau central, les 2 types de récepteurs interviennent, mais les mécanismes exacts qu'ils entraînent sont encore difficiles à cerner(25).

Il est surtout important de comprendre le rôle au niveau de l'organisme de ce neurotransmetteur. L'acétylcholine est globalement une substance « du repos », c'est-à-dire qui entre en jeu en dehors des situations de stress.

En se fixant sur ses récepteurs muscariniques, l'Ach agit :

- sur les muscles lisses bronchiques, en entraînant une bronchoconstriction (récepteurs M3),

- sur les muscles de la vessie et de l'urètre, en entraînant un relâchement du sphincter vésical (relâchement musculaire) et une miction involontaire (récepteurs M3),



- sur les muscles lisses digestifs, en favorisant les sécrétions gastriques (récepteurs M3),
- sur les glandes exocrines, en favorisant les sécrétions lacrymale, salivaire et digestive (récepteurs M3),
- sur le cœur, en entraînant une bradycardie (récepteurs M2),
- sur les vaisseaux sanguins, en entraînant une vasodilatation,
- sur l'œil, en entraînant un myosis, des troubles de l'accommodation et une diminution de la pression intra-oculaire (récepteurs M3).

Ces propriétés de l'acétylcholine permettent de comprendre les effets des nombreux médicaments antagonistes de l'acétylcholine qui sont utilisés. Au contraire, peu de médicaments aux propriétés agonistes existent, à l'exception des anticholinestérasiques prescrits dans la maladie d'Alzheimer.

1.4.3. Le glutamate

Le glutamate est un acide aminé, qui est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. Il peut ainsi passer la BHE. Il est produit à partir de la glutamine qui est transformée en glutamate par l'enzyme glutaminase (**Annexe 10**). Une fois libéré, une partie du glutamate non fixé est recaptée par des transporteurs spécifiques, dans les terminaisons présynaptiques et dans les cellules gliales. Le reste est dégradé en glutamine et en acide γ -aminobutyrique (GABA).

Le glutamate agit sur des récepteurs ionotropes et des récepteurs métabotropes. Les récepteurs ionotropes se divisent en 3 groupes : NMDA, AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) et kainates. Ces récepteurs interviennent également dans la transmission nociceptive et l'apoptose (**Annexe 11**(26) (27)).

Les récepteurs AMPA, lors de la fixation du glutamate, laissent entrer le sodium dans la cellule du neurone post-synaptique. Ce sont des récepteurs à transmission synaptique rapide. Il y a alors une dépolarisation locale de la dendrite. Si elle atteint le seuil de déclenchement du potentiel d'action, la transmission de l'influx nerveux peut alors se faire au neurone suivant(28).



Les récepteurs NMDA, une fois activés, font entrer principalement du calcium, mais aussi du sodium dans la cellule. La transmission synaptique de ces récepteurs est longue. Ils sont le plus souvent localisés au niveau des neurones post-synaptiques, avec les récepteurs AMPA.

Pour permettre l'ouverture du canal du récepteur NMDA, il est indispensable qu'il y ait une liaison du glutamate et de la glycine (ou de D-sérine). Au repos, le récepteur est bloqué par le magnésium. Même si du glutamate se fixe au récepteur, sans glycine, le canal ionique ne pourra pas s'ouvrir(29). Une fois que ces deux molécules se sont fixées, le magnésium bloque toujours le canal.

Pour dépasser ce blocage, il faut que le potentiel membranaire de la dendrite soit dépolarisé. Ceci survient lorsque les récepteurs AMPA sont dépolarisés de manière soutenue. Le magnésium se retire du récepteur NMDA dont le canal ionique s'ouvre, permettant une entrée massive de calcium dans la cellule.

Le calcium est un messager cellulaire qui active de nombreuses enzymes, comme la calmoduline, entraînant des changements de conformation et des réponses cellulaires. Il est en fait responsable de toute une série de réactions biochimiques qui s'enchaînent et qui permettent, entre autre, une ouverture plus longue des récepteurs AMPA renforçant ainsi la dépolarisation et la fabrication de nouveaux récepteurs AMPA. Tous ces phénomènes visent à renforcer l'action de la synapse et ainsi permettre la potentialisation à long terme (PLT).

La PLT est un processus de renforcement synaptique qui intervient probablement dans les processus de mémorisation. Elle se divise en une première phase « d'établissement » qui dure environ une heure et en une deuxième phase de « maintien » qui dure plusieurs heures à plusieurs jours. C'est pendant la deuxième phase que des protéines sont synthétisées et que de nouvelles synapses apparaissent(28).

Tous les processus intervenant dans cette PLT et la réelle implication de ce phénomène dans la mémorisation ne sont pas encore réellement élucidés. Néanmoins, il est certain que le glutamate intervient dans la mémoire et son rôle est particulièrement important.

Les récepteurs kainates sont perméables au sodium, au potassium et au calcium. Leur structure est proche des récepteurs AMPA. Ils sont présents au niveau pré et post-synaptique.



Le mode de fonctionnement de ces récepteurs est mal connu, par rapport aux deux types précédents. Cependant, la stimulation de ces récepteurs influencerait sur la libération des autres neurotransmetteurs, en augmentant leur libération. Il y aurait donc une régulation directement entre les synapses(29).

De plus, les récepteurs kainates semblent impliqués dans les phénomènes d'épilepsie(30).

Les récepteurs métabotropiques sont le deuxième type de récepteurs utilisés par le glutamate. Ils sont couplés à des protéines G et sont appelés mGlu(31).

Ces récepteurs se situent sur les neurones, les cellules gliales, les ostéoblastes, les hépatocytes, les cellules pancréatiques et les cellules immunitaires.

Les récepteurs mGlu1 et mGlu5 sont surtout post-synaptiques. Ils participent à la potentialisation à long terme. Ils se situent dans l'hippocampe, l'amygdale et le thalamus.

Les récepteurs mGlu2, 3, 4, 6, 7 et 8 sont pré et post-synaptiques. La fixation du glutamate au récepteur mGlu6 provoque une dépolarisation lente. Les autres récepteurs entraînent une diminution de la libération de glutamate(32).

Ces récepteurs sont aussi impliqués dans les effets centraux des drogues.

Il existe une molécule antagoniste du glutamate utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

1.4.4. La dopamine

La dopamine appartient à la famille des catécholamines. La tyrosine est transformée en DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) par l'action de la tyrosine hydroxylase. Une DOPA-décarboxylase va ensuite transformer la DOPA en dopamine (**Annexe 12**(33)). Une fois libérée, la dopamine se fixe à ses récepteurs D₁, D₂ et D₃.

La dopamine restant dans la fente synaptique est recapturée à 80% par le DAT (dopamine active transporter). Cette recapture est spécifique. Les 20% restant sont catabolisés par 2 enzymes :

- soit par la catéchol-o-méthyl-transférase (COMT) en 3-méthoxytyramine (3-MT). Puis une monoamine oxydase (MAO) et ensuite l'adrénaline transforment ce métabolite en acide homovanillique,
- soit par la MAO puis l'adrénaline, qui transforment la dopamine en DOPAC (acide 3,4-dihydroxyphenylacétique). Et enfin la COMT le transforme en acide homovanillique(34).

La dopamine est en fait un précurseur dans la synthèse de l'adrénaline et la noradrénaline dans les neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique et dans certaines cellules de la médullosurrénale.

La dopamine est en partie synthétisée à partir de la DOPA présente au niveau digestif. La dopamine peut, en plus de ses propres récepteurs, stimuler les récepteurs adrénergiques α_1 , β_1 et β_2 .

Environ 80% des neurones dopaminergiques sont dans la voie nigro-striatale du cerveau. Ces voies se projettent dans le noyau caudé et le putamen. Toute cette partie contrôle la motricité automatique.

On retrouve d'autres neurones dopaminergiques dans la voie méso-corticolimbique, impliquée dans les fonctions comportementales comme l'émotivité et l'anxiété. D'autres neurones sont dans la voie tubéro-infundibulaire (de l'hypothalamus à l'éminence médiane), qui régule la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure.

1.4.5. L'adrénaline et la noradrénaline

Comme la dopamine, l'adrénaline (AD) et la noradrénaline (NA) sont des catécholamines. La NA est le précurseur de l'AD. La NA est plutôt un neurotransmetteur post-ganglionnaire sympathique et du système nerveux central. L'AD est l'hormone de la médullosurrénale et du système nerveux central.

La noradrénaline est synthétisée à partir de la dopamine, après action de la dopamine β -hydroxylase. La NA peut elle-même être transformée en AD par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase.

Dans le cytoplasme du neurone, il existe un pool libre de NA et AD (environ 10%), le reste est stocké. Après fixation sur ses récepteurs, la NA est recapturée par un transporteur spécifique le NET (norepinephrine transporter). Le reste de NA et AD sera éliminé par une MAO ou une COMT en différents métabolites (**Annexe 13(35)**).

La NA a de nombreuses fonctions : neuromodulation, régulation de la vigilance et du cycle éveil/sommeil, augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, augmentation de la pression artérielle, vasodilatation des muscles, mobilisation de l'énergie. Elle entre aussi en jeu dans les émotions, l'apprentissage, la mémorisation, la neurophysiologie et la pathologie du vieillissement. La noradrénaline est présente dans l'hippocampe.

L'AD joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle, dans les sécrétions endocriniennes et dans la réponse au stress.



La NA et l'AD peuvent agir sur 4 types de récepteurs : α_1 , α_2 , β_1 et β_2 . Ils inhibent la libération des neurotransmetteurs, notamment de l'acétylcholine. Ils agissent aussi en diminuant le tonus périphérique et les sécrétions salivaires (par inhibition de l'acétylcholine).

1.4.6. L'acide γ -aminobutyrique

L'acide γ -aminobutyrique est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Le GABA est synthétisé à partir du glutamate ou de l' α -cétoglutarate qui est transformé en GABA par l'action de la glutamate décarboxylase.

Dans le cas du GABA, son métabolisme est dépendant des échanges des neurones avec les astrocytes, car les astrocytes débarrassent les neurones des substances de dégradation, via les vaisseaux sanguins. Il existe un rétrocontrôle négatif de la libération de GABA par des autorécepteurs présynaptiques.

Une fois libéré, le GABA non fixé est recapturé par des transporteurs spécifiques, les GAT (GABA transporter), par les neurones et les cellules gliales. Il est alors transformé en acide succinique par la GABA transaminase, dans la mitochondrie de la cellule(36) (**Annexe 14(37)**).

Le GABA se trouve au niveau central, dans les interneurones gabaergiques qui contrôlent les voies de neurotransmission. C'est en fait une voie nigro-striatale, mais qui est inverse de celle de la dopamine. Le GABA est donc un inhibiteur de la dopamine.

Les récepteurs GABA A sont des récepteurs ionotropes anioniques avec un canal chlore. Il y a un site de fixation spécifique pour le GABA et il y a des sites allostériques pour les potentialisateurs du GABA. Par exemple, les benzodiazépines sont des substances qui potentialisent l'effet du GABA, favorisant leur effet hypnotique.

Les récepteurs GABA B sont des récepteurs couplés à une protéine G. On les trouve au niveau pré ou post-synaptique. Une fois fixé à ces récepteurs, le GABA induit une diminution de la libération des autres neurotransmetteurs et une diminution de l'activité neuronale. L'effet inhibiteur du GABA est en équilibre avec l'effet exciteur du glutamate.

Le GABA a surtout une fonction neuroprotectrice et intervient dans la mémoire, la contraction musculaire et la vigilance (éveil/sommeil).

1.4.7. La sérotonine

La sérotonine est une indolamine. Sous l'action de la tryptophane hydroxylase, le tryptophane devient le 5-HTP (5-hydroxytryptophane). Le 5-HTP devient le 5-HT (5-hydroxytryptamine ou sérotonine) sous l'action de la 5-HTP décarboxylase. Une fois fixée sur ses récepteurs, la sérotonine est recapturée à 80% par un transporteur spécifique le SERT (serotonin transporter). Le reste est inactivé par une monoamine oxydase A (**Annexe 15(38)**).

La sérotonine a un rôle dans le cycle éveil/sommeil, la régulation de l'entrée des informations nociceptives (moelle épinière), la régulation des états affectifs (dépression, anxiété, comportements alimentaires, etc...).

Il existe plusieurs sous-types de récepteurs à la sérotonine. Les récepteurs 5-HT₂ interviennent dans la dépression, l'anxiété et la schizophrénie.

Les récepteurs 5-HT₄ se situent dans le système limbique et augmentent le transit intestinal, les sécrétions muqueuses et les sensations douloureuses.

Les neurotransmetteurs sont complémentaires entre eux et chacun permet le bon fonctionnement de l'organisme. Mais avec le vieillissement cérébral et les pathologies de type démence, ces neurotransmetteurs sont souvent à l'origine de perturbations par leur manque de présence, ou au contraire leur excès.

1.5. Vieillissement physiologique du cerveau

Le vieillissement cérébral concerne les modifications fonctionnelles, cognitives et affectives qui accompagnent le vieillissement(13). Il existe pour chaque individu un vieillissement de l'organisme à tous les niveaux, y compris cérébral.

Il est essentiel de savoir à quoi correspond un vieillissement « normal » et surtout, comment le différencier d'un processus pathologique de démence.



1.5.1. Signes cliniques

Les signes communs d'un vieillissement cérébral normal sont(2) :

Systèmes touchés	Signes cliniques
Intellectuel	Troubles de la mémoire, diminution de la flexibilité intellectuelle, rétrécissement du champ de conscience
Émotionnel	Dépression, apathie
Moteur	Troubles de la marche, chutes
Autres	Incontinence urinaire, surdité, cécité

Tableau 1 : Signes du vieillissement normal

Ces signes sont variés et vont différer d'un individu à l'autre. En plus de ces signes « cliniques », des modifications tissulaires et cellulaires vont également survenir.

L'atrophie cérébrale, c'est-à-dire la réduction de la masse cérébrale est en réalité très faible, voire parfois inexistante. Elle ne dépasse pas 10% entre 50 et 100 ans, ce qui correspond à une perte du poids du cerveau de 2% tous les 10 ans. Lors du vieillissement normal, il y a une diminution modérée du débit sanguin cérébral au niveau du cortex frontal et dans les territoires temporaux et pariétaux. Des lésions cérébrales peuvent néanmoins être observées chez des patients sans aucune pathologie neurologique.

Au niveau tissulaire, il y a peu ou pas de lésions vasculaires liées à l'âge. En général, elles sont plutôt liées à certaines pathologies comme l'athérosclérose, l'hypertension artérielle et les hyperglycémies. Par contre, il y a une présence de plus en plus importante de dépôts, notamment de lipofuscine, qui s'accumulent dans les lysosomes des cellules(13). La lipofuscine est un pigment qui résulte de la dégradation des organites cellulaires et qui encrasse la cellule, entravant ainsi son bon fonctionnement et diminuant ses capacités(39).

Le vieillissement physiologique est finalement assez réduit. Il y a bien un vieillissement de l'organisme et de ses fonctions, mais cet impact reste limité et il est plutôt fonctionnel qu'organique.

Par rapport à un sujet jeune, un sujet âgé a une vitesse d'exécution des actions plus lente, une diminution des capacités attentionnelles et sa capacité d'adaptation comportementale face à une situation est diminuée. Globalement, un sujet âgé présente une moins grande flexibilité de son comportement.

Cependant, malgré ce déficit, le sujet âgé met en place des stratégies de compensation qui lui permettent au final de réussir certaines actions aussi bien qu'un sujet jeune(13). Par exemple, l'entraînement à une tâche et la répétition d'une action permettent à un sujet âgé d'avoir un aussi bon score qu'un sujet jeune.

La mémoire implicite et la mémoire autobiographique sont conservées.

Globalement, le système nerveux âgé a des capacités moindres de traitement de l'information.

Différents mécanismes cellulaires pourraient être à l'origine de la dégradation plus ou moins physiologique des fonctions cérébrales :

- déficience des processus post-translationnels,
- augmentation des protéines oxydées et donc du stress oxydatif,
- systèmes de réparation de l'ADN moins performants,
- une possible action cytotoxique des acides aminés excitateurs.

1.5.2. Impact microscopique

1.5.2.1. Au niveau neuronal

Lors du vieillissement normal, la perte de neurones est très faible. Elle est même peut-être inexistante. Il est évidemment extrêmement difficile de compter le nombre exact de neurones, c'est pourquoi ce sont des estimations qui sont données.

Quand des pertes de neurones sont effectivement remarquées, lors d'une autopsie, elles sont souvent dues à des maladies dégénératives débutantes, le patient présentait alors peu, voire pas de symptômes.

Avec l'âge, c'est surtout une modification du neurone et de ses arborescences que l'on peut observer, plus qu'une perte du nombre de neurones. Les neurones « âgés » comportent moins d'épines synaptiques et elles sont de plus petite taille. C'est la connectivité entre les neurones qui se fait moins bien, ce qui entraîne une souffrance des terminaisons nerveuses qui ont alors tendance à disparaître(2).



C'est surtout lors de l'enfance et de l'adolescence qu'il y a une perte importante de neurones, ensuite cela se stabilise avec une perte très faible. Cette perte de neurones au début de la vie correspond surtout à une période de maturation de certaines aires cérébrales, plus qu'à une destruction pure et simple(13).

Néanmoins, même à un âge avancé, la plasticité neuronale est conservée. C'est en réalité, un mécanisme compensatoire de l'organisme face au vieillissement physiologique.

1.5.2.2. Au niveau des synapses et des dendrites

Plutôt que la perte de neurones, ce sont les modifications des dendrites et l'appauvrissement en épines dendritiques qui seraient responsables d'une altération des capacités cérébrales. En ayant moins de liaisons, les réseaux neuronaux deviendraient plus restreints. Mais même à un âge avancé, le cerveau conserve sa plasticité et peut former de nouvelles épines dendritiques et restructurer le réseau neuronal.

Il y aurait également une diminution de la densité synaptique plus ou moins importante selon les régions du cerveau (environ 15% dans l'hippocampe, environ 40% dans le cervelet). Mais là encore, l'organisme compense en augmentant la surface de contact synaptique(13).

1.5.2.3. Au niveau des cellules gliales

Les cellules gliales sont environ dix fois plus nombreuses que les neurones, en fonction des régions cérébrales. Ces cellules sont aussi touchées par le vieillissement. Elles sont étroitement associées à la barrière hémato-encéphalique et peut-être que cela se répercute sur l'efficacité des mécanismes de détoxification, de transport membranaire ou de production de facteurs trophiques, ainsi que sur le métabolisme neuronal en général.

Lors du vieillissement, la vitesse de conduction des informations nerveuses se ralentirait au niveau des fibres nerveuses myélinisées. Ceci contribuerait à une certaine altération des capacités d'intégration du système nerveux et se répercuterait sur l'efficacité des réactions d'adaptation(13).

Néanmoins, les cellules gliales permettent en partie aux dendrites de repousser par la sécrétion de facteurs trophiques(2). C'est un autre exemple de la plasticité du cerveau qui se réorganise et compense en fonction de l'environnement cérébral.

1.5.2.4. Au niveau des protéines

Dans la maladie d'Alzheimer, il existe deux types d'anomalies protéiques : une agrégation de protéines A β et une hyperphosphorylation de la protéine tau. Des dépôts diffus de A β sont observés dans le vieillissement usuel, mais il s'agit souvent d'un processus de maladie d'Alzheimer qui se met en place.

Les protéines tau affectent uniquement les formations entorhinale et hippocampique au cours du vieillissement cérébral usuel.

Si l'on compare des patients déments et non déments, on remarque que les non déments qui ont une pathologie A β ont toujours une pathologie tau, alors qu'ils peuvent avoir une pathologie tau sans avoir de dépôts de protéines A β . Pour que la pathologie tau s'étende, il faut cependant qu'il y ait des dépôts A β (13).

1.5.3. Vers une pathologie ?

1.5.3.1. Signes microscopiques et cliniques

Il est souvent difficile de faire la différence entre un vieillissement cérébral normal et le début d'une maladie neurodégénérative.

Il est important de prendre le vieillissement cérébral et les troubles de la mémoire dans leur ensemble. C'est-à-dire que ce n'est pas seulement un déclin au niveau neuronal ou une dégénérescence qui en sont responsables, mais tous les facteurs qui peuvent influencer sur un individu (facteurs sociaux, environnementaux, contexte pathologique). Une perte d'estime de soi, une dépression peuvent par exemple entraîner une diminution des capacités cérébrales sans qu'il y ait de réelle pathologie neuronale.

Lors d'une maladie neurodégénérative, les symptômes et observations microscopiques vont être différents de ce qui peut être observé chez un sujet âgé non atteint. Dans la plupart des maladies neuronales (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, etc...), la perte de neurones est effective. Si chez un sujet sain il y a tout de même une légère perte de neurones, chez un sujet atteint d'une maladie neurodégénérative, la perte des neurones est beaucoup plus rapide et beaucoup plus importante. Elle est « visible ».



De plus, les mécanismes compensatoires mis en place avec les cellules gliales sont moins efficaces et moins présents chez les personnes atteintes de maladies dégénératives.

Cependant, les maladies neurodégénératives ont des symptômes variables d'un individu à l'autre et une gravité plus ou moins importante. Ceci est peut-être associé à une perte plus ou moins grande et rapide des neurones et des terminaisons nerveuses. Il est donc parfois très difficile de discriminer les symptômes que présente un patient.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, par exemple, les premiers signes vont être(2) :

Systèmes touchés	Signes cliniques
Intellectuel	Troubles de la mémoire, anosognosie (trouble neuropsychologique qui fait qu'un patient atteint d'une maladie ou d'un handicap ne semble pas avoir conscience de sa condition)
Émotionnels	Anosodiaphorie (indifférence d'un individu à sa propre maladie), délire
Moteurs	Comportements répétitifs

Tableau 2 : Symptômes de la maladie d'Alzheimer

Ces symptômes sont proches des symptômes d'une personne au vieillissement cérébral normal, d'où une difficulté de diagnostic, surtout dans le début de la maladie.

Une hyperphosphorylation de la protéine tau peut survenir au cours du vieillissement cérébral normal, au niveau de la région entorhinale et trans-entorhinale. Chez certaines personnes âgées, cette pathologie tau reste très discrète, avec peu de signes cliniques. Ceci démontre que le développement de la maladie n'est pas forcément lié à l'âge, qui reste un facteur de risque important mais pas une étiologie.



La pathologie tau semble être systématiquement retrouvée chez les plus de 75 ans. Il est néanmoins envisagé que cette taupathie puisse être un « tremplin » vers le développement de la maladie d'Alzheimer(13).

Il y a donc 2 pathologies différentes et fréquentes au cours du vieillissement : une vulnérabilité de la région entorhinale à une pathologie tau et une agrégation du peptide A β . C'est la rencontre de ces deux phénomènes, qui vont se potentialiser, qui va produire la forme clinique de la maladie d'Alzheimer.

1.5.3.2. Cas particulier du mild cognitive impairment

Le mild cognitive impairment (MCI) est un concept introduit par le chercheur Petersen pendant les années 90. Les critères pour qu'un patient soit atteint d'un MCI sont les suivants :

- une plainte mnésique, corroborée si possible par un proche,
- une performance aux tests de mémoire détériorée par rapport à l'âge et à l'éducation du patient,
- des fonctions cognitives générales préservées et donc ni démence ni compromission des activités de la vie quotidienne.

Le MCI est un stade de démence précoce qui a un impact modéré sur la vie du patient. Le tableau clinique ressemble d'ailleurs souvent à celui d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer, dans les premiers stades.

Le stade de MCI est assez instable et souvent, au cours des années, les patients vont être reclassés dans d'autres catégories de démence. Certains patients vont ainsi développer une maladie d'Alzheimer, alors que d'autres resteront au stade de MCI ou développeront un autre type de démence (démence à corps de Lewy, démence vasculaire, etc...).

Il est aujourd'hui très difficile de prévoir l'évolution d'un sujet diagnostiqué comme ayant une MCI. Beaucoup de chercheurs essayent de mettre en évidence le lien entre MCI et maladie d'Alzheimer, afin de savoir si un diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer serait possible.



2. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer fait partie des maladies neurodégénératives, touchant le plus souvent les personnes âgées. C'est une maladie de plus en plus fréquente, dont l'incidence va continuer à augmenter avec le vieillissement de la population.

2.1. Mécanismes de la pathologie

Deux mécanismes principaux ont été mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer : la formation de plaques amyloïdes et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Ces deux phénomènes sont à l'origine des symptômes des patients.

2.1.1. Plaques amyloïdes

L'agrégation de la substance amyloïde résulte de l'agrégation d'un polypeptide de 39 à 43 acides aminés, nommé A β (**Annexe 16(40)**). Il est constitué de feuillets β plissés qui sont insolubles et il se situe dans le domaine extracellulaire.

La glycoprotéine A β est synthétisée à partir de l'amyloid protein precursor (APP) qui est codé par un gène situé sur le chromosome 21.

L'APP est clivé par différentes protéases : α , β et γ -sécrétases. Les γ et β -sécrétases sont responsables de la formation du peptide A β insoluble, qui s'accumule formant les plaques séniles.

Au contraire l' α -sécrétase coupe l'APP donnant une forme hydrosoluble ou sAPP.

La substance amyloïde est aussi composée de constituants mineurs, notamment l'apolipoprotéine E (Apo-E) qui se fixe fortement au peptide A β favorisant ainsi la formation de fibres amyloïdes.

Pour les formes sporadiques, qui représentent la plupart des maladies d'Alzheimer, il n'y a pas de modification de la production du peptide A β , mais une agrégation sous forme de plaques dites plaques séniles (PS).

Les dépôts diffus contiennent majoritairement le peptide A β 1-42, le cœur des plaques amyloïdes contient majoritairement le peptide A β 1-40. Ces dépôts imprègnent le parenchyme nerveux des patients, puis ils vont diffuser dans la substance grise corticale et progressivement dans toutes les régions cérébrales.

Des dépôts diffus de A β sont observés dans le vieillissement usuel, mais il s'agit souvent d'un processus de maladie d'Alzheimer qui se met en place(13).

Bien que le rôle pathogène du peptide A β soit bien connu dans la maladie d'Alzheimer, son fonctionnement exact dans l'altération des neurones n'est pas encore totalement mis en évidence.

Le peptide A β entraînerait des altérations des membranes cellulaires, avec une entrée importante de calcium, ce qui engendrerait une réaction inflammatoire, responsable alors d'une mort neuronale. Une hypothèse semble aussi montrer que plus qu'une toxicité du peptide A β , ce serait plutôt la perte de la fonction protectrice de l'APP qui serait à l'origine de la dégénérescence neuronale(41).

Il est également reconnu que le peptide A β est responsable de la mort cellulaire des neurones par différents mécanismes : augmentation du stress oxydatif, modification de la concentration en calcium et excito-toxicité(31).

2.1.2. Hyperphosphorylation de la protéine tau

En plus de la formation des plaques amyloïdes, il se passe dans le même temps une dégénérescence neurofibrillaire (DNF), représentée dans l'**Annexe 17**(27) (42).

Les protéines tau sont des phosphoprotéines et sont des constituants normaux du système nerveux central et périphérique. On les retrouve essentiellement au niveau de l'axone. Elles sont codées par un gène présent sur le chromosome 17. Une fois que la protéine tau est phosphorylée, elle entraîne une dépolymérisation des microtubules. Si la protéine tau est sous forme non phosphorylée, elle entraînera, à l'opposé, une polymérisation des microtubules. Les protéines tau ont donc pour fonction de stabiliser les microtubules.

Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines microtubulaires tau sont hyperphosphorylées, par la présence d'un triplet majeur de protéines tau anormalement phosphorylées (tau 60, 64 et 69). C'est un état caractéristique de la maladie.

Ces protéines forment alors des paires de filaments appariées en hélice ou paired helical filaments (PHF). On parle alors de tau-PHF puisqu'il y a agrégation des protéines et des filaments.

Les fonctions des microtubules sont alors perturbées et ils vont ainsi se dépolymériser entraînant une dégénérescence neurofibrillaire et enfin la mort neuronale.

Certaines plaques amyloïdes sont entourées par une couronne de neurites (prolongement du corps cellulaire d'un neurone) en dégénérescence neurofibrillaire, aussi appelées plaques séniles. Ces PS sont la sommation des deux processus dégénératifs : l'amyloïdogénèse et la dégénérescence neurofibrillaire.

2.1.3. Maladie d'Alzheimer génétique et sporadique

L'existence de maladies d'Alzheimer familiales a permis de mettre en évidence un aspect génétique de la maladie avec la survenue de différentes mutations, se transmettant par un mode autosomique dominant.

Dans ces formes, le métabolisme de l'APP est modifié par une mutation de certains gènes (APP, préséniline 1 et préséniline 2). Il se passe alors une augmentation de la sécrétion du peptide A β et une augmentation du rapport entre les formes 40 et 42 du peptide.

Ce sont les chromosomes 21, 14 et 1 qui sont impliqués :

- sur le chromosome 21, il y a des mutations de différents codons selon les patients. Tous ces codons sont au niveau du segment qui code la séquence du peptide amyloïde. Dans 10 à 15% des maladies d'Alzheimer familiales, on retrouve une mutation au niveau de ce gène de l'APP. La maladie débute en général entre 45 et 60 ans,
- sur le chromosome 14, on retrouve des mutations sur le gène codant pour la préséniline 1 (PS1), modifiant ainsi la structure de la protéine qui intervient dans le métabolisme de l'APP. La maladie débute entre 40 et 70 ans,
- sur le chromosome 1, on retrouve le gène codant pour la préséniline 2, qui est proche de la PS1. La maladie débute entre 30 et 70 ans.

Dans le cas des formes sporadiques tardives, il semblerait que ces formes soient liées à la présence de l'allèle ϵ 4 de l'Apo-E sur le chromosome 19.

Dans les formes sporadiques, les facteurs de risque sont :

- l'âge : plus le sujet est âgé et plus la fréquence de maladie d'Alzheimer est élevée,
- les antécédents familiaux,
- le sexe : dans la majorité des études, la prévalence de la maladie d'Alzheimer est doublée chez les femmes,
- les traumatismes crâniens pourraient favoriser la survenue d'une maladie d'Alzheimer, mais ce lien n'est pas encore totalement démontré(13).



Les formes familiales de la maladie d'Alzheimer représentent une faible, voire très faible proportion des maladies d'Alzheimer. Les formes sporadiques restent majoritaires(2).

2.2. Structures cérébrales atteintes

Les zones cérébrales touchées par la maladie d'Alzheimer sont clairement identifiées. Cependant, les mécanismes exacts de propagation dans les structures cérébrales ne sont pas complètement connus et il est très complexe de décrire de manière détaillée ce qui s'y passe.

2.2.1. Par les plaques amyloïdes

Les régions cérébrales touchées par les dépôts de A β sont d'abord néocorticales avec une grande variabilité régionale.

La substance amyloïde va toucher une grande partie de la substance grise, de l'hippocampe et du noyau amygdalien.

Les plaques séniles se retrouvent dans le noyau basal de Meynert, et rarement dans le thalamus, l'hypothalamus et le cervelet.

2.2.2. Par les DNF

Au contraire des plaques amyloïdes, les DNF vont se propager toujours de la même manière, quel que soit le sujet atteint.

Delacourte a divisé cette progression en 10 stades anatomo-cliniques :

- au stade 0, il n'y a pas de DNF,
- aux stades 1 à 2, il y a des lésions au niveau du cortex périrhinal et entorhinal. Au niveau clinique, cela correspond à un vieillissement normal,
- aux stades 3 à 6, les lésions se propagent à l'hippocampe et au niveau temporal. Au niveau clinique, les patients présentent des troubles isolés de la mémoire,
- aux stades 7 à 10, les aires frontales, pariétales, corticales primaires et l'aire de Broca sont progressivement touchées jusqu'à l'atteinte de toutes les aires corticales au stade 10. Les patients présentent alors une démence et un syndrome aphaso-apraxo agnosique(13).

2.2.3. Modifications des neurones

La perte neuronale est tardive par rapport à l'apparition des PS et des DNF. Cette perte se fait surtout au niveau de l'hippocampe avec une destruction d'environ 57% des neurones.

Au niveau du cortex entorhinal, la perte est également importante.

Au bout d'un certain stade, les DNF et les PS atteignent un plafond, alors que la perte neuronale continue, ce qui est probablement responsable de l'aggravation des symptômes au cours des années(13).

2.3. Modifications de la sécrétion en neurotransmetteurs

Lors de la maladie d'Alzheimer, il y a une modification de la sécrétion des neurotransmetteurs, surtout pour l'acétylcholine et le glutamate. Les autres neurotransmetteurs sont également plus ou moins touchés, selon les régions cérébrales.

2.3.1. L'acétylcholine

L'acétylcholine est le neurotransmetteur subissant le plus de modifications au cours de la maladie d'Alzheimer. Ce déficit explique en partie les symptômes survenant au cours de la maladie.

Le système cholinergique du télencéphale basal module les fonctions cognitives comme l'apprentissage, l'attention et la mémoire. C'est ce système qui génère la majorité des afférences cholinergiques de l'hippocampe et du néocortex. Ce télencéphale basal dégénère lors de la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Il se passe alors une réduction des afférences cholinergiques et une perte neuronale dans le noyau basal de Meynert, situé près de l'hypothalamus.

Ce noyau étant la principale source de l'innervation cholinergique corticale, sa stimulation entraîne une libération d'acétylcholine.

Il a été montré que le degré de dégénérescence du télencéphale basal est corrélé au degré de démence du patient.



De plus, il y a une réduction de l'activité de la choline acétyl-transférase et en même temps une réduction de l'activité de l'acétylcholinestérase. Le déficit en Ach est plus ou moins important selon les régions cérébrales :

- les aires les plus touchées sont situées dans le lobe temporal,
- les régions moyennement touchées sont les aires associatives frontales et pariétales, l'insula et certaines parties du lobe temporal,
- les régions les moins touchées sont le gyrus cingulaire antérieur, le cortex sensorimoteur primaire, le cortex moteur primaire et le cortex visuel primaire.

Il y a une diminution de la densité des récepteurs muscariniques, surtout au niveau de l'hippocampe. La perte se ferait essentiellement au niveau du sous-type M2. Les récepteurs nicotiniques sont également en diminution, notamment au niveau du cortex temporal.

Il pourrait y avoir une relation entre le système cholinergique et les lésions neuropathologiques. Au niveau des plaques séniles, il existe une activité cholinestérasique montrant une présence de fibres cholinergiques provenant du noyau basal de Meynert. Il y aurait donc une prédominance des lésions neuropathologiques autour des projections cholinergiques provenant de ce noyau.

Le système cholinergique joue également un rôle dans le clivage de la protéine APP :

- l'activation des récepteurs muscariniques M1 et M3 favorise l' α -sécrétase et donc la protéolyse de l'APP en sAPP,
- l'activation des récepteurs nicotiniques entraîne une diminution de la neurotoxicité du peptide A β ,
- l'acétylcholinestérase favoriserait la toxicité du peptide A β en formant des complexes stables du peptide avec les plaques séniles.

Il se peut également que le système cholinergique joue un rôle dans la phosphorylation de la protéine tau, la stimulation des récepteurs M1 diminuant cette phosphorylation.

Différentes études ont mis en évidence l'effet toxique du peptide A β sur les neurones cholinergiques :

- inhibition de la recapture de choline,
- inhibition de la synthèse et de la libération de l'Ach,
- diminution de l'efficacité de la stimulation des récepteurs muscariniques entraînant la formation du peptide A β ,
- accumulation de radicaux libres,
- fragilisation des neurones due à l'augmentation de la concentration interne en calcium.

Ceci indique qu'une faible augmentation du peptide A β pourrait entraîner des effets délétères sur les neurones cholinergiques, provoquant les premiers symptômes comportementaux. Et ceci se réaliserait avant la neurodégénérescence induite par l'agrégation du peptide A β (13).

2.3.2. Le glutamate

Il a été démontré que lors de la maladie d'Alzheimer, il y a des dysfonctions et une diminution des transporteurs du glutamate, ainsi qu'une diminution de la recapture du NM. Il y a ainsi une concentration trop élevée de glutamate au niveau de la synapse ce qui entraîne une excito-toxicité par augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule, via les récepteurs NMDA. Le calcium est responsable notamment de processus oxydatifs qui entraînent l'apoptose des cellules et donc la mort neuronale.

Plusieurs études se sont intéressées au lien entre le glutamate, l'APP et le peptide A β . La sécrétion prolongée de glutamate active plus longtemps les récepteurs NMDA, ce qui favorise la production d'APP pathologique avec formation du peptide A β .

De plus, les récepteurs métabotropes mGlu augmenteraient la production du peptide A β . Les récepteurs mGlu5 favoriseraient la production du peptide A β 1-40 et les récepteurs mGlu2 favoriseraient la production du peptide A β 1-42.

Dans la maladie d'Alzheimer, il y a une diminution de la potentialisation à long terme. Le peptide A β influe sur cette PLT par un mécanisme inhibiteur et affecte ainsi la plasticité synaptique.

Le mécanisme exact par lequel le peptide A β peut réguler l'activation de glutamate n'est pas complètement connu. Toutefois, plusieurs hypothèses sont évoquées actuellement. Une de ces hypothèses serait que le peptide A β serait capable de se lier directement à des récepteurs du glutamate, favorisant l'afflux de calcium dans la cellule. Il pourrait ainsi y avoir une modulation des concentrations de glutamate en inhibant ou en potentialisant la sécrétion du neurotransmetteur.

Le glutamate est donc un neuromédiateur important pour la toxicité du peptide A β .

Le peptide A β et la protéine tau influent entre elles et il y a une synergie entre leurs toxicités. Il est donc probable, bien que cela ne soit pas encore réellement démontré, que le glutamate participe plus ou moins directement à la toxicité de la protéine tau hyperphosphorylée(31).

2.3.3. Les autres neurotransmetteurs

La dopamine a des concentrations diminuées dans l'hippocampe et l'hypothalamus.

La noradrénaline et la sérotonine ont des concentrations diminuées au niveau frontal, temporal, dans l'hippocampe et l'hypothalamus.

La sécrétion de GABA est diminuée au niveau temporal. Au contraire, elle est augmentée dans l'hypothalamus(13).

Comparé à l'acétylcholine ou au glutamate, le rôle des autres neurotransmetteurs dans la pathologie est encore mal connu, ainsi que ses conséquences sur les symptômes cliniques.

2.4. Symptômes

La maladie d'Alzheimer est un syndrome de type démentiel progressif et généralisé, qui est caractérisé par un important déclin mnésique, tôt dans l'évolution de la maladie. Il s'ensuit le déclin de plusieurs fonctions cognitives dont les fonctions exécutives, langagières, visuo-spatiales ainsi que des syndromes neuropsychiatriques comme des hallucinations ou des dépressions(13).

2.4.1. Les premiers symptômes

2.4.1.1. Symptômes cognitifs

Un des premiers symptômes typiques de la maladie d'Alzheimer est le trouble de la mémoire. Ce sont d'abord les événements récents qui sont oubliés : des rendez-vous, oubli du chemin d'un trajet, etc. Les souvenirs anciens sont, par contre, complètement conservés.

Ainsi c'est la mémoire à court terme ou mémoire de travail qui est touchée en premier, avec le sens de l'orientation donc la mémoire spatiale.

Les troubles du langage sont également fréquents avec l'oubli de mots usuels, l'utilisation de mots inappropriés à la situation(43). Dès les premiers stades, le patient peut avoir des difficultés à nommer des objets qu'on lui présente.

Dans certains cas, l'écriture peut se détériorer précocement(44).

2.4.1.2. Symptômes comportementaux

Hormis les troubles cognitifs, les symptômes comportementaux peuvent aider à déceler une maladie d'Alzheimer, ils font partie intégrante de la pathologie et doivent à ce titre être pris en charge.

Dans les premiers stades de la maladie, il peut déjà y avoir des troubles de la personnalité comme une exubérance excessive ou des idées obsessionnelles. Au niveau du comportement, le patient peut aussi être anxieux, parfois dépressif, ou faire preuve d'irritabilité. L'anxiété est souvent le résultat de la prise de conscience du patient que quelque chose ne va pas, avant même que le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne soit posé(43).

2.4.2. Différenciation avec les autres types de démence

D'après la définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS), la démence est «un syndrome dans lequel on observe une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes». La conscience, au contraire, n'est pas touchée, au début de la pathologie tout du moins(45).

La maladie d'Alzheimer n'est pas le seul type de démence existant et il peut parfois être difficile de la différencier avec les autres types de démence.

Les principales autres démences à éliminer lors du diagnostic sont(46) :

Démences	Symptômes discriminants
Démence vasculaire	Anomalie de la démarche, signes pyramidaux, pas de neurodégénérescence, déclenchement brutal
Démence à corps de Lewy	Présence de corps de Lewy, parkinsonisme, hallucinations, fluctuations des performances cognitives, troubles visuo-spatiaux
Démence liée à la maladie de Parkinson	Parkinsonisme, hallucinations. La maladie de Parkinson se développe au moins 1 an avant le début de la démence
Démence fronto-temporale	Troubles du comportement et de la personnalité, déficits frontaux, déclenchement précoce. Les troubles du comportement précèdent toujours les troubles de la mémoire

Tableau 3 : Symptômes principaux des différentes démences

Il y a ainsi des symptômes très proches mais aussi des particularités à chaque type de démence qu'il est important de chercher à différencier lors du diagnostic, afin d'être certain d'offrir au patient le traitement adapté à sa pathologie.



Des tumeurs, des maladies infectieuses (virus de l'immunodéficience humaine, Creutzfeldt-Jakob, syphilis, encéphalites virales) ou encore des maladies inflammatoires (sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé) peuvent également être à l'origine de démences qui sont plus ou moins réversibles(46).

Malgré toutes ces données, dans certains cas, il est très difficile de trouver le type exact de démence. Il est assez fréquent que l'on diagnostique une maladie d'Alzheimer, alors qu'à l'autopsie du patient, on se rend compte que c'était un autre type de démence(2).

2.4.3. Evolution et décès

Au cours de la maladie d'Alzheimer, les premiers symptômes vont petit à petit s'aggraver et de nouveaux symptômes vont se développer au fur et à mesure de l'avancement de la maladie.

2.4.3.1. Les symptômes cognitifs

2.4.3.1.1. Les troubles de la mémoire

Après les difficultés du patient à se rappeler des souvenirs récents, c'est la mémoire à long terme qui est progressivement touchée. Les souvenirs sociaux, historiques ainsi que les souvenirs personnels du patient sont oubliés au fur et à mesure. Même les connaissances générales sont touchées c'est-à-dire l'écriture, ou encore les mathématiques.

Les troubles spatiaux s'aggravent avec le temps et il est fréquent que les patients se perdent(44).

Les pertes de mémoire sont souvent responsables de la mise en danger des patients qui peuvent oublier de fermer le gaz, ou laisser une casserole sur le feu. Une surveillance du patient devient primordiale lors de l'avancée de la pathologie.

2.4.3.1.2. Les troubles du langage

C'est ce qui correspond à l'aphasie. La perte à communiquer est partielle mais peut devenir totale dans les stades les plus avancés de la maladie. Après la réduction du vocabulaire, le patient devient plus vague dans son discours, les mots lui manquent de plus en plus(44).

Au stade avancé, le patient n'utilise plus que quelques mots, parfois un seul mot ou son dans des tons différents. Le discours est alors complètement incohérent et incompréhensible pour l'entourage.



La compréhension reste conservée plus longtemps que le langage. Mais cette capacité va décliner au cours de la maladie. Dans les stades les plus avancés, même les phrases les plus simples ne peuvent être comprises par le patient. La communication devient alors presque impossible(43).

2.4.3.1.3. Les troubles des gestes

C'est ce qui s'appelle l'apraxie. Le patient a des difficultés à exécuter des gestes simples ou à utiliser des objets. Au départ se sont les actions les plus « complexes » comme l'écriture qui sont atteintes.

Petit à petit, les gestes les plus simples comme se laver, manger ou s'habiller deviennent difficiles à réaliser. C'est en grande partie cette apraxie qui est responsable de la perte d'autonomie majeure du patient(43).

Pendant un temps, il sera possible à l'entourage de compenser cette apraxie, mais dans les stades les plus sévères, il devient souvent impossible pour l'entourage de s'occuper du patient, à chaque instant de la journée.

Au niveau de l'écriture, là aussi la détérioration est progressive. Il y a d'abord des erreurs de grammaire, de conjugaison, les mots sont ensuite écrits de façon phonétique. Dans les stades les plus avancés, l'écriture devient quasiment illisible(44).

La détérioration de l'autonomie est différente selon chaque patient et sera plus ou moins rapide selon les cas.

2.4.3.1.4. Les troubles de la reconnaissance

C'est le symptôme qui est souvent le moins bien vécu par l'entourage, c'est l'agnosie. Le plus souvent c'est une agnosie visuelle qui est présente, les patients ne reconnaissent pas les objets ou les personnes qu'ils voient. C'est en partie cette agnosie qui peut entraîner une agressivité chez les patients qui perçoivent leur entourage comme des étrangers.

Mais c'est aussi cette agnosie qui est responsable des comportements inadaptés des personnes qui ne perçoivent pas la situation correctement.

L'agnosie peut aussi être auditive, tactile ou olfactive selon les patients(43).

2.4.3.1.5. Les troubles exécutifs

Les fonctions exécutives servent au contrôle et à la réalisation des tâches complexes, nouvelles ou non automatiques. Ainsi, le déficit de ses fonctions est responsable des troubles de l'attention, des problèmes de planification d'une tâche et des troubles du raisonnement.



Ceci provoque l'abandon par le patient de certaines tâches et loisirs, ce qui participe à son isolement et à son repli sur lui-même.

Au niveau de la gestion des finances, le patient devient souvent incapable de réaliser cette tâche, avec parfois des dépenses importantes qui nécessitent dans certains cas une mise sous tutelle pour le protéger(44).

Ces troubles participent à la perte d'autonomie progressive du patient.

Le patient a également de plus en plus de difficultés à maintenir son attention sur les tâches qu'il réalise(43).

2.4.3.2. Les troubles affectifs et comportementaux

2.4.3.2.1. L'anxiété

L'anxiété est un trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité(47). Cette anxiété peut survenir dès les premiers symptômes de la maladie, le patient ne comprenant pas ce qu'il se passe, surtout lorsqu'il se retrouve dans une situation inhabituelle (oubli du chemin pour rentrer au domicile par exemple).

Elle peut être liée à d'autres troubles affectifs ou comportementaux.

2.4.3.2.2. L'apathie

Elle est définie comme une perte ou une baisse de la motivation comparativement à l'état antérieur de la personne malade(43). C'est un symptôme que va plutôt rapporter l'entourage, que le patient lui-même. Le patient est indifférent à son environnement et à son entourage, il a tendance à se replier sur lui-même(44).

2.4.3.2.3. L'irritabilité

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont souvent plus irritables et peuvent brusquement avoir des accès de colère dans des situations contrariantes(43). C'est un aspect souvent mal vécu par l'entourage.

2.4.3.2.4. La dépression

Une dépression peut survenir lors d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer car c'est une pathologie difficile à vivre pour le patient qui, dans les premiers stades, est plutôt conscient de ce qui lui arrive. Ce sont surtout des symptômes de type perte de plaisir, isolement et troubles du sommeil qui sont présents.

Ce sont rarement des patients à risque suicidaire. La dépression est donc plutôt liée à l'existence de la maladie.

Cependant, dans les stades avancés, la diminution de sérotonine dans les structures cérébrales peut être à l'origine de symptômes dépressifs(44). Dans tous les cas, il est important de traiter cette dépression.

2.4.3.2.5. L'agressivité et l'agitation

Ce sont deux symptômes très fréquents chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. L'agressivité peut être verbale (cris, injures) ou motrice (coups, morsures). Plus les troubles cognitifs s'aggravent et plus l'agressivité et l'agitation vont être importantes, pouvant aller jusqu'à des accès de colère et de violence physique.

C'est parfois un moyen pour le patient d'exprimer son mécontentement car il n'est plus capable de le formuler autrement. L'agitation peut survenir lors de changements des habitudes du patient, et elle est en partie liée à l'anxiété(44).

L'agressivité peut elle aussi être très mal vécue par l'entourage du patient.

2.4.3.2.6. Les troubles du sommeil

Les modifications des sécrétions de neurotransmetteurs et la dégénérescence neuronale sont responsables de la survenue de troubles du sommeil chez le patient. Ils sont variables et peuvent aller des difficultés d'endormissement à l'insomnie(43).

2.4.3.2.7. Les troubles alimentaires

Le patient est de moins en moins capable de se faire à manger par oubli de la façon de faire et par difficulté à réaliser les gestes. Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffrent souvent de perte d'appétit pouvant aller jusqu'à une anorexie, qui devient alors un facteur de risque important pour la santé du patient.

Ces patients souffrent également de troubles de la déglutition qui peuvent avoir de graves conséquences (fausse route, pneumopathie d'inhalation)(44).

2.4.3.2.8. La désinhibition

C'est un symptôme assez fréquent. Il entraîne des réponses sociales inadaptées par le patient qui présente souvent des réactions excessives, bruyantes. Ils ne sont plus capables de comprendre la situation et d'adapter leur comportement(43).

2.4.3.2.9. Les idées délirantes et les hallucinations

Les patients peuvent avoir l'impression qu'ils sont volés ou qu'on leur fait du mal. Ils ont des idées en dehors de toute réalité et ne s'en rendent pas compte.

Les hallucinations peuvent être visuelles, olfactives, sonores et auditives(43). Ces deux symptômes sont assez fréquents(44).

2.4.3.2.10. Incontinence urinaire

Elle commence dans les stades modérés de la maladie. Elle est liée à la dégénérescence neuronale. Elle est souvent mal vécue par le patient et nécessite un accompagnement régulier pour éviter tout incident. Certains médicaments peuvent aussi être utilisés pour traiter ce trouble(44).

Elle peut aussi être secondaire à l'utilisation de médicaments prescrits dans le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

2.4.3.3. Décès

Ce n'est pas la maladie d'Alzheimer en elle-même qui est responsable du décès du patient, mais plutôt les complications liées à la maladie. En général, un patient décède environ 10 ans après le diagnostic, bien qu'il existe des variations individuelles(43).

Les complications liées directement à la maladie sont les chutes, les fractures, les problèmes de dénutrition et déglutition (risque de fausse route).

De plus, chaque patient peut avoir d'autres comorbidités comme de l'hypertension artérielle, du diabète ou encore des problèmes cardiaques. Il est parfois difficile de traiter les patients pour leurs comorbidités car mis à part le problème de l'observance, certains médicaments vont aggraver la démence.

Les patients sont également plus sensibles aux phénomènes infectieux.

Enfin, il ne faut pas perdre de vue que la survenue de nouveaux symptômes évocateurs d'une infection ou de toute autre pathologie, est difficilement exprimable par le patient dans les stades avancés car, d'une part il n'en a pas forcément conscience et d'autre part il est difficile pour lui de communiquer et de se faire comprendre.



2.4.4. Diagnostic

2.4.4.1. Signes cliniques

La perte de mémoire est souvent le premier symptôme qui pousse le patient à consulter. Un entretien complet avec le patient doit être réalisé pour recueillir les symptômes dont il souffre, les antécédents familiaux et les éventuels traitements pour d'autres pathologies(44).

Un examen neurologique doit être réalisé pour déceler d'éventuels symptômes correspondant à d'autres maladies (syndrome parkinsonien par exemple)(43). Ceci est fondamental pour faire le diagnostic différentiel avec les autres types de démence.

2.4.4.2. Tests neurologiques et psychiatriques

Un bilan neuropsychologique doit être établi pour définir avec précision les troubles cognitifs dont est atteint le patient. Ce bilan se fait sous forme de questions et de tâches à exécuter afin d'étudier les capacités motrices, de compréhension, de langage et de mémorisation du patient(43).

Un des tests de référence est le Mini Mental State Examination (MMSE), qui est notamment recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS). Ce test comprend trente questions qui évaluent différentes composantes (langage, orientation dans l'espace et le temps, etc...). C'est un test rapide à faire réaliser au patient. Il peut aussi être réutilisé pour étudier l'évolution du patient et la dégradation des compétences cognitives (**Annexe 18**(48)).

Le MMSE, à lui seul, ne suffit pas à poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer, c'est l'un des examens permettant d'aboutir au diagnostic final(49).

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) regroupe tous les troubles mentaux reconnus, y compris les démences, et liste les critères diagnostiques.

Sur le site de la HAS, on trouve le DSM-IV-TR, qui référence les critères diagnostiques pour la démence de type Alzheimer. C'est un outil complémentaire aux tests réalisés (**Annexe 19**(50)).

2.4.4.3. L'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale est un bon moyen pour rechercher le type de démence. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'imagerie par résonance magnétique et le scanner sont les deux méthodes principalement utilisées.

En effet, dans la maladie d'Alzheimer, les lésions cérébrales ne sont pas visibles à l'imagerie. Cependant, elle permet de mettre en évidence des zones d'atrophie, caractéristiques d'une neurodégénérescence. L'imagerie peut détecter des troubles vasculaires ou des tumeurs.

C'est un outil essentiel pour le diagnostic différentiel et pour éviter de mal étiqueter la démence du patient. C'est aussi un outil de suivi de l'atrophie cérébrale(43).

Dans certains cas, une tomographie par émission de positon (TEP ou PET scan en anglais) peut être réalisée afin de mettre en évidence une baisse de consommation du glucose par le cerveau, reflet d'une réduction du métabolisme neuronal. Cette imagerie est utilisée dans le cas où les autres examens n'ont pas permis de déterminer de quel type de démence il s'agit(51). Certaines molécules radiomarquées peuvent être utilisées pour analyser la présence de plaques amyloïdes, mais cela reste peu utilisé(52).

La TEP pourrait se généraliser dans les années à venir car il permettrait un diagnostic plus précoce de la maladie, quand les mécanismes pathologiques seront mieux connus, notamment en terme d'ordre d'apparition des lésions cérébrales(53).

2.4.4.4. Bilan et marqueurs biologiques

Le bilan biologique a pour but d'écarter d'autres causes responsables de la démence comme certaines infections (virus de l'immunodéficience humaine, syphilis, etc...) ou une carence en vitamine B12, entre autres(43).

Dans une maladie de plus en plus répandue, il serait très intéressant d'avoir des marqueurs biologiques qui seraient spécifiques de la maladie. Cela permettrait non seulement d'établir un diagnostic sûr, mais aussi de détecter la maladie à un stade précoce.

Le liquide céphalo-rachidien est le reflet de ce qui se passe dans le cerveau et dans son environnement. Dans le LCR, 80% des protéines qui le composent proviennent du sérum et 20% proviennent des cellules nerveuses. Une recherche d'antigènes dans le LCR pourrait être effectuée, on peut notamment retrouver le peptide A β .

Un marqueur biologique idéal doit avoir les critères suivants :

- reflet de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer,
- validité neuropathologiquement,
- détectant précocement la maladie d'Alzheimer,
- différenciant la maladie d'Alzheimer des autres démences,
- fiable, non invasif, peu onéreux,
- sensibilité non inférieure à 80%,
- spécificité non inférieure à 80%,
- valeur prédictive positive proche de 90%.

Actuellement, seule l'Apo-E est un facteur de risque reconnu de prédisposition à la maladie d'Alzheimer. L'Apo-E correspond à des lipoprotéines légères qui sont moins sécrétées lors d'une maladie d'Alzheimer. Ce manque de lipides entraîne 2 choses :

- une diminution de la réparation membranaire après lésion, en raison du déficit en cholestérol,
- une diminution de la choline acétyl-transférase en raison du déficit en choline.

De plus, une autre hypothèse indique que l'Apo-E favoriserait la déposition en amas insolubles du peptide A β .

Une étude a également essayé de rechercher l'efficacité de 3 marqueurs : la protéine tau phosphorylée, la présence du peptide A β et la protéine tau totale.

Bien que les résultats soient intéressants, la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs n'est pas parfaite. De plus, le peptide A β et la protéine tau totale sont présents dans d'autres types de démence (démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, démence vasculaire).

La recherche de la combinaison de ces 3 marqueurs serait peut-être la démarche obtenant les meilleurs résultats(13).

A l'heure actuelle, l'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques à la maladie d'Alzheimer reste à un stade de recherche, car leur pertinence et les valeurs seuils ne sont pas encore connues. Enfin, même en présence de marqueurs biologiques fiables, la pathologie doit être déterminée dans son ensemble, donc avec les signes cliniques qui sont un élément fondamental du diagnostic.

2.4.4.5. Diagnostic génétique

Le diagnostic génétique est rare, il est seulement réalisé dans certains cas de maladie d'Alzheimer héréditaire. Les critères sont les suivants(54) :

- si le patient appartient à une famille dans laquelle au moins 1 autre membre (frère, sœur, père, mère, oncle, tante) a présenté les premiers signes de la maladie d'Alzheimer avant 65 ans,

- cas particulier où un patient n'a aucun autre cas connu dans la famille, mais dont les premiers signes ont commencé très jeune avant 50 ans.

Le patient se soumet alors à une prise de sang après avoir signé un consentement. Cet examen n'est pas obligatoire et le patient peut le refuser.

2.4.4.6. Post-mortem

Le diagnostic formel de la maladie d'Alzheimer ne peut être obtenu que par autopsie post-mortem du cerveau. Les autres moyens cités précédemment ne permettent que de faire un diagnostic de probabilité(51). Une biopsie cérébrale permet de voir les lésions cérébrales provoquées par la protéine tau et les plaques amyloïdes, dans les régions cérébrales touchées par la maladie(52).

La pratique de la biopsie nécessite l'accord préalable du patient ou de son entourage.

3. Les traitements de la maladie d'Alzheimer²

3.1. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer ne sont pour l'instant que symptomatiques puisqu'il n'existe pas encore de technique ou de médicament permettant de diminuer, voire d'empêcher la neurodégénérescence. Ainsi, la déplétion en acétylcholine est l'une des cibles thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. Le premier médicament commercialisé fut la tacrine (Cognex®), retiré du marché en 2004 du fait de son hépatotoxicité.

La mise en place éventuelle d'un traitement médicamenteux se fait en complément d'une prise en charge psychologique, sociale et environnementale(55).

3.1.1. Mécanisme d'action général

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase augmentent la concentration d'acétylcholine en inhibant l'enzyme qui l'hydrolyse. Ainsi il y a une augmentation d'acétylcholine dans la fente synaptique. Trois molécules sont utilisées : le donépézil, la rivastigmine et la galantamine.

Les trois médicaments sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Ils sont plutôt efficaces dans la ou les premières années après le diagnostic de la maladie.

Cependant, sur le long terme, la neurodégénérescence est telle que le complément d'acétylcholine n'est plus suffisant pour améliorer les symptômes du patient. C'est pourquoi la prescription de ces médicaments est conseillée tant qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient.

Au-delà, il est nécessaire de réévaluer l'efficacité et d'arrêter le traitement si nécessaire.

3.1.2. Règles de prescription

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont des médicaments inscrits sur la liste I des substances vénéneuses.

Ils sont soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme

2 Cours de Chimie thérapeutique du Professeur Jacques Buxeraud, Université de Limoges, 2012



d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gérontologie. Le renouvellement peut être effectué par un médecin généraliste.

Ces médicaments nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement. Le pharmacien doit s'assurer lors de la délivrance que l'entourage du patient ou un professionnel de santé (infirmier) surveillera la prise du médicament (et des autres traitements). Du fait de la pathologie, le patient peut oublier cette prise.

3.1.3. Effets indésirables communs

Les trois molécules utilisées ont des effets indésirables semblables et que l'on peut regrouper ensemble. Les principaux effets indésirables sont :

Systèmes	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Hallucinations
Système nerveux	Syncope, vertiges, convulsions, céphalées
Système cardiaque	Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Hépatites (rare)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, perte de poids
Troubles généraux	Fatigue, asthénie

Tableau 4 : Effets indésirables communs aux anticholinestérasiques

Les effets indésirables digestifs sont fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), voire très fréquents ($\geq 1/10$) et c'est l'une des principales raisons de l'arrêt du traitement par les patients. Pour le donépézil et la rivastigmine, il peut y avoir des effets indésirables à type de rash et prurit, ainsi qu'une incontinence urinaire due à l'excès d'acétylcholine(55).

3.1.4. Le donépézil (Aricept®)

3.1.4.1. Propriétés

C'est un inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase. La molécule ne possédant pas de noyau acridine, contrairement au tacrine, elle possède peu de toxicité hépatique.

3.1.4.2. Dosage et posologie

Le donépézil existe sous forme de comprimés ou de comprimés orodispersibles de 5 ou 10 mg. L'instauration du traitement doit se faire à la dose de 5 mg en une prise unique.

Cette posologie est maintenue au moins 1 mois pour que les concentrations plasmatiques arrivent à un état d'équilibre et pour que les premières réponses cliniques soient évaluées.

Selon l'état clinique du patient et sa tolérance au médicament, la posologie peut être augmentée à 10 mg par jour, en une seule prise.

La posologie n'a pas besoin d'être adaptée chez un patient insuffisant rénal. Chez un patient insuffisant hépatique, il faut cependant rester prudent pour toute augmentation de posologie et surveiller la réponse du patient au médicament.

3.1.4.3. Contre-indications

Une hypersensibilité à la substance active, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients contre-indique l'utilisation du donépézil.(55).

3.1.4.4. Précautions d'emploi

Chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires, notamment une maladie du sinus ou des anomalies de la conduction, le donépézil peut avoir un effet vagotonique sur le rythme cardiaque et ainsi entraîner une bradycardie ou des troubles du rythme.

Chez les patients asthmatiques, il faut être vigilant lors de la prescription du donépézil, qui a un effet bronchoconstricteur.

3.1.4.5. Interactions médicamenteuses

Le donépézil est métabolisé par le cytochrome P450, isoenzyme 3A4 majoritairement, et aussi par l'isoenzyme 2D6.



Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ne recense pas de réelle interaction, il faut cependant être vigilant en cas d'association avec un médicament inducteur ou inhibiteur de ces cytochromes.

Les médicaments à propriétés cholinergiques peuvent théoriquement additionner leurs effets à ceux du donépézil et favoriser la survenue d'effets indésirables.

3.1.4.6. Effets indésirables spécifiques au donépézil

Dans les effets indésirables spécifiques au donépézil, les plus fréquents sont : rhume, agressivité, agitation, insomnies et crampes musculaires.

Au niveau cardiovasculaire, la bradycardie est un effet indésirable peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Les blocs sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire ont rarement été rapportés ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

3.1.5. La galantamine (Reminyl®)

3.1.5.1. Propriétés

La galantamine entraîne une inhibition réversible, compétitive et spécifique de l'acétylcholinestérase, ainsi qu'une modulation allostérique des récepteurs nicotiniques.

3.1.5.2. Dosage et posologie

La galantamine existe sous forme de comprimés (4, 8 et 12 mg), de solution buvable (4 mg/mL) ou de gélules à libération prolongée (8, 16 et 24 mg). La posologie initiale est de 8 mg par jour, en 1 prise par jour pour la forme LP (libération prolongée) et 2 prises par jour pour la forme classique, pendant 1 mois.

En général, la posologie d'entretien est de 16 mg par jour, mais elle peut être augmentée jusqu'à 24 mg par jour, selon la réponse du patient au traitement.

Chez des patients insuffisants rénaux et hépatiques, une adaptation de posologie peut être nécessaire.

La forme comprimé et la solution buvable se prennent en 2 prises par jour, de préférence avant le petit déjeuner et avant le dîner. La forme LP se prend plutôt le matin, pendant le petit-déjeuner. Les gélules ne doivent absolument pas être écrasées ou mâchées, cela va à l'encontre de la libération prolongée de la substance active.



3.1.5.3. Contre-indications

Le médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 mL/min) ou d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de la galantamine est contre-indiquée.

3.1.5.4. Précautions d'emploi

Des réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportées lors d'un traitement par galantamine, Dès l'apparition des premiers signes de rash cutané, le patient doit en informer son médecin et arrêter le traitement.

Chez les patients avec un dysfonctionnement sinusal ou un trouble de la conduction cardiaque supraventriculaire, la galantamine peut provoquer un effet vagotonique, donc une bradycardie. Il faut être vigilant sur l'utilisation de cette molécule chez des patients traités par des médicaments ralentissant la fréquence cardiaque (bêta-bloquants, digoxine, etc...).

La galantamine a également un effet bronchoconstricteur, comme le donépézil(55).

3.1.5.5. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que pour le donépézil.

3.1.5.6. Effets indésirables spécifiques à la galantamine

Les effets indésirables les plus fréquents sont : des tremblements, une somnolence, des paresthésies, une dysgueusie, une hypotension, des épigastralgies, une dyspepsie et une faiblesse musculaire.

Au niveau cardiovasculaire, la bradycardie est un effet indésirable fréquent. Les extrasystoles supraventriculaires, les blocs auriculo-ventriculaires de premier degré et les palpitations sont peu fréquents.



3.1.6. La rivastigmine (Exelon®)

3.1.6.1. Propriétés

La rivastigmine facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel.

Elle serait donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendant de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson.

C'est pour cela que l'Exelon® en forme orale est indiqué dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique(55).

3.1.6.2. Dosage et posologie

La rivastigmine existe sous forme de gélules (1,5, 3, 4, 5 et 6 mg), de solution buvable (2 mg/mL) et de patchs (4,6 mg/24h et 9,5 mg/24h).

Pour les formes orales, la posologie initiale est de 1,5 mg matin et soir. Si cette dose est bien tolérée pendant au moins 2 semaines, la posologie peut être augmentée à 3 mg. Si la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée à 9 mg par jour, puis 12 mg par jour.

A chaque augmentation posologique, un palier de 2 semaines pour évaluer la tolérance doit être respecté. La dose d'entretien est comprise entre 6 à 12 mg par jour, en 2 prises, pendant le repas.

Chez l'insuffisant rénal et hépatique, la rivastigmine doit être utilisée avec précaution, avec éventuellement une adaptation posologique.

Pour la forme patch, la posologie initiale est de 1 patch de 4,6 mg/24h. Au bout d'un mois de traitement, s'il est bien toléré, la posologie est augmentée à 9,5 mg/24h, qui est la dose quotidienne efficace recommandée. Le patient peut passer de la forme patch à la forme orale, il existe des équivalences posologiques, décrites dans le RCP du médicament.

Le patch doit être appliqué une fois par jour, sur une peau propre, sèche et sans pilosité, sur le dos, le haut du bras ou la poitrine, à un endroit où il ne risque pas d'être décollé. L'application sur la cuisse ou l'abdomen est déconseillée car la biodisponibilité s'en trouve diminuée. Le patch ne doit jamais être découpé, et ne doit pas être appliqué sur une peau lésée. En cas de chute d'un patch, il doit être remplacé immédiatement et changé le lendemain, à l'heure habituelle.



3.1.6.3. Contre-indications

La rivastigmine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux dérivés des carbamates.

Le patch est contre-indiqué en cas d'antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact.

3.1.6.4. Précautions d'emploi

La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, surtout chez des patients à risque (insuffisance cardiaque décompensée, utilisation de médicaments allongeant l'intervalle QT, etc...). Elle est également à utiliser avec précaution chez les patients avec une maladie du sinus ou ayant des troubles de la conduction cardiaque.

Ce médicament est à utiliser avec précaution chez les patients asthmatiques.

3.1.6.5. Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas de réelle interaction médicamenteuse mise en évidence avec la rivastigmine. En cas d'association avec des médicaments bradycardisants ou allongeant l'intervalle QT, il faut être vigilant et faire un suivi cardiaque régulier.

3.1.6.6. Effets indésirables principaux

Les effets indésirables sont : l'anxiété, un état confusionnel, des cauchemars, une impatience, des tremblements, une somnolence, une hypertension, des troubles cutanés (érythème, urticaire, dermatite allergique) et une pyrexie.

Au niveau cardiovasculaire, la bradycardie est peu fréquente. Les blocs auriculo-ventriculaires, la fibrillation auriculaire, la tachycardie, la maladie du sinus sont des effets indésirables d'une fréquence indéterminée.

L'angine de poitrine est notifiée seulement pour la forme patch, à une fréquence rare.

3.2. L'antagoniste des récepteurs à la NMDA: la mémantine (Ebixa®)

Il existe une seule molécule avec ce mécanisme d'action, c'est la mémantine, inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Elle est indiquée dans le traitement des maladies d'Alzheimer aux formes modérées à sévères.

La prescription initiale annuelle est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gériatrie. Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste.

Comme pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement afin de s'assurer de la bonne observance du patient.

3.2.1. Propriétés

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant et non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle bloque les effets pathologiques des taux élevés de glutamate dans la synapse, en partie responsable du dysfonctionnement neuronal.

3.2.2. Dosage et posologie

La mémantine existe sous forme de comprimés (10 et 20 mg) et en solution buvable (5 mg/pression). Lors de l'instauration du traitement, la posologie doit être augmentée progressivement sur 4 semaines.

La première semaine, le patient doit prendre 5 mg/jour (la moitié d'un comprimé de 10 mg). La deuxième semaine, le patient doit prendre un comprimé de 10 mg/jour. La troisième semaine, le patient doit prendre 15 mg/jour. La quatrième semaine, le patient passe à 20 mg/jour, ce qui est la dose d'entretien recommandée.

Chez les patients insuffisants rénaux, une adaptation de la posologie est nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine. Chez les patients insuffisants hépatiques, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

La prise doit se faire une fois par jour, à la même heure, pendant ou en dehors des repas. Pour la solution buvable, elle doit être déposée dans une cuillère ou dans un verre d'eau mais ne doit pas être versée directement dans la bouche(55).

3.2.3. Contre-indications

Une seule contre-indication existe, en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.2.4. Précautions d'emploi

Chez les patients épileptiques, la mémantine doit être utilisée avec prudence. Les facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (infection sévère, utilisation de tampon gastrique alcalinisant) doivent être étroitement surveillés car en cas d'urines alcalines, le taux d'élimination de la mémantine est diminué.

3.2.5. Interactions médicamenteuses

L'association de la mémantine aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peut augmenter les effets de ces derniers. Il est de toute façon déconseillé d'associer les deux types de traitement pour la maladie d'Alzheimer car cela n'apporte aucun effet thérapeutique bénéfique supplémentaire pour le patient.

Les molécules chimiquement proches de la mémantine, comme l'amantadine, la kétamine et le dextrométhorphan sont à éviter avec la mémantine en raison du risque d'augmentation des effets indésirables et de psychose pharmacotoxique.

La mémantine peut réduire les taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide.

3.2.6. Effets indésirables principaux

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la somnolence, les sensations vertigineuses, les troubles de l'équilibre, l'hypertension, la dyspnée, la constipation, l'élévation des enzymes hépatiques et les céphalées.

Le seul effet indésirable cardiaque rapporté est l'insuffisance cardiaque (peu fréquent).

3.3. Recherche et traitements en cours de développement

Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer et ayant une autorisation de mise sur le marché à l'heure actuelle, restent peu efficaces. Au début de la maladie, ils permettent d'améliorer les symptômes cognitifs mais cet effet perdure peu de temps.

De plus, ces médicaments visent à soulager les symptômes et non à traiter les causes de la pathologie.

Depuis plusieurs années déjà, ce sont des traitements curatifs qui sont recherchés avec des molécules agissant sur l'agrégation du peptide A β , sur l'hyperphosphorylation de la protéine tau et son agrégation en fibres.

Le professeur Wischik travaille depuis plus de 25 ans sur la protéine tau et les moyens d'empêcher son agrégation en fibres. Avec son équipe, il a mis en évidence une molécule, le chlorure de méthylthionium (MTC) ou bleu de méthylène, qui inhibe l'agrégation de la protéine tau. Après avoir fait des tests sur les animaux, cette molécule a été utilisée sur des malades atteints d'une maladie d'Alzheimer, de stade léger à modéré, dans des essais cliniques de phase 2.

Devant les résultats encourageants, l'équipe a voulu améliorer la biodisponibilité et la tolérance et a synthétisé le leuco-méthylthionium (LMTX), plus efficace que le MTC. Des essais cliniques de phase 2 et 3 ont déjà été effectués, mais le laboratoire TauRx attend tous les résultats avant de procéder à une éventuelle demande de mise sur le marché.

Pour le moment, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les précautions d'emploi ne sont pas précisés sur le site du laboratoire(56).

Des chercheurs du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) ont découvert le donécopride. Ce principe actif a plusieurs cibles :

- l'acétylcholinestérase, en ayant le même mode de fonctionnement que les anticholinestérasiques,
- le récepteur 5-HT₄ de la sérotonine qui, activé, diminue la production du peptide A β . A la place il favorise la production de sAPP, qui est le peptide neuroprotecteur.

Chez la souris et *in vitro*, le donécopride s'est montré efficace sur la cognition. Une telle molécule, associant 2 actions, permettrait de diminuer le risque d'interactions et le nombre de médicaments à prendre.



Il reste néanmoins de nombreux essais cliniques à réaliser pour s'assurer d'une bonne tolérance et d'une efficacité chez l'homme(57).

L'epothilone D (EpoD) est une molécule qui cible la protéine tau et diminue l'agrégation de ces fibres. Sur des modèles animaux atteints de la maladie d'Alzheimer, la molécule a eu un effet bénéfique. Des essais cliniques chez l'homme sont nécessaires pour confirmer cette action(58).

Le gantenerumab est un anticorps IgG1 (immunoglobuline G1) qui se lie au peptide A β . Il dégrade ainsi les plaques amyloïdes en activant les phagocytes et en utilisant la microglie. Il neutralise la forme du peptide A β -42. La molécule est utilisée actuellement dans des essais cliniques de phase 2 et de phase 3. La recherche de la dose efficace semble complexe avec cette molécule(59).

Ce ne sont que quelques molécules parmi les dizaines et les dizaines de molécules qui sont étudiées afin de trouver celles qui seront les plus efficaces dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. D'autres anticorps, des protéines kinases ou des enzymes sont également des molécules potentiellement intéressantes dans le traitement de cette pathologie.

Malgré ces nouveautés prometteuses, il reste encore beaucoup de chemin à parcourir avant d'avoir une thérapie curative efficace. Les traitements ciblés sont très intéressants, mais leur cible est tellement spécifique que cela ne suffit pas toujours à obtenir des résultats sur la pathologie dans sa globalité.

En plus de la difficulté à trouver des molécules actives et efficaces, il faut également obtenir un médicament stable, bien toléré, avec le moins d'effets indésirables possible. Tous ces points mis bout à bout font qu'il est très difficile et très long de réussir à trouver une thérapeutique efficace et sûre.

Il reste encore beaucoup de progrès à faire et encore beaucoup d'essais et de recherche pour réussir à enfin obtenir des molécules empêchant la neurodégénérescence.



Partie 2 : Dernières données sur les effets indésirables cardiovasculaires des anticholinestérasiques

4. Revue de la littérature sur les effets indésirables cardiovasculaires

Les effets indésirables très fréquents des anticholinestérasiques (gastro-intestinaux et neuropsychiatriques) sont bien connus et rapportés dans de nombreuses études.

Suite à une étude publiée en 2015 par le professeur Marie-Laure Laroche et le professeur Edeltraut Kröger, il a été mis en évidence une incidence assez importante des effets cardiovasculaires par rapport aux autres types d'effets indésirables.

A la vue de ces résultats, le centre de pharmacovigilance de Limoges et le centre de recherche du CHU de Québec ont décidé d'enquêter plus précisément sur la survenue de troubles cardiovasculaires, chez les patients traités par anticholinestérasiques.

Les patients traités dans la maladie d'Alzheimer sont des personnes âgées, qui pour la plupart ont des antécédents et des pathologies qui peuvent être lourdes, surtout au niveau cardiovasculaire. La prescription d'un anticholinestérasique doit prendre en compte les autres traitements et le risque d'interaction du médicament avec les pathologies du patient.

L'acétylcholine interagissant de manière importante sur le système cardiovasculaire, il est nécessaire de définir quels sont les risques ou les avantages des anticholinestérasiques chez cette population de patients.

Afin de déterminer quel est ce risque induit par la prise d'anticholinestérasiques, il est indispensable de faire une revue de la littérature.

Il est apparu que ces études sont assez partagées, certaines alertent sur le risque de troubles cardiovasculaires et, au contraire, d'autres études semblent mettre en avant un effet cardioprotecteur.

4.1. Quelques notions sur les principales pathologies cardiaques évoquées dans la bibliographie

Il est tout d'abord important de faire le point sur quelques notions sur le système cardiovasculaire (**Annexe 20(60)**).

La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont deux données essentielles. Dans les articles, la bradycardie et l'hypotension orthostatique sont fréquemment recherchées.

La bradycardie correspond à une fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm).

L'hypotension orthostatique est une diminution de la pression systolique ≥ 20 mmHg et de la pression diastolique ≥ 10 mmHg, dans les 3 minutes où le patient passe de la position assise à debout. L'hypotension orthostatique est plus fréquente chez les personnes âgées car les réflexes compensatoires de la pression artérielle sont moins efficaces.

L'hypotension orthostatique peut provoquer des vertiges, voire des chutes, ce qui est un facteur de risque non négligeable chez une population âgée, qui est plus fragile.

La syncope est une perte de connaissance totale, transitoire, secondaire à une hypoperfusion cérébrale, de durée brève, spontanément résolutive avec retour à un état de conscience normal.

Dans la plupart des cas, la syncope est d'origine vagale, qui est due à une stimulation excessive du système vagal et une inhibition du système sympathique. Le plus souvent, cela est dû à un stress émotionnel ou orthostatique. Cette syncope est spontanément résolutive et sans suivi particulier.

L'hypotension orthostatique peut être responsable d'une syncope.

La syncope cardiovasculaire peut être liée à un trouble rythmique du cœur (bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie supra-ventriculaire, torsades de pointes, etc...) ou à une cause structurelle (embolie pulmonaire, sténose de l'aorte, etc...). Dans ce cas, il est très important de faire le bon diagnostic et de traiter le problème sous-jacent.

Quel que soit le type de syncope, la perte de conscience peut entraîner une chute du patient avec un risque plus important de fractures chez les personnes âgées.

Avec l'électrocardiogramme (ECG), de nombreux troubles de la conduction cardiaque peuvent être mis en évidence. Trois types de troubles sont particulièrement recherchés dans les études : l'allongement de l'intervalle QT ou QTc, les torsades de pointes, les blocs auriculo-ventriculaires et le bloc de branche.

L'intervalle QT est le temps qui sépare le début de la dépolarisation du myocarde ventriculaire de la fin de la repolarisation (**Annexe 21(61)**). Il définit la systole électrique du ventricule. L'allongement de l'intervalle QT est un signe précurseur de survenue d'arythmie ventriculaire, qui peut être potentiellement fatal.

Parfois, on utilise l'intervalle QTc qui est l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque. Son calcul permet de comparer la valeur du QTc du patient à une valeur plus ancienne de son QTc, ou de le comparer par rapport à ceux d'un groupe d'individus. Grâce au QTc, des valeurs normales du QT ont pu être définies.

On parle de syndrome du QT long lorsque le QTc est ≥ 450 ms chez l'homme et ≥ 470 ms chez la femme.

L'allongement du QT peut être induit par la prise de certaines classes de médicaments, comme les psychotropes, par exemple.

Une des conséquences possibles de l'allongement du QT est la survenue de torsades de pointes (**Annexe 22(62)**). C'est une tachycardie ventriculaire polymorphe, qui peut se transformer en fibrillation ventriculaire pouvant être fatale. Elle est favorisée par la bradycardie, l'hypokaliémie et certains médicaments.

Le bloc auriculo-ventriculaire est un trouble de la conduction entre les oreillettes et les ventricules (**Annexe 23(63)**). Il existe 3 degrés de bloc auriculo-ventriculaire, selon la fréquence de contraction de l'oreillette. Le choix du traitement dépend de la sévérité du bloc, mais parfois la pose d'un pacemaker est nécessaire.

Le bloc de branche est un trouble de la conduction intraventriculaire dans une des branches du faisceau de His (**Annexe 24(64)** et **25(63)**). Le blocage peut être complet ou non et survient le plus souvent du côté droit (parfois à gauche ou des 2 côtés). Cela entraîne un risque de mortalité accru au niveau cardiaque(63).

4.2. Études mettant en avant un risque sur le système cardiovasculaire

L'étude à l'origine de cette thèse a donc été réalisée par le centre de pharmacovigilance de Limoges, en association avec le centre de recherche du CHU de Québec. Ils ont mené une étude sur les effets indésirables rapportés avec les anticholinestérasiques, dans la base de données de pharmacovigilance internationale (Vigilyze). Parallèlement à cela, une autre étude sur le degré de gravité de ces effets indésirables a été réalisée.

Cette étude s'est faite sur les données de pharmacovigilance de 1998 à 2013. 18955 cas ont été déclarés incluant 43753 effets indésirables rapportés. Les prescriptions concernaient pour 41,4 % le donépézil, 41,4 % la rivastigmine et 17,2 % la galantamine.

Des pics de signalisations d'effets indésirables sont observés après commercialisation de chacun des médicaments et en 2008 après la commercialisation des patchs de rivastigmine.

Les effets indésirables les plus rapportés sont :

- 31,4 % neuropsychiatriques,
- 15,9 % gastro-intestinaux,
- 14,3 % psychiatriques,
- 11,9 % troubles généraux,
- 11,7 % cardiovasculaires.

La deuxième recherche a été effectuée sur la gravité de ces effets indésirables de 2006 à 2013, car c'est seulement à partir de ces dates que les cas étaient assez détaillés pour pouvoir en tirer des conclusions.

23874 cas ont été rapportés dont 71,2 % sont sérieux. Un cas est considéré comme sérieux s'il entraîne :

- le décès du patient,
- une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- une incapacité ou une invalidité permanente,
- la mise en jeu du pronostic vital,
- une anomalie ou malformation congénitale,
- toute autre situation médicale grave.

Dans cette étude, il y a plus de cas sérieux pour la rivastigmine, puis vient le donépézil et enfin la galantamine. Les effets indésirables notifiés sont à peu près équivalents entre les 3 molécules, sauf les troubles cutanés sévères qui sont surtout rapportés pour la rivastigmine (458 cas contre 132 pour le donépézil et 43 pour la galantamine).

Parmi ces cas, 31,1 % sont neuropsychiatriques, 15,2 % gastro-intestinaux, 14 % des troubles généraux et 10,5 % cardiovasculaires.

En tout 12,1 % de ces effets cardiovasculaires étaient sérieux.

Le nombre important d'effets indésirables sérieux est en partie dû à la population âgée, qui est souvent polyopathologique et polymédicamentée. Les troubles cutanés causés par la rivastigmine ont déjà fait l'objet d'alertes de pharmacovigilance devant leur fréquence relativement importante. Les effets indésirables neuropsychiatriques et gastro-intestinaux restent très rapportés.

Toutefois, les effets neuropsychiatriques sont particulièrement fréquents chez des sujets âgés, avec en plus un risque non négligeable d'interaction avec leurs autres traitements.

Les effets indésirables cardiovasculaires sont les 4^{èmes} effets les plus rapportés, et les 3^{èmes} effets indésirables sérieux rapportés. Ces chiffres sont importants et effectivement quelque peu surprenants.

D'après les auteurs, ces effets sont peut-être sous-estimés et sous-rapportés. Malgré les nombreuses études citées, les données restent encore incertaines, surtout chez des patients à risque cardiaque ou à traitement cardiaque.

La revue de la littérature met en évidence de nombreuses études démontrant un risque cardiovasculaire lors de la prise d'anticholinestérasiques, qu'il est important de détailler.

4.2.1. Études de cas sur les anticholinestérasiques

Les études de cas sont des articles relatant la survenue d'un ou plusieurs effets indésirables pour un patient dans des circonstances détaillées. Ces articles permettent de décrire des effets indésirables peu fréquents ou rares survenant avec certains traitements et permettent de faire le lien entre la survenue de l'effet et le médicament mis en cause. Ce sont des articles précieux car le fait d'étudier précisément un cas permet de mieux faire le lien effet indésirable-médicament, que dans des grands groupes de patients, lors d'études plus larges.

C'est par ce biais que l'alerte sur certains effets indésirables peut être lancée, ce qui permet ensuite de réaliser des études sur des populations plus larges, et donc d'obtenir des résultats sur la population à grande échelle.

Dans le cadre de cette thèse, seules les études de cas relatives à la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires ont été retenues.

4.2.1.1. Bradycardie

Quatre études de cas ont mentionné la survenue de bradycardie.

Le 1^{er} cas de Rosenbloom et *al.* concerne un homme de 72 ans sans antécédents cardiaques, traité au long cours par un inhibiteur de la sérotonine pour une dépression. Il est hospitalisé suite à une hypotension orthostatique alors que le dosage du donépézil a été récemment augmenté à 10 mg/jour. Le patient ressort avec une diminution du dosage à 5 mg/jour.

Huit mois plus tard, le patient est à nouveau hospitalisé pour palpitations, rythme cardiaque irrégulier avec une bradycardie à 56 bpm. Un épisode de bloc auriculo-ventriculaire survient également lors de l'hospitalisation. Les médecins font le choix d'arrêter le donépézil, celui-ci étant le seul médicament pouvant interagir au niveau cardiaque.

Un mois plus tard, le donépézil est repris à 5 mg/jour puis augmenté à 7,5 mg/jour. A nouveau, le rythme cardiaque devient irrégulier avec des pauses cardiaques et une bradycardie à 43-46 bpm. Le donépézil est alors diminué à 5 mg/jour sans récurrence de la bradyarythmie.

Il faut néanmoins préciser que le patient est atteint d'une démence à corps de Lewy et non de la maladie d'Alzheimer. Les patients ayant ce type de démence sont plus à risque cardiaque(65).

Le 2^{ème} cas de Jones et *al.* présente une bradycardie intra-opératoire survenue chez une patiente de 69 ans sans antécédent cardiaque mais traitée par deux anticholinestérasiques. La patiente est traitée par rivastigmine depuis 6 mois et par galantamine deux semaines avant l'opération, car la fonction cognitive de la patiente en était améliorée. A l'ECG pré-opératoire, la fréquence cardiaque était de 55 bpm. Le jour de l'opération, la fréquence cardiaque est de 58 bpm et la pression artérielle de 130/70 mmHg.

Lors de l'anesthésie, la fréquence cardiaque chute brutalement à 35 bpm puis remonte spontanément à 45 bpm jusqu'à la fin de l'opération. Les auteurs précisent que lors de l'anesthésie, le propofol et le fentanyl ont été utilisés. Ces 2 molécules diminuent l'activité sympathique et donc les anticholinestérasiques ont pu potentialiser l'effet du parasymphatique qui entraîne une bradycardie cardiaque(66).

Ce cas illustre le non intérêt d'associer deux anticholinestérasiques ensemble. En effet, ce cas date de 2003, seulement 6 ans après le début de mise sur le marché de la rivastigmine et du donépézil.



Il est aujourd'hui bien connu qu'il n'y a aucun intérêt thérapeutique à associer deux anticholinestérasiques car, le plus souvent, il n'y a pas d'augmentation de l'amélioration de la cognition mais au contraire un risque accru de survenue d'effets indésirables, surtout gastro-intestinaux.

Le 3^{ème} cas de Suleyman et *al.* concerne un patient de 82 ans sans antécédents, à part la prise de donépézil depuis 1 mois, à 10 mg/jour. On peut déjà noter que l'initiation du traitement n'a pas respecté le palier de 1 mois à un dosage de 5 mg/jour avant de passer au dosage de 10 mg/jour.

Le patient est admis pour vertiges et syncope. Sa pression artérielle est de 100/60 mmHg, sa fréquence cardiaque à 35 bpm. L'ECG montre un bloc auriculo-ventriculaire complet, le reste du bilan est normal. Un pacemaker temporaire est posé, aucun trouble cardiaque ne survient(67).

Dans ce cas, le suivi post-hospitalisation n'est pas précisé, on ne sait pas quand le pacemaker a été enlevé, ni quel est l'état du patient à long terme. Toutefois, cet article met en lumière la nécessité de ne pas prescrire un dosage élevé à l'initiation du traitement car il peut survenir des effets indésirables graves.

Le 4^{ème} cas, de Tanaka et *al.* concerne 2 patients. Un homme de 90 ans sans antécédents cardiaques, traité depuis plusieurs années par donépézil 5 mg/jour et augmenté à 10 mg/jour avant son hospitalisation pour bradycardie à 36 bpm avec une pression artérielle de 158/49 mmHg.

A l'ECG, un bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} degré, un bloc de branche droit et l'allongement du QT à 514 msec sont observés. Après traitement par un bêta-stimulant et l'arrêt du donépézil, le patient ne présente plus de problème cardiaque et le QT est descendu à 450-456 msec. Deux mois après l'arrêt du donépézil, il n'y a pas de récurrence.

La 2^{ème} patiente est une femme de 87 ans avec des antécédents cardiaques (hypertension artérielle, fibrillation auriculaire chronique) et traitée par amlodipine, spironolactone, warfarine et donépézil 5 mg/jour. Elle est hospitalisée pour une bradycardie à 40 bpm et fibrillation auriculaire. A l'ECG, le QT est allongé à 570 msec. Elle est traitée par cilostazole (vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire(68)).

Un mois plus tard, elle est hospitalisée pour une syncope ayant entraîné une chute. Elle est toujours en bradycardie à 40 bpm, une pression artérielle à 115/63 mmHg, un QT à 720 msec et une fibrillation auriculaire. Durant l'hospitalisation, elle fait un épisode de fibrillation ventriculaire avec torsades de pointes. Après arrêt du donépézil, la fréquence cardiaque remonte à 55 bpm et le QT descend à 490 msec(69). Le suivi de cette patiente reste néanmoins inconnu au long terme.

4.2.1.2. Allongement de l'intervalle QT ou QTc

Cinq autres études de cas ont rapporté des épisodes d'allongement de l'intervalle QT ou QTc.

Le cas de Nelson et *al.* s'intéresse à un patient de 47 ans, schizophrène, diabétique, hypertendu et avec une hyperlipidémie. Il a de nombreux traitements au long cours (quétiapine, simvastatine, insuline, lithium, aripiprazole, etc...). Avant le début du traitement par galantamine, sa fréquence cardiaque est de 71 bpm avec un QTc de 417 msec. Étant suivi régulièrement au niveau cardiaque, ses ECG rapportent un QTc compris entre 420-443 msec en moyenne. Il débute la galantamine à 4 mg deux fois par jour. Au bout de 2 mois, il prend 6 mg deux fois par jour de galantamine. A son examen de contrôle, le QTc est à 518 msec avec une fréquence cardiaque de 70 bpm.

Tout le reste du bilan clinique et biologique (notamment la lithémie, la natrémie et la kaliémie) est normal. Après arrêt de la galantamine, le QTC redescend progressivement jusqu'à 414 msec, deux semaines après(70).

Takaya et *al.* présentent une patiente de 83 ans traitée depuis au moins 2 ans par donépézil 5 mg/jour. Elle a des antécédents d'hypertension, de diabète, de fibrillation auriculaire et d'infarctus 10 ans avant les faits. Elle est admise pour diarrhée, vomissements et un épisode de syncope. A son entrée, la tension est de 148/63 mmHg et la fréquence cardiaque à 54 bpm.

L'intervalle QT est à 645 msec et son potassium est bas à 3,3 mEq/L (valeurs normales : 3,5-5 mEq/L). Tous ses traitements sont arrêtés et une supplémentation en potassium est débutée. Elle fait par la suite un épisode de torsades de pointes puis, quelques heures plus tard, elle convulse et fait une syncope. A l'ECG, une fibrillation auriculaire est retrouvée. A sa sortie, le donépézil est définitivement arrêté et le QTc redescendu à 485 msec.

Les auteurs suspectent l'effet du donépézil, car sa demi-vie est en moyenne de 50 à 70h et malgré l'arrêt du traitement, la molécule était toujours présente dans l'organisme de la patiente(71). La réaction de la patiente s'explique aussi par ses lourds antécédents cardiaques qui la rendent plus fragile aux médicaments et aux dérèglements électrolytiques.

Fisher et *al.* rapportent également un épisode d'allongement du QT chez un patient de 85 ans. Trois mois avant cet épisode, le patient fait une syncope avec une tension à 100/80 mmHg et une bradycardie à 59 bpm. Le médecin généraliste prend la décision d'arrêter la galantamine devant l'absence d'étiologies.

Elle sera reprise 3 semaines avant l'hospitalisation rapportée dans l'article, à 8 mg LP par jour. Le patient a des antécédents cardiaques (hypertension, maladie des coronaires, hypercholestérolémie, etc...). Il est traité au long cours par irbésartan, clopidogrel et simvastatine, notamment. Lors de son hospitalisation pour chute avec perte de connaissance, il présente une tension de 84/46 mmHg, une fréquence cardiaque à 79 bpm.

A l'ECG, le QTc est augmenté à 503 msec, avec arythmie cardiaque. Le reste de son bilan est normal. La galantamine et l'irbésartan sont arrêtés. Le QTc descend alors à 443 msec.

Trois semaines après, l'ECG est normal avec une fréquence cardiaque à 76 bpm. Six mois après, le patient n'a fait aucune rechute avec un bilan normal.

Les auteurs précisent que la galantamine est l'anticholinestérasique qui cause le plus fréquemment des arythmies(72).

Walsh et *al.* présentent le cas d'un homme de 78 ans, traité au long cours par citalopram, furosémide, diltiazem, ranitidine et aspirine. Il a un antécédent d'infarctus 6 ans avant cette hospitalisation. Un ECG pré-traitement par rivastigmine montre un QT à 382 msec et un QTc à 397 msec.

Sept jours après le début de la rivastigmine, le patient présente à l'ECG un QT à 476 msec et un QTc à 477 msec. Le traitement est arrêté et le QTc redescend à 399 msec. Deux mois plus tard, le patient ne fait pas de rechute(73).

Kitt et *al.* rapportent le cas d'une femme de 80 ans hospitalisée pour anorexie et diarrhée depuis 2 jours. La patiente a des antécédents de démence mixte vasculaire et Alzheimer, de fibrillation auriculaire traitée par la pose d'un pacemaker et d'hypertension.

Elle est traitée par bumétanide, lansoprazole, périndopril, atorvastatine, diltiazem et fluoxétine. Deux semaines avant son hospitalisation, le donépézil a été augmenté de 5 à 10 mg/jour.

A l'examen clinique, la tension est de 148/82 mmHg et la fréquence cardiaque de 85 bpm avec fibrillation auriculaire, mais pas de signe d'insuffisance cardiaque. A l'ECG, un allongement de l'intervalle QTc est remarqué à 490 ms. Le bilan biologique est normal.

Dans un premier temps, le dosage du donépézil est diminué à 5 mg/jour. 24h après son admission, des torsades de pointes apparaissent à l'ECG, nécessitant une réanimation cardio-pulmonaire. Après une défibrillation, la patiente récupère rapidement. Après cet arrêt, les valeurs biologiques sont toujours dans la normale, mais le QTc reste allongé à 550 ms.

Le donépézil est arrêté. Le QTc diminue progressivement jusqu'à la sortie de la patiente (430 ms)(74).

4.2.1.3. Autres effets indésirables cardiaques

Enfin, pour terminer ces études de cas, il reste 3 articles à développer qui ont relevé des effets indésirables cardiovasculaires variés.

Une étude de Hsu et *al.* détaille la survenue d'un flutter auriculaire chez une patiente de 66 ans, diabétique de type 2, sans antécédents cardiaques. La rivastigmine est débutée à la dose de 1,5 mg 2 fois par jour.

Onze jours après, son rythme cardiaque devient rapide et irrégulier et l'ECG montre un flutter auriculaire avec une fréquence cardiaque à 160-170 bpm. Le flutter est une tachycardie atriale en rapport avec l'activation incessante de l'oreillette(63). Après échec du traitement par anti-arythmiques, une ablation par cathéter est réalisée avec succès, la patiente retrouvant un rythme cardiaque normal.

Après arrêt de la rivastigmine, aucun autre épisode ne réapparaît (jusqu'à 4 ans après)(75).

Bordier et *al.* ont publié une étude en 2003 sur 3 patients traités par anticholinestérasique et faisant une syncope.

Le 1^{er} patient, un homme de 80 ans, est traité depuis 1 an par donépézil 5 mg/jour. Depuis le début de ce traitement, l'homme se plaint de vertiges. Il est hospitalisé après 2 syncopes dans la même journée. Le reste de son traitement est inchangé depuis 10 ans (lisinopril, nicardipine, propafénone, timolol). Sa fréquence cardiaque est de 56 bpm et une pression artérielle de 154/85 mmHg. Aucune étiologie n'est retrouvée et il sort sans changement de traitement et refait une syncope une semaine plus tard.



Les médecins décident de l'implantation d'un pacemaker. Après 23 mois, le patient ne fait pas de rechute, y compris avec l'augmentation de son donépézil à 10 mg/jour.

Le 2^{ème} cas est un patient de 83 ans, faisant une syncope 2 semaines après le début du donépézil à 5 mg/jour. Il est traité au long cours par trimétazidine et dompéridone. Sa pression artérielle est de 159/86 mmHg et il a une fréquence cardiaque de 60 bpm. A l'ECG, un bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} degré, puis un bloc complet nécessitant un massage cardiopulmonaire sont observés. Un pacemaker est implanté, sans récurrence, même avec augmentation du donépézil.

Le 3^{ème} cas, est une femme de 87 ans traitée par propranolol, clomipramine, oxazépam et dompéridone. Elle est hospitalisée pour syncope, 19 jours après le début du donépézil à 5 mg/jour. Sa pression artérielle est de 125/77 mmHg. Lors de son examen clinique, le massage carotidien entraîne une perte de conscience et des convulsions ce qui indique une syncope vagale réflexe(63). La pose d'un pacemaker est réalisée sans rechute, malgré l'augmentation du donépézil à 10 mg/jour(76).

La prise récente de l'anticholinestérasique suivie d'un épisode de syncope chez des patients n'ayant pas changé de traitement récemment, semble imputable à l'anticholinestérasique. Les médecins et auteurs de l'article ont fait le choix d'implanter des pacemakers pour ne pas discontinuer le traitement pour la maladie d'Alzheimer, ce qui était pour eux une perte de chance pour le patient. Il est important de noter qu'à l'époque de l'article, la mémantine, mise sous le marché sous le nom d'Ebixa®, n'était pas encore sortie.

En effet, les cas relatés dans l'article datent probablement de 2001 ou 2002 et Ebixa® a été commercialisé en mai 2002. Aujourd'hui, un changement de traitement serait envisageable, car la pose d'un pacemaker n'est pas un acte médical banal, surtout chez des personnes âgées et fragiles. De plus, il y a aujourd'hui un recul sur l'efficacité de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

La dernière étude de cas a été rédigée par Shahani qui rapporte un syndrome du sinus malade associé au donépézil. Ce syndrome est une dysfonction du nœud sino-auriculaire qui peut entraîner une bradycardie, des pauses cardiaques, une tachycardie, etc...(63)



Le patient de 72 ans est traité au long cours par lisinopril et metformine. Il n'a pas d'antécédents cardiaques. Deux semaines avant son hospitalisation, le donépézil est augmenté à 10 mg/jour. Il fait 2 épisodes de syncope, suivis d'une bradycardie prolongée à 30 bpm avec pause sinusale et fibrillation auriculaire. Le donépézil est arrêté et aucun problème d'arythmie ne réapparaît(77).

4.2.2. Étude de l'effet des anticholinestérasiques sur la mortalité

Suh et *al.* ont réalisé une étude afin de voir si la survie des patients atteints d'Alzheimer, traités par anticholinestérasiques était supérieure à celle des patients atteints et non traités.

L'étude a été réalisée de 1999 à 2004, chez des patients de plus de 60 ans, uniquement atteints de la maladie d'Alzheimer. En tout 3813 patients ont été sélectionnés. 1263 étaient traités par un des 3 anticholinestérasiques existant, 544 étaient non traités et 2006 faisaient partie du groupe contrôle sans trouble cognitif et sans traitement.

Les comorbidités et co-traitements ont été pris en compte. Le groupe traité par anticholinestérasique avait plus de patients hypertendus que les 2 autres groupes.

Les résultats montrent que le groupe sans trouble cognitif a une durée de vie supérieure aux 2 autres groupes. Le groupe traité par anticholinestérasique a un taux de mortalité de 13,1 % et celui non traité de 15,4 %. Toutefois, ce résultat n'est statistiquement pas significatif, donc le taux de survie est équivalent, que les patients soient ou non traités par anticholinestérasique. De plus, les auteurs ont noté que les anticholinestérasiques étaient plus souvent prescrits chez des patients ayant moins de comorbidités. L'article datant de 2011 montre que les prescripteurs ont pris conscience du potentiel d'effets indésirables et d'interactions de cette classe de médicaments. Les anticholinestérasiques ne doivent donc pas être prescrits pour augmenter la durée de vie des patients, mais uniquement pour traiter les symptômes des troubles cognitifs(78).

Cette étude prend en compte un nombre de patients important et sur une durée relativement longue. Néanmoins, les causes du décès des patients ne sont pas abordées, et auraient peut-être pu apporter des précisions.

4.2.3. Études sur la survenue de bradycardie sous anticholinestérasique

De 2003 à 2008, Park-Wyllie et *al.* ont étudié le nombre d'hospitalisations pour bradycardie chez des patients traités par anticholinestérasique, comparé à des patients non traités. 1009 patients ont été sélectionnés, dont 848 traités pendant au moins 9 mois par anticholinestérasique. Tous les anticholinestérasiques ont été inclus dans l'étude, mais le donépézil était le traitement le plus prescrit. 17 patients ont eu une implantation de pacemaker.

L'étude montre que 3 catégories de patients ont significativement été plus hospitalisées pour bradycardie :

- les patients ayant débuté l'anticholinestérasique récemment,
- les patients ayant des antécédents cardiaques et traités par anticholinestérasiques,
- les patients ayant en plus de l'anticholinestérasique des médicaments à action chronotrope négative.

Cette étude semble donc démontrer qu'il y a effectivement plus de risques de bradycardie chez des patients à pathologie cardiaque. Il y a 1,5 à 2 fois plus de risques de survenue de bradycardie chez les patients traités.

Dans la plupart des cas, l'anticholinestérasique a été continué, ce qui d'après les auteurs, est lié à la méconnaissance de cet effet indésirable par les prescripteurs.

Toutefois, l'étude ne développe pas les dosages utilisés chez les patients hospitalisés pour bradycardie. Et il est également important de préciser que les patients inclus dans l'étude sont atteints de la maladie d'Alzheimer mais aussi d'autres démences(79).

Une autre étude à grande échelle, de 1999 à 2007, a été publiée par Hernandez et *al.*, afin de déterminer l'incidence de la bradycardie chez les patients traités par anticholinestérasiques. 11328 patients ont été inclus, dont 28 % (3198) traités et 72 % (8130) non traités. 2888 prenaient du donépézil, 324 de la galantamine et 218 de la rivastigmine (plusieurs patients prenaient plusieurs anticholinestérasiques). Les patients ayant un pacemaker, une bradycardie pré-existante et faisant de la syncope sinusale ont été exclus.

Cette étude montre que les patients traités ont moins d'antécédents cardiaques et de comorbidités que les patients non traités.

L'étude a utilisé plusieurs codes de bradycardie pour déterminer la fréquence entre les patients traités ou non traités. Quel que soit le code utilisé, le taux de bradycardie est toujours supérieur dans le groupe traité que dans le groupe non traité.



Les patients ayant des médicaments chronotropes négatifs, ou ayant des antécédents cardiaques ou d'autres démences, sont plus à risque de diminution de leur fréquence cardiaque. Globalement, la fréquence cardiaque diminue environ de 1,4 bpm après initiation du traitement et peut descendre plus bas si le sujet y est sensible.

Toutefois, les auteurs notent que le risque de décès est plus bas chez les patients en bradycardie, alors que le risque de syncope ou de pose de pacemaker est plus élevé.

Enfin, plus les doses d'anticholinestérasiques utilisées sont élevées et plus le risque de bradycardie est élevé (il est 2 fois plus élevé si la prise de donépézil est de 15-20 mg/jour)(80).

Cette étude met encore une fois en avant le risque apparemment supérieur de troubles cardiaques chez les patients à traitements et comorbidités cardiaques.

4.2.4. Étude sur la survenue de syncope sous anticholinestérasique

Une seule étude a été publiée concernant la survenue de syncope chez les patients traités par anticholinestérasiques. En plus de la syncope, Gill et *al.* ont recherché aussi les conséquences de la syncope, c'est-à-dire la bradycardie, la pose d'un pacemaker et la fracture de la hanche.

18702 patients traités ont participé à l'étude et 61499 étaient les patients contrôles. Les résultats sont les suivants :

- 31,5 événements pour 1000 personnes-année chez les patients traités, contre 18,6 chez les patients non traités,
- 6,9 contre 4,4 événements pour 1000 personnes-année pour la bradycardie,
- 4,7 contre 3,3 événements pour 1000 personnes-année pour l'implantation d'un pacemaker,
- 22,4 contre 19,8 événements pour 1000 personnes-année pour les fractures de la hanche.

Il semble donc que les patients traités par anticholinestérasiques sont plus à risque de syncope et autres événements liés, que les patients non traités. Les auteurs précisent que la bradycardie est moins souvent rapportée que la syncope, car elle peut être à l'origine de la syncope mais résolue lors de l'hospitalisation(81). L'étude ne développe ni les co-traitements, ni les comorbidités.

La syncope peut également être liée à d'autres mécanismes, surtout chez une population âgée.

4.2.5. Études synthétisant les données sur les anticholinestérasiques

Plusieurs études ont été réalisées afin de faire le point sur les dernières données sur les anticholinestérasiques. Ces études se font via Medline (ou PubMed) qui permettent d'accéder à de nombreux articles. Dans ces études, certains articles ont déjà été expliqués précédemment, nous allons donc résumer brièvement les données supplémentaires que nous apportent certains articles.

L'étude de Kim et *al.* a fait le point sur le risque de chute et de syncope. D'après 40 études sur les anticholinestérasiques, les patients prenant ce traitement ont plus de risques d'avoir une syncope (le risque relatif est supérieur à 1, ce qui montre un plus grand risque de syncope). Par contre, il n'y a pas plus de risques de fracture et de chute.

Notons que la mémantine semble diminuer le risque de fracture et les autres effets indésirables ne surviennent pas(82).

Clodomiro et *al.* ont évalué les bénéfices/risques des anticholinestérasiques d'après des études allant de 1998 à 2012. Les effets indésirables gastro-intestinaux restent les plus fréquents (nausées, vomissements, diarrhées), avec la fatigue, les vertiges et les céphalées.

Les nausées sont une cause très fréquente d'arrêt du traitement.

Les anticholinestérasiques sont à éviter chez les patients cardiaques (bloc auriculo-ventriculaire, infarctus, angor instable, insuffisance cardiaque congestive, etc...). De plus, même chez des patients sans antécédents cardiaques, il y a plus de risque d'hyper ou hypotension, de fibrillation auriculaire et de bradycardie. Plus les doses d'anticholinestérasiques sont élevées et plus le risque de bradycardie est important.

Enfin, il est important de ne pas oublier que les anticholinestérasiques sont métabolisés par les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 et qu'il y a un risque d'interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs ou inducteurs de ces cytochromes. Devant les patients les plus fragiles et les plus à risque au niveau cardiovasculaire, il vaut mieux préférer la prescription de mémantine, qui est mieux tolérée et qui pour le moment présente peu d'interactions médicamenteuses(83).



L'étude de la littérature de Guy-Howes reprend les données précédentes et ajoute que pour l'allongement du QT et la survenue de torsades de pointes, seules des études de cas sont publiées, il faudrait des études à plus grande échelle pour voir le réel impact des anticholinestérasiques sur ces paramètres(84).

Enfin la dernière étude, de Buckley et *al.*, publiée en 2015, est l'étude la plus récente faisant le point sur les dernières données. Tout d'abord les effets indésirables gastro-intestinaux s'estompent au fur et à mesure après l'initiation du traitement. Toutefois, ils peuvent parfois persister, surtout si le dosage est augmenté ou élevé.

Les auteurs rappellent également qu'il faut faire attention aux interactions et particulièrement aux médicaments à propriétés anticholinergiques, très souvent prescrits chez des personnes âgées (antispasmodiques urinaires, certains neuroleptiques et antidépresseurs, etc...).

Enfin, l'association avec des médicaments bradycardisants peut entraîner une stimulation du nerf vagal par l'acétylcholine, ou le blocage sympathique par ces médicaments peut augmenter le risque de trouble de la conduction et de syncope.

Concernant la mémantine, une association avec un anticholinestérasique n'apporte aucune amélioration.

Les auteurs précisent qu'après 85 ans, il y a deux fois plus de risques de survenue d'effets indésirables chez les patients, alors que l'anticholinestérasique a une action moindre. En conséquence, il est essentiel d'évaluer pour chaque patient la balance bénéfique/risque(85).

4.2.6. Études sur les effets indésirables généraux et cardiovasculaires des anticholinestérasiques

Une étude de Dunn et *al.* a été publiée en 2000, soit 3 ans après la mise sur le marché du donépézil. Un questionnaire a été envoyé aux médecins généralistes pour évaluer les effets indésirables chez leurs patients traités par donépézil. 1762 questionnaires réalisés entre 1997 et 1999 ont été retournés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets gastro-intestinaux que nous avons déjà vus auparavant. Trois cas de bradycardie et 4 cas de troubles de la conduction cardiaque ont été rapportés et ont été considérés comme non associés au donépézil. L'étude ne développant pas ces cas, il est impossible de savoir si ces événements sont liés aux autres pathologies ou traitements de ces patients.

Les auteurs soulignent toutefois le fait que le risque d'effets indésirables cardiaques ne peut être exclu, au vu de la faible population de l'étude.

Kröger et *al.* ont réalisé une étude aux Pays-Bas afin de déterminer si la prise d'anticholinestérasiques augmentait le risque de deux événements cardiaques : la syncope et le bloc auriculo-ventriculaire. Sur 3358 patients, il y a eu 132 hospitalisations pour syncope et 17 pour bloc auriculo-ventriculaire. Statistiquement les résultats ne sont pas significatifs, toutefois les auteurs précisent que le risque semble tout de même légèrement augmenté chez les patients traités.

Aux Pays-Bas, la prescription d'anticholinestérasique est moins fréquente par rapport à d'autres pays, d'où le faible nombre de cas d'effets indésirables rapportés(86). De plus, seuls deux effets indésirables ont été pris en compte ce qui est un biais, car cela sélectionne seulement quelques patients et ne prend pas la totalité des événements cardiaques pouvant survenir.

Pariente et *al.* ont réalisé une étude assez spécifique, qui recherche le lien entre la prise d'antipsychotiques et la survenue d'infarctus du myocarde chez des patients traités par anticholinestérasiques.

10969 patients débutant un traitement antipsychotique ont été inclus dans l'étude et comparés à 10969 patients sans traitement antipsychotique. 97,8 % des patients sont traités par antipsychotique atypique et 2,2 % par antipsychotique conventionnel. 138 patients ont eu un infarctus du myocarde chez les patients traités par antipsychotiques contre 126 patients dans le groupe non traité. Plus le temps après l'initiation du traitement est long et moins le risque de survenue d'infarctus est important.

Les auteurs mettent en évidence un léger sur-risque d'infarctus chez des patients utilisant des antipsychotiques et des anticholinestérasiques. Cela pourrait être dû à l'association des 2 médicaments, mais le mécanisme n'est pas élucidé. Il n'est pas non plus possible de définir s'il y a plus de risques selon la classe d'antipsychotiques utilisée car le nombre de patients est trop déséquilibré entre les 2 classes. Chez des sujets à risque cardiovasculaire, toute initiation d'antipsychotique doit être surveillée, afin d'éviter la survenue de pathologies graves(87).

4.3. Études mettant en avant un effet cardioprotecteur ou peu de risques cardiovasculaires

La publication des études précédentes a amené d'autres chercheurs à étudier le lien entre effet indésirable cardiovasculaire et anticholinestérasique. Ils ont montré au contraire pas ou peu d'effets au niveau cardiaque.

4.3.1. Études sur l'effet des anticholinestérasiques sur la pression artérielle et la fonction cardiaque

Deux études portent sur l'effet de la galantamine sur la pression artérielle et la fonction cardiaque.

La 1^{ère} de Isik et *al.* recherche les effets de la galantamine chez 64 patients. 51 patients sont allés au bout de l'étude, avec notamment 13 arrêts causés par les problèmes digestifs, effets indésirables très fréquents. Les patients ont été traités par tous les dosages existants de galantamine (8, 16 ou 24 mg/jour), pendant une période de 4 mois, sans changement de leurs autres traitements.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de modification significative de la pression artérielle qui est en moyenne de 144 mmHg (150,4 mmHg chez les patients prenant 24 mg/jour), ni de la fréquence cardiaque qui se situe entre 67,5 et 70,7 bpm selon les patients(88).

La 2^{ème} étude de Van Beek et *al.* porte sur l'hypotension orthostatique et le risque de survenue de syncope chez les patients traités par galantamine. 20 patients traités et 21 patients sains contrôles ont participé à l'étude. Tout d'abord, une diminution de la pression artérielle est remarquée après l'initiation du traitement, 87,9 mmHg avant et 79,3 mmHg après traitement. Au niveau de la fréquence cardiaque, il y a une légère baisse mais qui est statistiquement non significative.

Au bout de 10 semaines de traitement, la variation de pression entre la position assise et la position debout a été mesurée. L'étude montre que chez les patients traités par anticholinestérasique, cette variation de pression artérielle est plus faible que chez des patients non traités (12,3 mmHg contre 16,9 mmHg chez les sujets contrôles). Ainsi, la galantamine diminuerait la pression artérielle, mais sans affecter la fréquence cardiaque et sans provoquer d'hypotension orthostatique, pouvant être à l'origine de la survenue de syncope(89).

Une 3^{ème} étude de Isik et *al.* s'intéresse à l'effet du donépézil sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Cette fois-ci, 52 patients participent à l'étude en recevant pendant un mois, 5 mg de donépézil puis 10 mg pendant le mois suivant. Les tests sont effectués après chaque mois de traitement.

Les résultats ne montrent pas de modification significative de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque (127 mmHg contre 128 mmHg et 76,16 bpm contre 72,72 bpm). Le QTc est également inchangé (421 msec contre 420 msec)(90).

Enfin, Bordier et *al.* ont réalisé une deuxième étude sur le risque d'effets cardiovasculaires et de syncope chez les patients traités par donépézil. Pendant 8 mois, 30 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, traités par 5 mg/jour pendant un mois, puis 10 mg/jour de donépézil pendant 7 mois ont été suivis sur leur fréquence cardiaque, leur pression artérielle et leur ECG.

Les patients ayant déjà eu des épisodes de syncope ou de l'hypotension orthostatique ont été exclus de l'étude. 33 % de ces patients étaient traités par des médicaments cardiaques, notamment à propriétés chronotropes et dromotropes négatifs. 23 patients sont allés au bout de l'étude, qui montre une diminution de la fréquence cardiaque moyenne entre le début du traitement et au bout des 8 mois (66 bpm contre 62 bpm). La pression artérielle et le QT restent inchangés.

Pas d'autre événement imputable au donépézil n'a été relevé au cours de l'étude. Pour les auteurs, l'étude montre qu'il y a un petit effet bradycardisant mais qu'il n'a pas de réelle incidence chez les patients. Pour eux, la bradycardie qui surviendrait chez certains patients serait plutôt un signe d'un problème de conduction cardiaque qui existerait préalablement au traitement et qui serait non connu(91). D'où l'importance de faire un bilan complet du patient avant de débiter le traitement par anticholinestérasique.

Ces études sont très intéressantes mais comprennent plusieurs biais non négligeables. Elles sont toutes réalisées sur de faibles échantillons de patients, puisqu'il y a entre 40 et 50 patients dans ces études. Dans les études de Isik et *al.*, tous les patients ayant des maladies cardiovasculaires (patients ayant des pacemakers, arythmie cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, etc...) ou des traitements cardiovasculaires (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, amiodarone, digoxine, etc...) ont été exclus. Dans l'étude de Van Beek et *al.*, les comorbidités et les co-traitements ne sont pas développés.

Certaines études démontrent une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. L'étude du donépézil de Isik et *al.* émet l'hypothèse que cela proviendrait, en fait, de l'utilisation de médicaments chronotropes négatifs, hypotenseurs, etc. Ils mettent d'ailleurs en garde contre la prescription de donépézil chez de tels patients car les risques encourus sont non négligeables(90).

En effet, une diminution de la pression artérielle peut favoriser la survenue d'une hypotension orthostatique avec, chez des personnes âgées, un risque de chute, voire de survenue de troubles cardiaques potentiellement fatals.

4.3.2. Étude sur l'effet des anticholinestérasiques sur le QTc

L'étude de Riepe porte sur l'effet des patchs de rivastigmine sur le QTc chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Sur les 1584 patients de l'étude, 22,1 % ont des problèmes cardiaques (essentiellement fibrillation auriculaire et problèmes au niveau des coronaires). Ces patients sont traités pendant 6 mois par un patch de 9,5 mg/24h de rivastigmine. Les patients ayant un déclin cognitif qui se poursuit (567), sont séparés en deux groupes. 287 patients poursuivent le traitement à 9,5 mg/24h et 280 patients augmentent à 13,3 mg/24h.

Au bout de 11 mois, le groupe ayant le plus haut dosage de rivastigmine a une fréquence cardiaque légèrement diminuée (pas de chiffre précisé dans l'article).

La mesure du QTc est de 404,9 msec dans le groupe à 9,5 mg et 404,1 msec dans le groupe à 13,3 mg.

L'étude conclut donc qu'il n'y a pas de risque d'augmentation du QTc avec l'augmentation du dosage de rivastigmine et donc pas de risque de torsades de pointes(92).

Cet article étudie un nombre de patients relativement important, y compris des patients à pathologies et antécédents cardiaques.

4.3.3. Étude sur l'effet des anticholinestérasiques et l'implantation de pacemaker

L'étude de Huang et *al.* a pour but de déterminer la fréquence de pose de pacemaker chez des patients traités par anticholinestérasiques. L'étude porte sur tous les patients déments (peu importe le type de démence), traités au moins pendant 4 mois, entre janvier 1993 et juin 2012. Au total, 184945 patients ont été inclus dans l'étude. Plus de la moitié de ces patients étaient également traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

96 000 patients ont subi la pose d'un pacemaker.

Un pacemaker a été posé chez 0,8 % des patients traités contre 1,7 % des patients déments non traités. L'étude montre également que les patients masculins, prenant des anti-arythmiques ou un traitement à visée cardiaque (bêta-bloquants, antihypertenseurs, etc...) sont plus à risque de nécessiter la mise en place d'un pacemaker(93).

Cette étude a été réalisée sur un nombre de patients important et pendant 9 ans. Les résultats semblent montrer un risque de survenue de problème cardiaque plutôt chez des sujets à risque.

Néanmoins, la pose de pacemaker semble significativement plus faible chez les patients traités par anticholinestérasiques, bien que les comorbidités ne soient pas suffisamment développées dans cet article.

4.3.4. Études sur l'effet des anticholinestérasiques sur la mortalité

L'article de Gasper et *al.* s'intéresse à la réduction de la mortalité chez les patients traités par anticholinestérasiques dans les maisons de retraite. Sur 2 ans, 10846 patients ont participé à l'étude. 5423 patients ont été traités par donépézil à 5 ou 10 mg par jour et 5423 patients n'ont pas été traités.

1584 patients sont décédés dans le groupe traité et 1705 dans le groupe non traité. Quel que soit le dosage de donépézil, la baisse de mortalité est significative.

Le choix de traiter ou non les patients s'est basé sur les comorbidités (les patients traités en avaient moins). Le groupe de patients traités par donépézil prenait également un peu plus d'antidépresseurs que le groupe non traité(94).

Cette étude a été réalisée sur un nombre de patients assez important. Cependant ici, seule la réduction de la mortalité est constatée selon le nombre de décès, et non la cause du décès. Les paramètres cardiovasculaires ne sont également pas relevés.

Le résultat de cette étude est intéressant mais insuffisant, car on ne peut avancer aucune hypothèse pouvant expliquer ce résultat. D'autres études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer précisément les causes des décès et voir ainsi où se situe la différence entre les patients traités et non traités.

López-Pousa et *al.* ont fait une étude sur le taux de mortalité à long terme chez des patients traités par donépézil ou galantamine. 399 patients ont participé à l'étude, 225 traités par donépézil et 174 par galantamine.

La survenue d'effets indésirables dans les 15 premiers jours de traitement est de 12,3 % chez les patients donépézil et 24,3 % chez les patients galantamine. Les auteurs ont pris en compte les comorbidités (hypertension, diabète, dyslipidémie, insuffisance cardiaque, arythmie cardiaque, etc...). Le temps de traitement moyen des patients est de 23,3 mois. 18,5 % des patients ont arrêté le traitement pour diverses raisons.

Quel que soit le traitement utilisé, il n'y a pas de différence significative entre les patients des deux groupes.

Le taux de mortalité chez les patients ayant continué le traitement est de 10,5 % contre 24,6 % chez les patients ayant arrêté le traitement. Il n'y a pas de différence entre le taux de mortalité chez les patients prenant le donépézil ou la galantamine.

Les causes de décès sont variées et montrent une légère augmentation de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques. Les auteurs précisent toutefois que de plus amples études sur le risque cardiovasculaire sont nécessaires. De plus, ils précisent aussi que cette baisse de mortalité est à prendre avec précaution, car l'étude de cohorte rétrospective comporte plus de biais.

Ils en concluent que le taux de mortalité n'est pas supérieur chez les patients traités par donépézil et galantamine par rapport à des patients non traités(95). La réduction de mortalité observée dans cette étude reste à être confirmée par d'autres études.

Sato et *al.* ont recherché l'impact de l'utilisation du donépézil sur la mortalité cardiovasculaire, ce qui correspond plus précisément à ce que nous cherchons à déterminer.

L'étude a suivi des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de démences vasculaires. 76 patients ont été traités par donépézil et 80 ont été des patients contrôles. Le suivi s'est fait entre 29 et 53 mois. Les résultats montrent une diminution du risque de mortalité et du risque de mortalité cardiovasculaire. Néanmoins, au bout de 4 à 5 ans de traitement, ce bénéfice diminue et la mortalité devient similaire à celle du groupe non traité.

Il est tout de même important de noter que 36 décès pour cause cardiovasculaire ont été relevés chez les patients traités, contre 18 chez les patients non traités. Malgré cela, l'étude statistique globale montre bien une baisse de la mortalité globale et cardiovasculaire(96).

Les auteurs reconnaissent les différents biais de leur étude, notamment la faible population étudiée, la non prise en compte des autres traitements et des autres pathologies. De plus, il n'y a pas eu de suivi des paramètres cardiovasculaires, qui pourraient être ou non modifiés par le donépézil.

Un troisième article de Nordström et *al.* s'intéresse à l'effet des anticholinestérasiques sur la survenue de problèmes cardiaques, notamment d'infarctus. Sur 7073 patients, 5159 ont été traités au moins une fois par anticholinestérasique et 1914 sont non traités.

Au bout d'un an, les patients traités ont 34 % de risques en moins d'avoir un infarctus ou de décéder. De plus, plus la dose du médicament utilisé est élevée et plus ce risque est faible(97).

Encore une fois, cette étude ne tient pas compte des co-traitements et des comorbidités, bien que le nombre de patients participant à l'étude soit relativement important. Toutefois, même les patients n'ayant eu qu'une prise d'anticholinestérasique sont inclus, ce qui peut aussi fausser quelque peu les résultats.

Enfin, une dernière étude de Monacelli et *al.* a mis en évidence un effet cardioprotecteur des anticholinestérasiques. 10 patients traités et 13 patients contrôles ont participé à l'étude. Le paramètre mesuré est le Vortex Formation Time (VTF). Plus le VTF est faible et plus le risque d'avoir une fonction diastolique cardiaque défailante est important.

Or, les résultats montrent un VTF plus élevé chez les patients traités (4,33 contre 2,95), ce qui serait un signe de cardioprotection. Les auteurs considèrent que le facteur VTF est un facteur précoce de risque cardiovasculaire, d'où l'intérêt de le mesurer chez les patients à risques.

Pourtant, tous les patients à risque cardiovasculaire (problèmes aux valves cardiaques, problème cardiaque interférant avec la mesure du VTF, etc...) ont été exclus de l'étude(98).

Cette étude est peut-être celle qui est la plus discutable, dans le sens où elle n'apporte que très peu d'intérêt sur la problématique des anticholinestérasiques sur le système cardiovasculaire. Le nombre de patients est très faible et un seul paramètre est mesuré, sachant qu'on ne connaît pas réellement de valeur seuil, à partir duquel il y a un réel risque cardiovasculaire, ni de quel type de risque il s'agit.

En effet, le VTF est un facteur récemment utilisé et qui nécessite encore de nombreuses études pour être un indicateur fiable de troubles cardiovasculaires(98).

4.3.5. Études sur l'effet des anticholinestérasiques chez des rats ayant des troubles cardiaques

Li et *al.* ont réalisé deux études, afin d'étudier l'impact du donépézil chez des rats en insuffisance cardiaque.

La première étude a eu pour but de déterminer si l'inhibition de l'acétylcholinestérase prévenait le remodelage cardiaque et augmentait à long terme la survie des rats.

190 rats ont subi une opération provoquant un infarctus, 101 ont survécu. 100 ont été sélectionnés car ils avaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 40 %, signe d'une insuffisance cardiaque.

14 jours après l'infarctus, 50 rats ont débuté un traitement par donépézil à 5 mg/kg/jour et 45 ont été non traités.

De très nombreux paramètres ont été suivis et montrent les résultats suivants dans le groupe traité, par rapport au groupe contrôle :

- le taux du peptide arginine vasopressine (AVP ou vasopressine en français) est diminué. L'AVP a une action vasoconstrictive et antidiurétique qui peut donc favoriser l'insuffisance cardiaque,

- le taux du peptide cérébral natriurétique ou BNP (brain natriuretic peptide) est diminué. Il agit sur la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Plus le BNP est élevé et plus il y a de risques de complications cardiaques,

- les concentrations en noradrénaline et adrénaline sont diminuées,

- les 2 indicateurs de l'inflammation TGF β 1 (facteur de croissance transformant) et TNF α (facteur de nécrose tumorale) sont moins présents,

- la fréquence cardiaque est plus faible, mais la pression artérielle est équivalente dans les 2 groupes,

- pas de différence entre les 2 groupes sur la taille de l'infarctus ou le poids du cœur.

Au terme de l'étude, il y a eu 54 % de survie dans le groupe de rats traités et 29 % de survie dans le groupe non traité. De plus, le donépézil semble avoir un effet inotrope négatif, plus faible que les bêta-bloquants. Ainsi, le donépézil a diminué l'insuffisance cardiaque en prévenant la tachycardie, le remodelage cardiaque et la dysfonction cardiaque(99).



La deuxième étude avait pour objectif d'étudier l'association du donépézil et du losartan dans la survie des rats insuffisants cardiaques. La même procédure a été appliquée. 180 rats ont subi un infarctus, 85 ont survécu et ont été sélectionnés car ils avaient une FEVG inférieure à 40 %.

40 rats ont été traités uniquement par losartan et 41 rats ont été traités par donépézil et losartan (5 mg/kg/jour de donépézil et 10 mg/kg/jour de losartan les 2 premières semaines, puis losartan augmenté à 30 mg/kg/jour jusqu'à la fin de l'étude).

Les résultats montrent une fréquence cardiaque diminuée dans le groupe traité par les 2 molécules, mais une pression artérielle équivalente. De plus, il y a moins de fibrose cardiaque et d'angiotensine II, mais plus de néovascularisation dans le groupe donépézil-losartan. Au bout de 140 jours, la survie est significativement plus élevée dans le groupe donépézil-losartan à 92 % contre 64 % dans le groupe losartan. Ce bénéfice est conservé au bout des 280 jours de l'étude.

Dans cette étude, les causes du décès ont été étudiées. La majorité des décès est due à une dysfonction de la pompe cardiaque (30 % contre 81 % dans le groupe losartan). Le nombre de décès pour cause cardiaque est identique dans les 2 groupes.

Ces articles sont très intéressants car la population cible est atteinte de troubles cardiaques (infarctus puis insuffisance cardiaque). Cependant, l'étude a été réalisée sur des rats et il est difficile de savoir si le même effet pourrait s'observer chez l'homme. La dose de donépézil administrée aux rats correspond à 50 fois la dose utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer chez l'homme, or ces médicaments ont de nombreux effets indésirables, déjà aux doses utilisées(100). De nombreuses autres études sont encore nécessaires pour confirmer ces hypothèses chez l'homme.



4.4. Synthèse des articles sur la cardioprotection

Face à tous ces résultats, quelles conclusions peut-on en tirer ?

Dans un premier temps, nous pouvons synthétiser les effets cardiaques négatifs et positifs de la littérature.

	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine
Effets cardiaques négatifs	Hypotension orthostatique Bradycardie Blocs auriculo-ventriculaires Syncope Bloc de branche droit Allongement de l'intervalle QT Fibrillation ventriculaire Torsades de pointes Syndrome du sinus malade	Bradycardie Allongement de l'intervalle QT Arythmie cardiaque Flutter auriculaire Bradycardie Syncope	Allongement de l'intervalle QT Syncope Arythmie cardiaque Bradycardie
Effets cardiaques positifs	Pas de modification de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque ou du QTc Pas d'augmentation du risque de syncope Diminution de la pose de pacemakers Diminution de la mortalité globale et cardiovasculaire Diminution du risque d'infarctus Augmentation du VTF Diminution de l'insuffisance cardiaque	Pas d'allongement de l'intervalle QTc avec la forme patch Diminution de la pose de pacemakers Diminution de la mortalité globale Diminution du risque d'infarctus Augmentation du VTF	Pas de modification de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque Diminution de la pose de pacemaker Diminution de la mortalité globale Diminution du risque d'infarctus Augmentation du VTF

Tableau 5 : Résumé des effets cardiaques positifs et négatifs

Lorsque le système parasympathique est actif, l'acétylcholine est sécrétée et va agir sur ses différents organes cibles. Au niveau cardiovasculaire, cela entraîne une vasodilatation et un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Lors de la prise d'anticholinestérasique, il y a plus de sécrétion d'acétylcholine, qui stimule le système parasympathique via le nerf vague. Or, le nerf vague a une distribution très importante, partant du cou vers le thorax et l'abdomen. Il innerve de nombreux muscles lisses (trachée, cœur, estomac, intestin, pancréas, rate, rein, vaisseaux sanguins thoraciques et abdominaux, etc...), stimulés par la sécrétion d'acétylcholine(6).

Théoriquement, cette sécrétion d'Ach peut donc entraîner une action sur ses organes cibles plus importante.

La prise d'anticholinestérasiques pourrait ainsi entraîner chez certains patients une bradycardie et plus ou moins des troubles de la conduction cardiaque, par cardio-inhibition.

Au vu de la littérature, cette diminution de fréquence cardiaque est faible mais bien existante. La publication de nombreuses études de cas et d'études incluant un nombre important de patients démontre qu'il y a plus de risque de survenue de bradycardie chez un patient traité par anticholinestérasique.

En ce qui concerne les autres troubles de la conduction cardiaque, ils peuvent faire suite à la survenue d'une bradycardie ou non. Il est plus difficile de comprendre quel est le mécanisme exact de l'acétylcholine entraînant ces troubles, mais là aussi, ils peuvent survenir lors d'un traitement par anticholinestérasique.

La syncope est aussi un effet indésirable peu fréquent pouvant survenir et qui peut être induit par une bradycardie. La syncope est d'autant plus dangereuse qu'elle peut être responsable de chutes et de fractures chez des patients qui sont âgés et fragiles.

Les études alertant sur un risque cardiovasculaire ont globalement des résultats se basant sur des cohortes de patients beaucoup plus larges et souvent plusieurs études présentent les mêmes résultats, c'est-à-dire un risque plus important au niveau cardiaque si le patient est traité par anticholinestérasique.

Mais le fait que d'autres études ne mettent pas en évidence un risque plus important démontre que ce risque reste faible et doit être pris en compte lors de la prescription d'un traitement anticholinestérasique.

A l'heure actuelle, seuls les anticholinestérasiques et la mémantine sont disponibles dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Malgré des molécules prometteuses, utilisées en recherche aujourd'hui, aucun autre traitement n'est efficace et disponible.

Au vu des résultats sur le risque cardiaque, il est important d'évaluer correctement la balance bénéfice/risque pour chaque patient.

Les anticholinestérasiques peuvent être prescrits, mais ils doivent faire l'objet d'un suivi plus complet. Bien que de plus en plus de publications alertent sur le risque cardiovasculaire, elles ne sont pas forcément bien connues des médecins prescripteurs et notamment des généralistes.

La pression artérielle et un ECG doivent être réalisés régulièrement pour vérifier l'absence de troubles pré-existants ou induits par la prise du médicament.

En cas de trouble cardiaque, le prescripteur doit réévaluer l'intérêt de l'anticholinestérasique, car même si son effet est reconnu dans l'amélioration de la maladie d'Alzheimer, il ne justifie pas la mise en danger potentielle du patient avec des troubles cardiaques pouvant être fatals.

De plus, il faut être particulièrement vigilant lors de la prescription de ces médicaments chez des sujets à antécédents ou traitements cardiaques. Les études excluent souvent les patients les plus à risque, qui suivent pourtant ces traitements dans la réalité. Le réel impact de l'anticholinestérasique sur ces patients reste mal connu et nécessite de plus amples investigations.

Toutefois, plusieurs études démontrent bien que la prise d'anticholinestérasique et de médicament chronotrope négatif augmente le risque de survenue de troubles cardiaques. Un suivi cardiaque est donc essentiel quels que soient les antécédents des patients, car les études de cas montrent bien que ces troubles surviennent indifféremment chez des patients avec et sans risque cardiovasculaire.

Au niveau vasculaire, Yukitaka Masuda a publié un article expliquant que l'acétylcholine peut augmenter la pression artérielle et provoquer ou aggraver une hypertension. Cette augmentation peut concerner la pression systolique, diastolique ou les deux(101). Un suivi de la pression artérielle est donc également essentiel et permet aussi de détecter des problèmes d'hypotension orthostatique.

Néanmoins, les deux articles de Li et *al.*, sur l'utilisation du donépézil chez des rats ayant subi un infarctus, sont intéressants. Au vu du mode d'action de l'acétylcholine, celle-ci entraîne moins d'effets chronotropes négatifs que les bêta-bloquants et pourrait être utile à leur place, chez des patients ayant des contre-indications à cette classe de médicaments.

De nombreuses études sont encore nécessaires avant de vérifier la réelle efficacité d'un anticholinestérasique dans ce cas-là. Aucune donnée ne permet d'affirmer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de telles molécules dans un traitement post-infarctus.



Conclusion

Les anticholinestérasiques restent aujourd'hui la seule thérapeutique disponible pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Malgré une efficacité limitée, elle est utile dans les premiers stades de la maladie et permet très souvent d'améliorer l'autonomie du patient.

Avec le développement dans l'avenir de molécules capables de diminuer, voire peut-être d'empêcher la neurodégénérescence, il est possible que la prise d'anticholinestérasique se fasse sur des traitements à plus longue durée. Il est donc essentiel de connaître le profil pharmacologique et d'effets indésirables de ces molécules.

Les anticholinestérasiques ont bien un impact sur le système cardiovasculaire et peuvent être responsables d'effets indésirables potentiellement graves. Les études semblent suggérer que ces effets indésirables surviendraient chez des patients avec ou sans antécédents cardiaques.

Le donépézil est la molécule la plus prescrite des trois anticholinestérasiques, d'où une meilleure connaissance de ses effets indésirables cardiaques. Dans cette revue de la littérature, 32 études concernaient le donépézil, 21 la galantamine et 19 la rivastigmine. Il est possible que l'impact de la galantamine et la rivastigmine au niveau cardiaque soit sous-estimé par rapport au donépézil.

La mise en place d'un traitement par anticholinestérasique doit se faire en fonction de la balance bénéfice/risque pour le patient et donc au cas par cas. L'arrêt du traitement doit être envisagé devant l'absence de bénéfices sur les symptômes cognitifs.

En ce qui concerne les patients ayant des pathologies cardiaques et des traitements à visée cardiaque (notamment les médicaments chronotropes négatifs), ils semblent plus à risque de survenue d'effets indésirables cardiaques. Ils sont malheureusement souvent exclus des études, ce qui sous-estime peut-être l'action des anticholinestérasiques chez eux.

C'est en ayant conscience des limites des études déjà réalisées que le centre de pharmacovigilance de Limoges souhaite mener une étude sur les effets indésirables cardiaques survenant chez des patients à antécédents et traitements cardiaques, en se basant sur des données de pharmacovigilance.

Ces résultats permettront de compléter notre connaissance des anticholinestérasiques afin de mieux les prescrire mais aussi de mieux les délivrer.

Références bibliographiques

1. **Comprendre le cerveau et son fonctionnement - Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière [Internet]. [cité 23 août 2016]. Disponible sur: <http://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>**
2. **AGID Y, BESSON M, BOCKAERT J. Chimie et cerveau. EDP sciences; 2015. 214 p. (Chimie et ...).**
3. **Crossman AR, Neavy D. Neuroanatomie. Elsevier SAS. Anne Trémeaux; 2004. 174 p.**
4. **Système nerveux – Cours Pharmacie [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html>**
5. **Laboratoire Plasticité du Cerveau CNRS UMR 8249 : Accueil [Internet]. [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.bio.espci.fr/-Accueil->**
6. **Waugh A, Grant A. Ross and Wilson - Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Elsevier Masson SAS. Muriel Chabert; 2007. 530 p.**
7. **Les connexions synaptiques - TPE: Les drogues Hallucinogenes [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://tpe-drogues-hallucinogenes.over-blog.com/article-les-connexions-synaptiques-97650469.html>**
8. **7-AIRES-FONCTIONNELLES.pdf [Internet]. [cité 23 août 2016]. Disponible sur: <http://www.noesis-reseau.com/wp-content/uploads/2014/07/7-AIRES-FONCTIONNELLES.pdf>**
9. **Nos recherches [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://la-memoire-et-les-sens-tpe-lycee-sainte-ursule.e-monsite.com/pages/nos-recherches.html#page2>**
10. **Cours de SVT 4e - Le fonctionnement du cerveau - Maxicours.com [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.maxicours.com/se/fiche/6/0/435006.html/4e>**
11. **Les différentes parties - Le cerveau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 23 août 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Le-cerveau/Les-differentes-parties>**
12. **Endel Tulving ou la neuropsychologie de la mémoire couronnée - Cairn.info [Internet]. [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2010-1-page-4.htm>**
13. **MICHEL B., VERDIER J-M. Neurodégénérescence et vieillissement cérébral. SOLAL éditeurs; 2004. 303 p. (Monographies du groupe de recherche sur l'Alzheimer).**



14. **Chapitre 2. Conscience, mémoire et identité en neuropsychologie - Cairn.info [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/conscience-memoire-et-identite--9782100588039-page-39.htm>**
15. **Guéguen B, Chauvel P, Touchon J. Neurophysiologie des mémoires. Elsevier SAS. Mathieu Gousse; 2005. 240 p.**
16. **Thalamus et hypothalamus [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://tpemotions.e-monsite.com/pages/thalamus-et-hypothalamus.html>**
17. **Alzheimer [Internet]. [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-adna.com/Age/VieillessePathologique.html>**
18. **L'inoubliable cerveau d'un célèbre amnésique [Internet]. [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: http://www.sciencesetavenir.fr/sante/l-inoubliable-cerveau-d-un-celebre-amnesique_25359**
19. **Les cellules souches nerveuses - CellulesSouchesNeurales.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: http://accs.ens-lyon.fr/accs/ressources/neurosciences/neurone_therapie/cellules_souches_nerveuses/CellulesSouchesNeurales.pdf**
20. **Le circuit de Papez [Internet]. [cité 23 août 2016]. Disponible sur: http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2001.bensafi_m&part=38401**
21. **Le circuit de papez [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.amelioretamemoire.com/index.php/le-circuit-de-papez>**
22. **II.1- Le rôle de l'émotion dans l'intégration des données [Internet]. [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: <http://tpe-lamemoire.e-monsite.com/pages/ii-1-le-role-de-l-emotion-dans-l-integration-des-donnees.html>**
23. **Bio-Mol Arc réflexe [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://bio-mol.eu/5F/arcreflexe.html>**
24. **Biotop terminologie médicale, lexique médical, dictionnaire médical, autres définitions S [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.biotop.net/Terminologie/S/synapto.htm>**
25. **Acétylcholine – Effets – Pharmacorama [Internet]. [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-cholinergique/acetylcholine-effets/>**
26. **Les mécanismes de la mémoire déclarative - site-psychologie (ressources) [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.delapsychologie.com/article-les-mecanismes-de-la-memoire-declarative-58782475.html>**
27. **LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_07/a_07_m/a_07_m_tra/a_07_m_tra.html**



28. **LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX!** [Internet]. [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_07/i_07_m/i_07_m_tra/i_07_m_tra.html
29. **RECEPTEURS_IONOTROPIQUES2009web.pdf** [Internet]. [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: http://crn2m.univ-mrs.fr/IMG/pdf/RECEPTEURS_IONOTROPIQUES2009web.pdf
30. **Introduction générale : - these-EPSZTEIN.pdf** [Internet]. [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: <https://hal.inria.fr/file/index/docid/118689/filename/these-EPSZTEIN.pdf>
31. **Revet TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. J Psychiatry Neurosci JPN. janv 2013;38(1):6-23.**
32. **Pharmacologie - 3e édition: Des cibles à la thérapeutique - Yves Landry, Jean-Pierre Gies - Google Livres** [Internet]. [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?id=Wva8AwAAQBAJ&pg=PA370&lpg=PA370&dq=%C3%A9cepteurs+mGlu&source=bl&ots=7v9Z3xEMBB&sig=GcaW30fYJrw1zcHBDaNJr4BjaVM&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjR5dGpoL_QAhVCWRoKHXxnAHkQ6AEINTAE#v=onepage&q=r%C3%A9cepteurs%20mGlu&f=false
33. **traitements de la maladie de parkinson et recherche — Acces** [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements/les-traitements-de-la-maladie-de-parkinson>
34. **cferrazzi. Synthèse et catabolisme de la dopamine — Acces** [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements/parkinson3.gif/view?searchterm=None>
35. **II/ Le rôle du système hormonal** [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://1s-tpe-couleur-cameleon.e-monsite.com/pages/iii-role-du-syteme-hormonal.html>
36. **Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur – Pharmacorama** [Internet]. [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutamnergique/acide-gamma-amino-butyrique-gaba-inhibiteur/>
37. **GABA, la molécule à bien faire - Société Chimique de France** [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/gaba-la-molecule-a-bien-faire.html>
38. **Zéro-tonine et D-pression: Généralités sur la sérotonine** [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: http://synapse-serotonergique.blogspot.fr/p/blog-page_5232.html



39. Dossier SagaScience - Cellule [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/cellVieil/vieillisNiv2_1.htm
40. Enseignement d'Histologie, PCEM1 et PCEM2, Dr Serge Nataf - Le Tissu Nerveux (cours N°2) [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-nerveux--cours-n-2->
41. cteillot. Les plaques amyloïdes — Acces [Internet]. [cité 2 nov 2016]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques>
42. Vieillissement : plasticité et dégénérescence des circuits cérébraux | Dossier [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-vieillissement-cerebral-maladie-alzheimer-decryptage-scientifique-1615/page/5/>
43. France Alzheimer - Union Nationale des Associations France Alzheimer [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/>
44. LAGAUTRIERE V. La maladie d'Alzheimer: données actuelles. [Limoges]: Faculté de pharmacie; 2009.
45. OMS | La démence [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>
46. 04.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2016]. Disponible sur: http://stacommunications.com/customcomm/Back-issue_pages/AD_Review/adPDFs/2006/June2006f/04.pdf
47. Définitions : anxiété - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anxi%C3%A9t%C3%A9/4369>
48. John Libbey Eurotext - Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement - Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/gpn/e-docs/consensus_dexperts_de_la_societe_francaise_de_geriatrie_et_gerontologie_et_de_la_societe_francaise_de_cardiologie_sur_la_prise_en_charge_de_la_fibrillation_atriale_du_sujet_age_297051/article.phtml?tab=texte
49. 0308AaMMSEgrecoPM.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docpremannee/0308AaMMSEgrecoPM.pdf>
50. DMS-IV-TR - dms-iv-tr.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/dms-iv-tr.pdf>



51. Association pour la Recherche sur AlzheimerDiagnostic Archives - Association pour la Recherche sur Alzheimer [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: <http://alzheimer-recherche.org/category/maladie-alzheimer/diagnostic/>
52. Le diagnostic Alzheimer: comment et par qui ? [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.maladiealzheimer.fr/diagnostic-maladie-alzheimer/>
53. Alzheimer-Articles-Biomarqueurs [Internet]. [cité 16 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.fondation-alzheimer.org/0-Articles/64-Biomarqueurs%20>
54. Comment être sûr qu'il s'agisse d'une maladie d'Alzheimer héréditaire ? [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/patients/diagnostic-alzheimer-hereditaire>
55. eVIDAL [Internet]. [cité 9 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showReco.html?recold=1530>
56. Development History - TauRx - A leader in Alzheimer's disease research [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: <http://taurx.com/development-history.html>
57. Microsoft Word - CP_IGF_alzheimer-doncopride_Loc.docx - CP_IGF_alzheimer-doncopride_Loc.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/languedoc-roussillon/07com-medias/07-1-commu/07-1-commu-2014/CP_IGF_alzheimer-doncopride_Loc.pdf
58. Alzheimer: un médicament contre la protéine Tau efficace chez l'animal [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-alzheimer-medicament-protéine-tau-efficace-chez-animal-40283/>
59. Gantenerumab | ALZFORUM [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.alzforum.org/therapeutics/gantenerumab>
60. Cardiologie à Marseille, pace-maker, electrophysiologie, Clairval, Saint-Joseph, Marignane [Internet]. [cité 7 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imcv-cardio.com/html/electro.php?rub=25>
61. Gury C, Ames D, Camm J, Cook P, Falkai P, Hurley R, et al. Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie.Recommandations consensuelles du Cardiac safety in schizophrenia group. J Pharm Clin. 6 juin 2003;22(1):8-17.
62. Tachycardies supra-ventriculaires et ventriculaires et facteurs favorisant (...) - Urgences-Online [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.urgences-serveur.fr/tachycardies-supra-ventriculaires,1858.html>
63. Formation à « l'ECG de A à Z » par Pierre Taboulet [Internet]. [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=i&id_lex=253



64. FEDECARDIO | Le fonctionnement du cœur [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. [cité 7 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/le-fonctionnement-du-coeur>
65. ROSENBLOOM M, FINLEY R, SCHEINMAN M. Donepezil associated bradyarrhythmia in a patient with dementia with Lewy bodies. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;
66. JONES P, SODERMAN R. Intra-operative bradycardia in a patient with Alzheimer's disease treated with two cholinesterase inhibitors. *Anaesthesia*. 2007;62.
67. SULEYMAN T, TEVFIK P, ABDULKADIR G. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J*. 2006;
68. Accueil - VIDAL Evidal [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/>
69. TANAKA A, KOGA S, HIRAMATSU Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm : 2 cases report of atrioventricular block and torsade de pointes. *Intern Med*. 6 avr 2009;
70. NELSON M, BUCHANAN R. Galantamine-induces QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. janv 2006;
71. TAKAYA T, OKAMOTO M, YODOI K. Torsades de pointes with QT prolongation related to donepezil use. *J Cardiol*. 2009;
72. FISHER A, DAVIS M. Prolonged QT interval, syncope and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother*. févr 2008;42.
73. WALSH E, DOURISH J. Prolonged QT interval with rivastigmine. *Br J Psychiatry*. 2002;
74. KITT J, IRONS R, AL-OBAYDI M. A case of donepezil-related torsades de pointes. *BMJ Case Rep*. 18 sept 2015;
75. HSU Y, CHAO C, CHANG H. Atrial flutter in a patient with Alzheimer dementia treated by rivastigmine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;
76. BORDIER P, GARRIGUE S, BAROLD S. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. Elsevier Ltd. oct 2003;5.
77. SHAHANI L. Donepezil-associated sick sinus syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;
78. SUH G, RYU S, LEE D. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer disease : do they provide more than symptomatic benefits? *Am J Geriatr Psychiatry*. mars 2011;



79. **PARK-WYLLIE L, MAMDANI M, LI P.** Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia : a population-based study. *PLOS Med.* 21 août 2009;6(9).
80. **HERNANDEZ R, FARWELL W, CANTOR M.** Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in Veterans affairs New England healthcare system. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(11).
81. **GILL S, ANDERSON G, FISCHER H.** Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. *Am Med Assoc.* 2009;169(9).
82. **KIM D, BROWN R, DING E.** Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events : meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Geriatr Soc.* juin 2011;56(6).
83. **CLODOMIRO A, GARERI P, PUCCIO G.** Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurol Sci.* 5 janv 2013;
84. **GUY HOWES L.** Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Saf.* 2014;
85. **BUCKLEY J, SALPETER S.** A risk-benefit assessment of dementia medications : a systematic review of the evidence. *Drugs Aging.* 2015;
86. **KRÖGER E, BERKERS M, CARMICHAEL P.** Use of rivastigmine or galantamine and risk of adverse cardiac events : a database study from the Netherlands. *Am J Geriatr Pharmacother.* 6 nov 2012;10(6).
87. **PARIENTE A, FOURRIER-REGLAT A, DUCRUET T.** Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *J Am Med Assoc.* 2012;172(8).
88. **ISIK A, BOZOGLU E, NAHARCI I.** Evaluation of the effects of galantamine on cardiac function in elderly patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 1 sept 2010;8(5).
89. **VAN BEEK A, SIJBESMA J, RIKKERT M.** Galantamine does not cause aggravated orthostatic hypotension in people with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* févr 2010;58(2).
90. **ISIK A, YILDIZ G, BOZOGLU E.** Cardiac safety of donepezil in elderly patients with Alzheimer disease. *Intern Med.* 21 nov 2011;
91. **BORDIER P, GARRIGUE S, LAMUSSE S.** Cardiovascular effects and risk of syncope related to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs.* 2006;
92. **RIEPE M.** High-dose cholinergic therapy with rivastigmine patch does not prolong QTc time in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2014;



93. HUANG A, REDPATH C, VAN WALRAVEN C. The influence of cholinesterase inhibitor therapy for dementia on risk of cardiac pacemaker insertion: a retrospective, population-based, health administrative databases study in Ontario, Canada. *BMC Neurol.* 4 mars 2015;
94. GASPER M, OTT B, LAPANE K. Is donepezil therapy associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia? *Am J Geriatr Pharmacother.* 23 nov 2004;3(1).
95. LOPEZ-POUSA S, GARRE OLMO J, VILALTA FRANCH J. Comparative analysis of mortality in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil or galantamine. *Oxf Univ Press.* 2006;35.
96. SATO K, URBANO R, YU C. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther.* 23 avr 2010;88(3).
97. NORDSTROM P, RELIGA D, WIMO A. The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. *Eur Heart J.* 7 mai 2013;
98. MONACELLI F, ODETTI P, SARTINI M. Cardioprotection and anticholinesterases in patients with Alzheimer's disease: time for reappraisal. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 14 févr 2014;
99. LI M, ZHENG C, KAWADA T. Donepezil markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure after extensive myocardial infarction. *Off J Jpn Circ Soc.* 29 mai 2013;77.
100. LI M, ZHENG C, KAWADA T. Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with heart failure. *Eur J ournal Heart Fail.* 4 juill 2014;
101. MASUDA Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease - from basic research to bedside. *Curr Alzheimer Res.* 1(4).

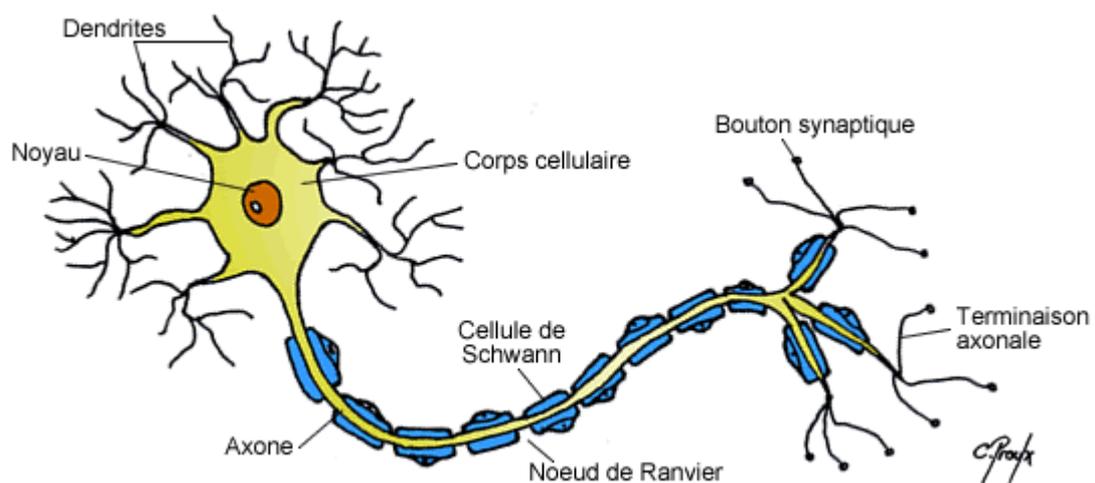


Annexes

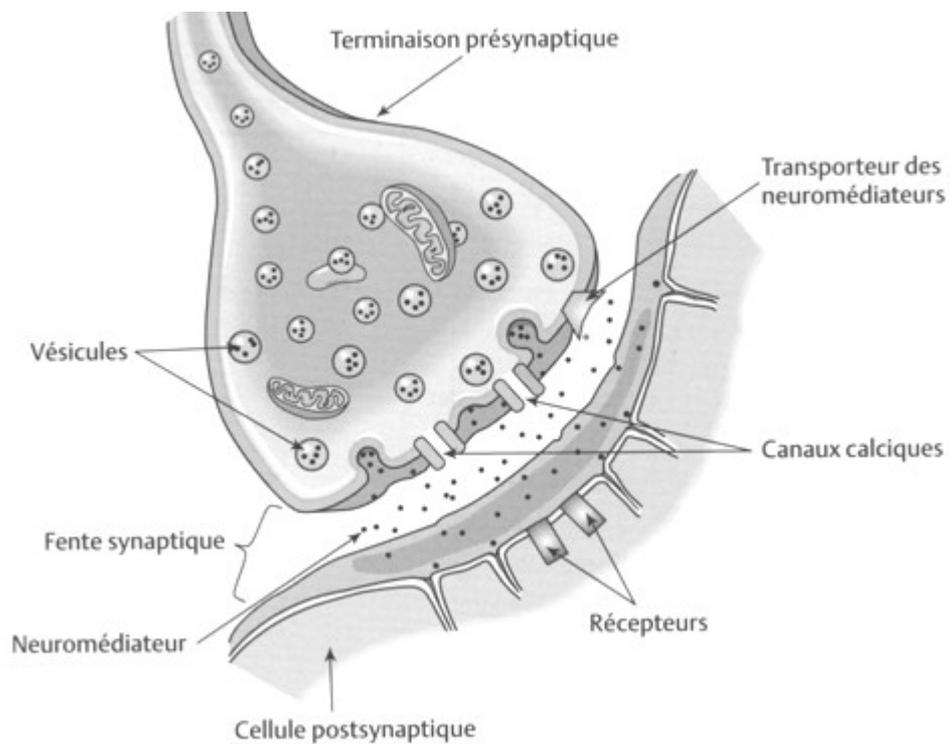
Annexe 1. Le neurone.....	107
Annexe 2. La synapse.....	108
Annexe 3. Lobes cérébraux.....	109
Annexe 4. Aires cérébrales.....	110
Annexe 5. Modèle de Tulving.....	111
Annexe 6. L'hippocampe.....	112
Annexe 7. Le circuit de Papez.....	113
Annexe 8. Fonctionnement d'une synapse chimique.....	114
Annexe 9. Synthèse et métabolisme de l'acétylcholine.....	115
Annexe 10. Synthèse et métabolisme du glutamate.....	116
Annexe 11. Récepteurs du glutamate.....	117
Annexe 12. Synthèse et métabolisme de la dopamine.....	118
Annexe 13. Synthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline.....	119
Annexe 14. Synthèse du GABA.....	120
Annexe 15. Synthèse et métabolisme de la sérotonine.....	121
Annexe 16. Plaques amyloïdes.....	122
Annexe 17. Dégénérescence neurofibrillaire et plaques séniles.....	123
Annexe 18. Mini Mental State Examination.....	124
Annexe 19. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, DSM-IV-TR.....	126
Annexe 20. Schéma du cœur.....	127
Annexe 21. Intervalle QT.....	128
Annexe 22. Torsades de pointes à l'ECG.....	129
Annexe 23. Bloc auriculo-ventriculaire.....	130
Annexe 24. Schéma du faisceau de His.....	131
Annexe 25. Blocs de branche.....	132



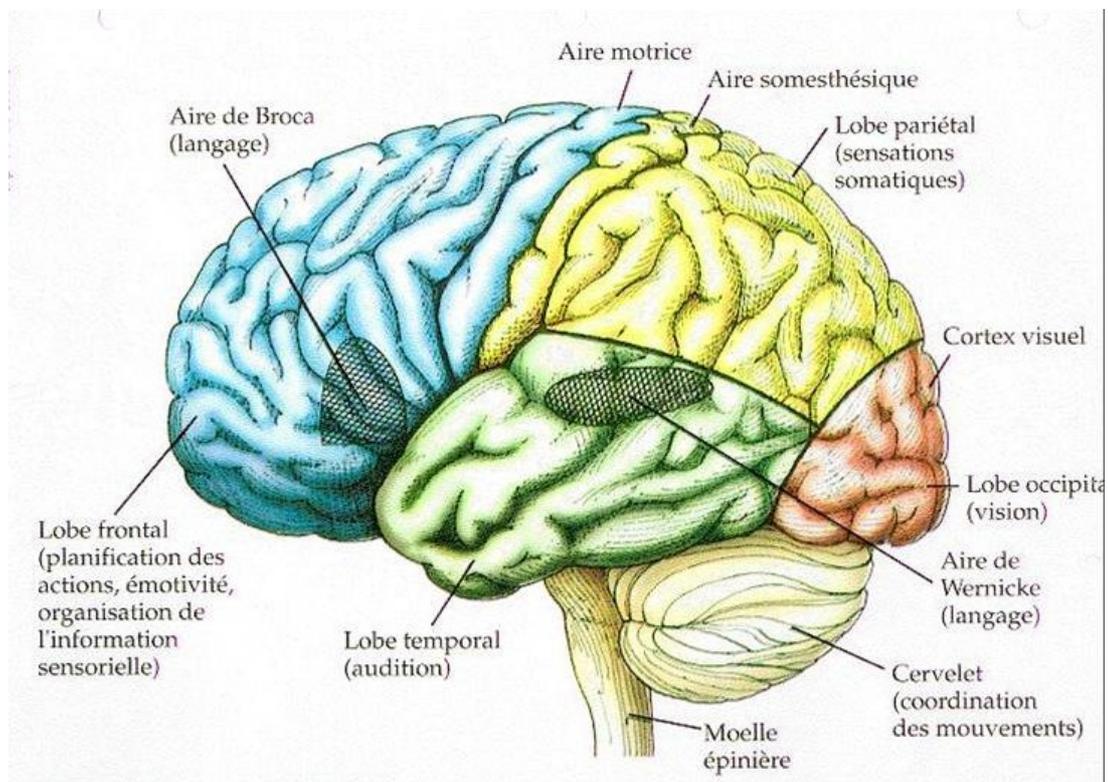
Annexe 1. Le neurone



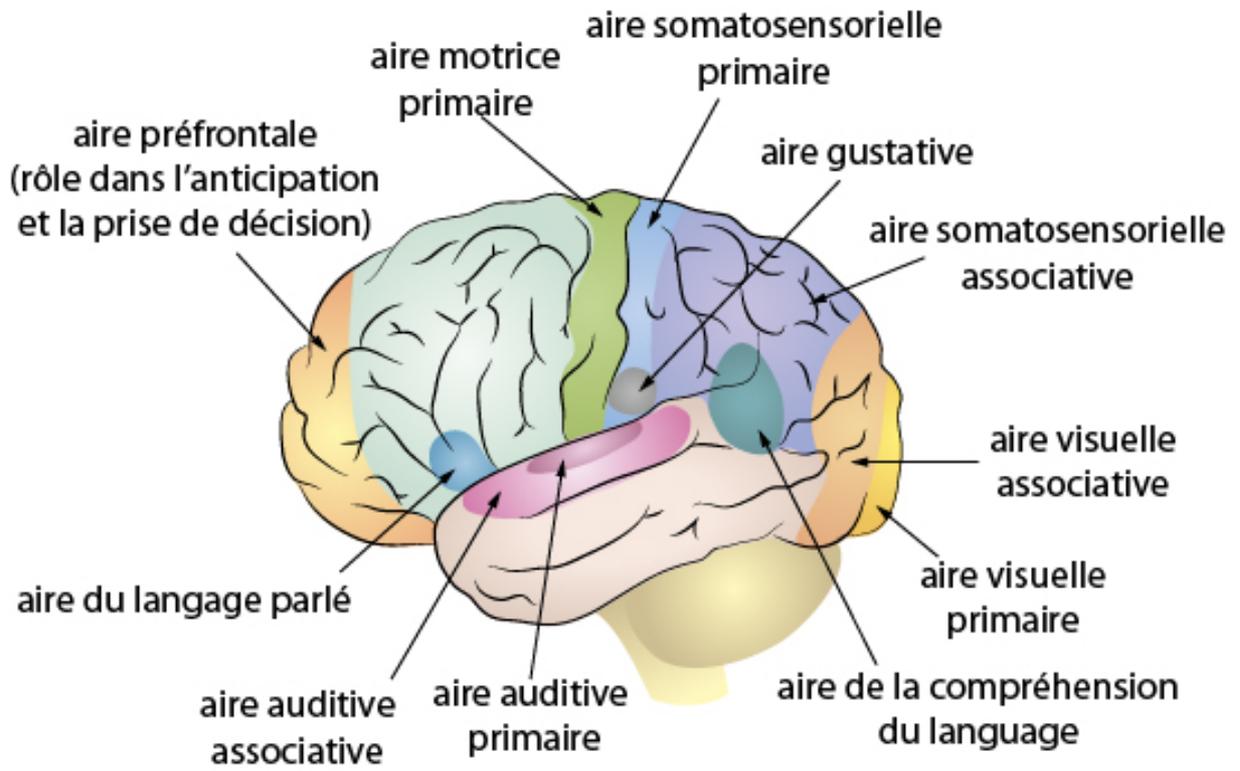
Annexe 2. La synapse



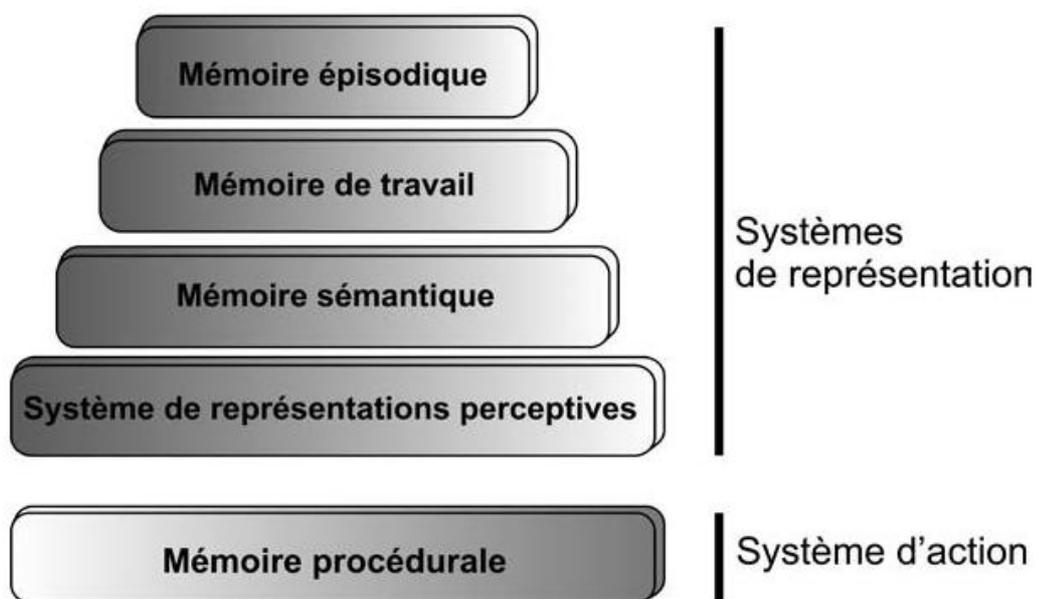
Annexe 3. Lobes cérébraux



Annexe 4. Aires cérébrales

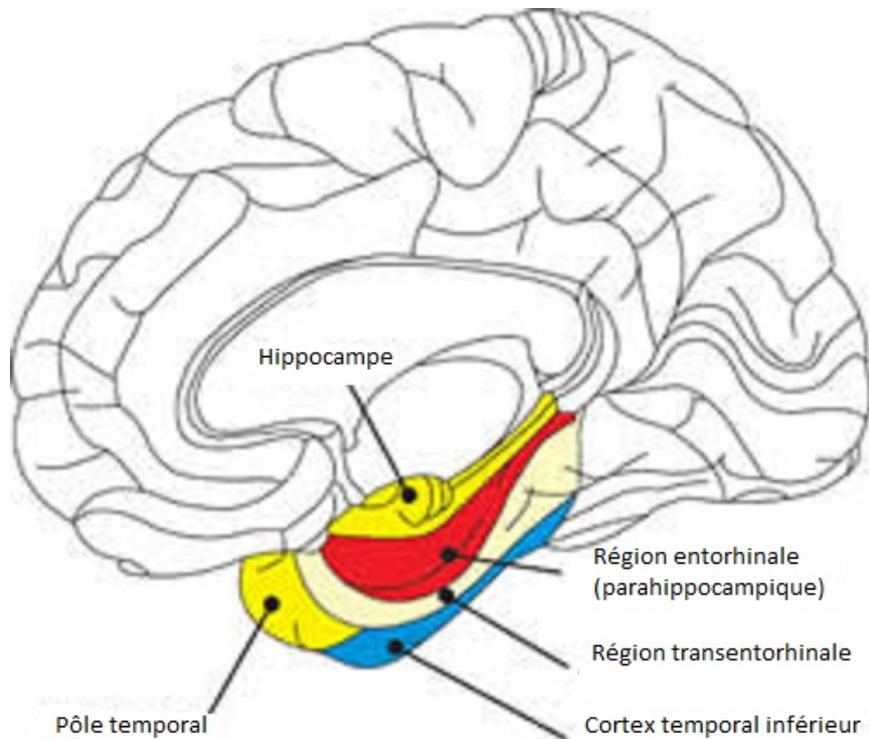
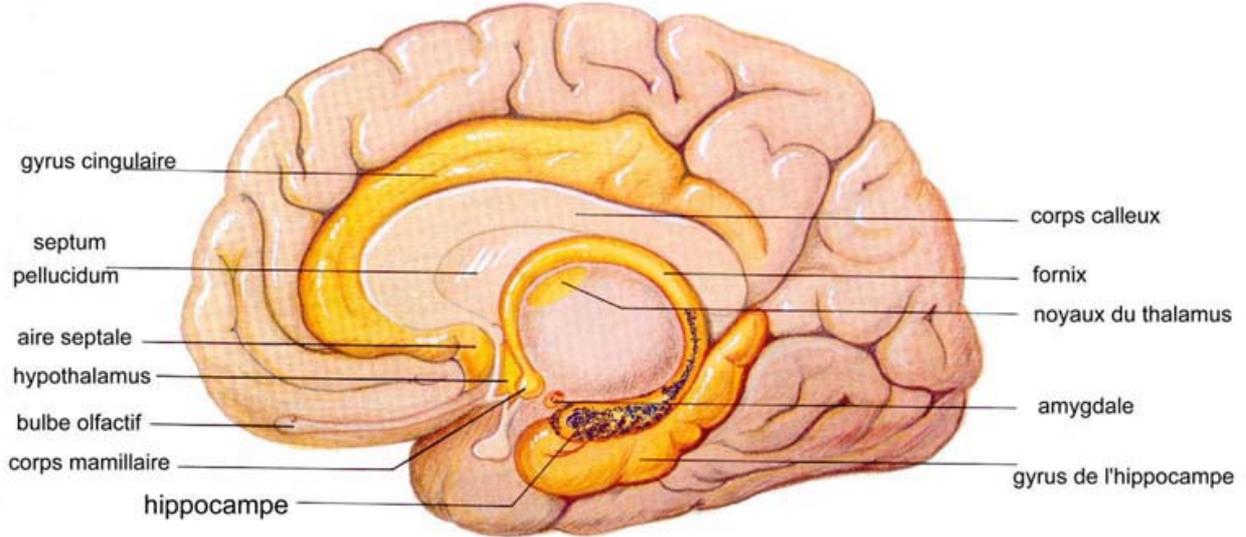


Annexe 5. Modèle de Tulving

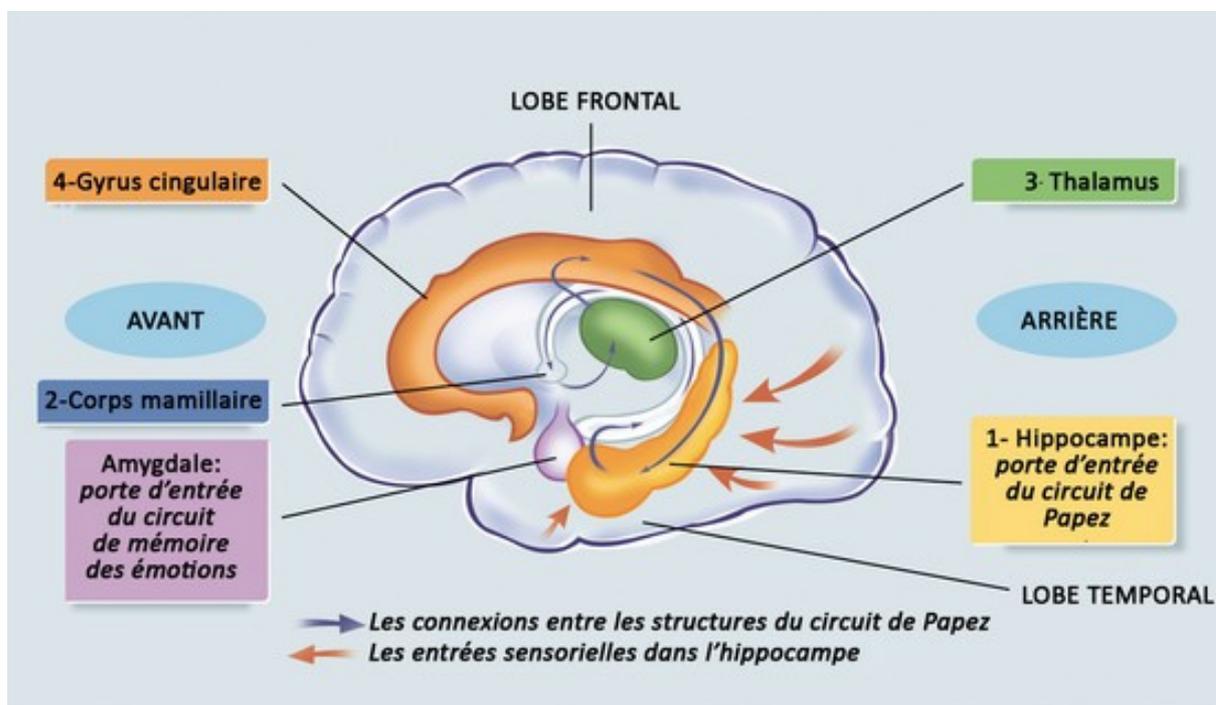


Annexe 6. L'hippocampe

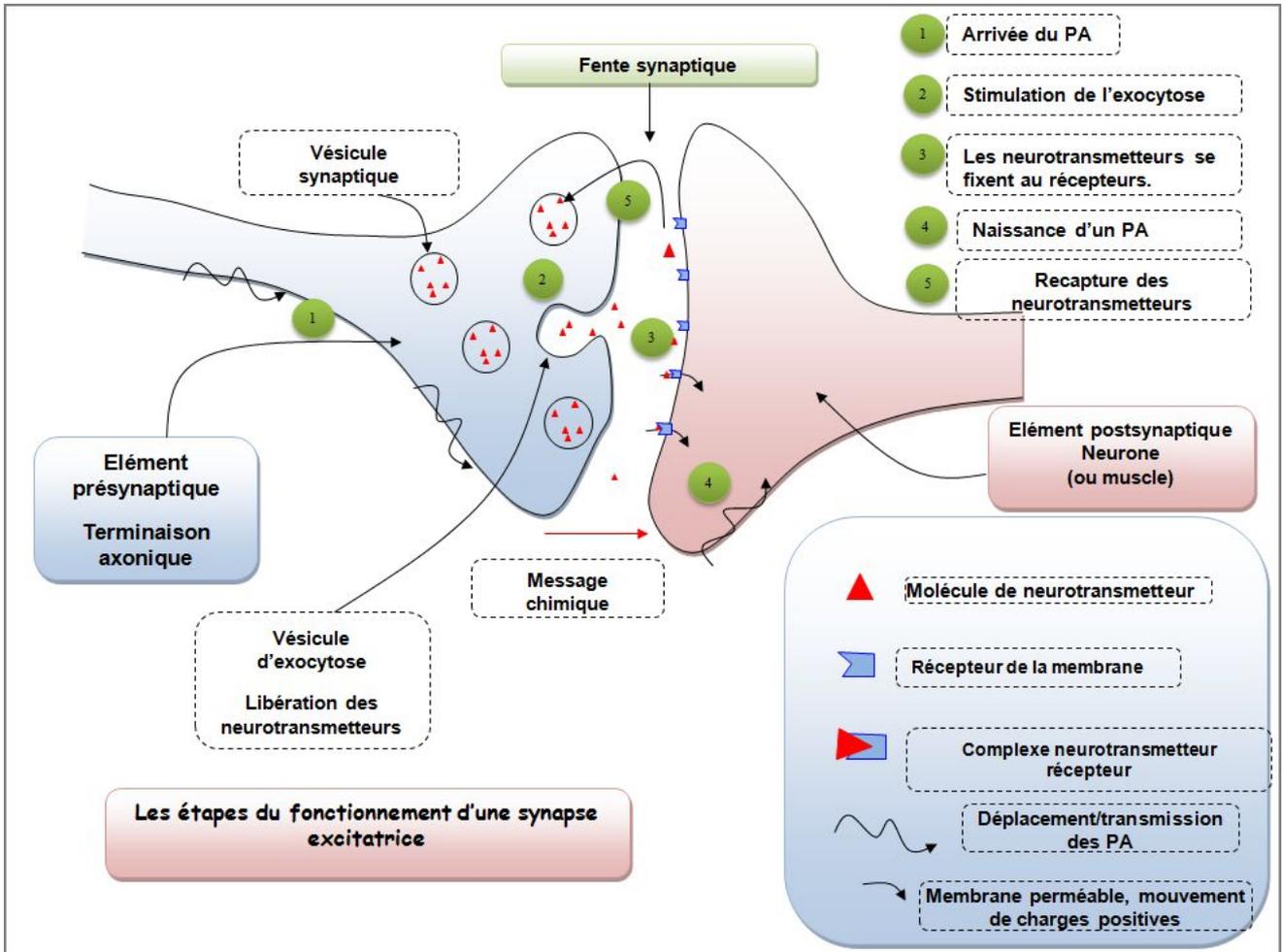
Coupe sagittale médiane du cerveau avec mise en évidence des structures du système limbique



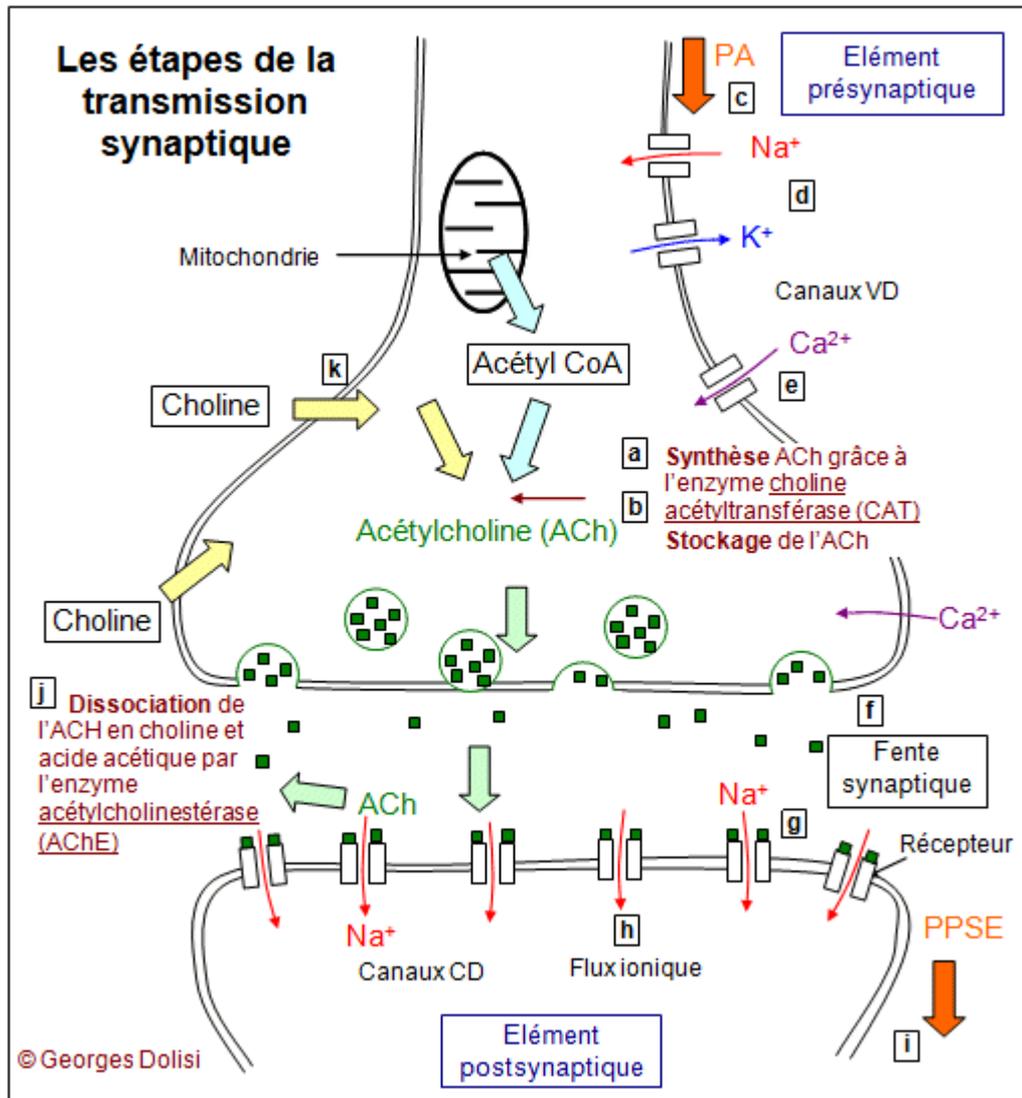
Annexe 7. Le circuit de Papez



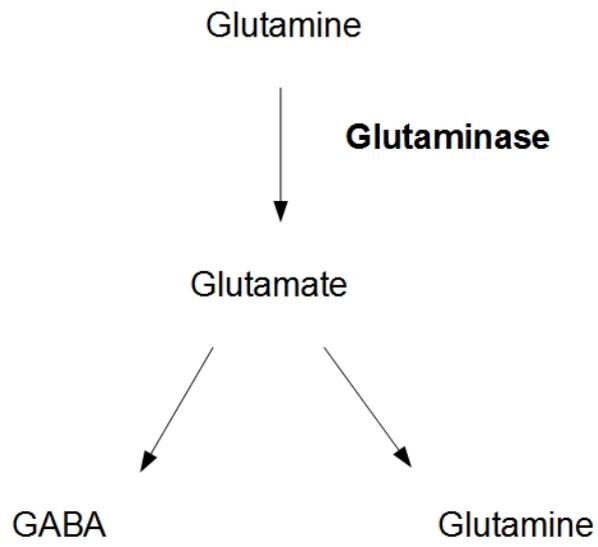
Annexe 8. Fonctionnement d'une synapse chimique



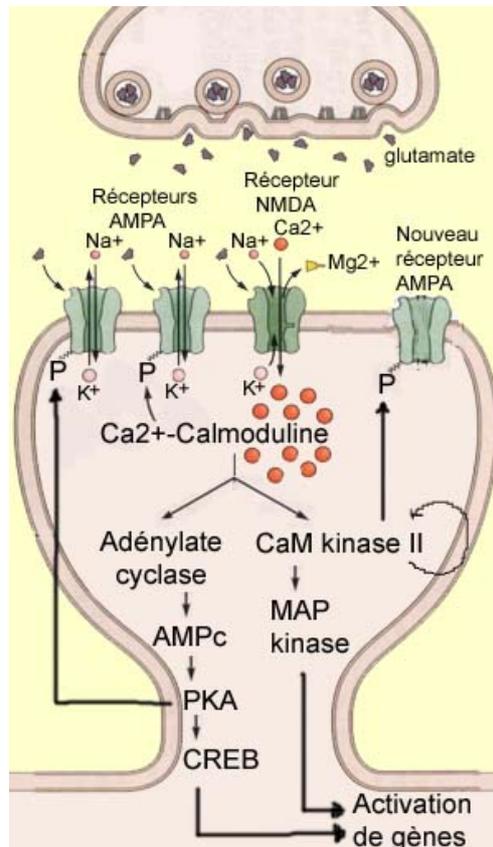
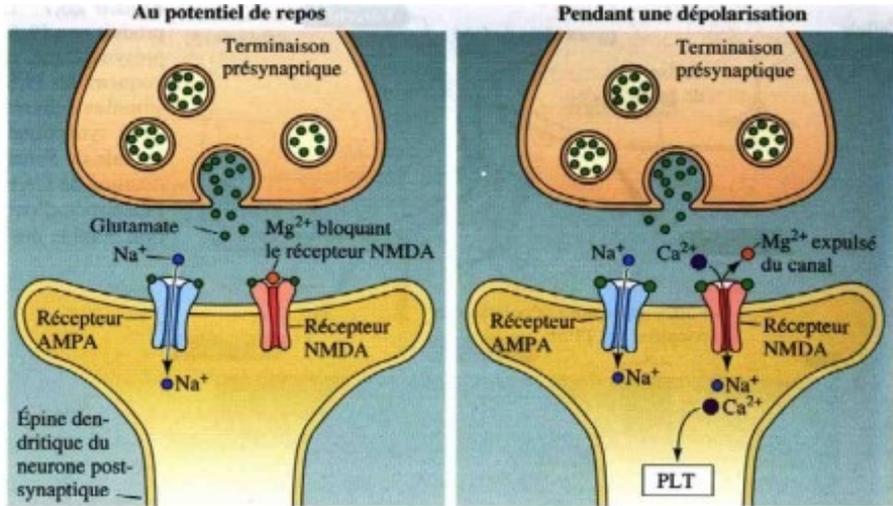
Annexe 9. Synthèse et métabolisme de l'acétylcholine



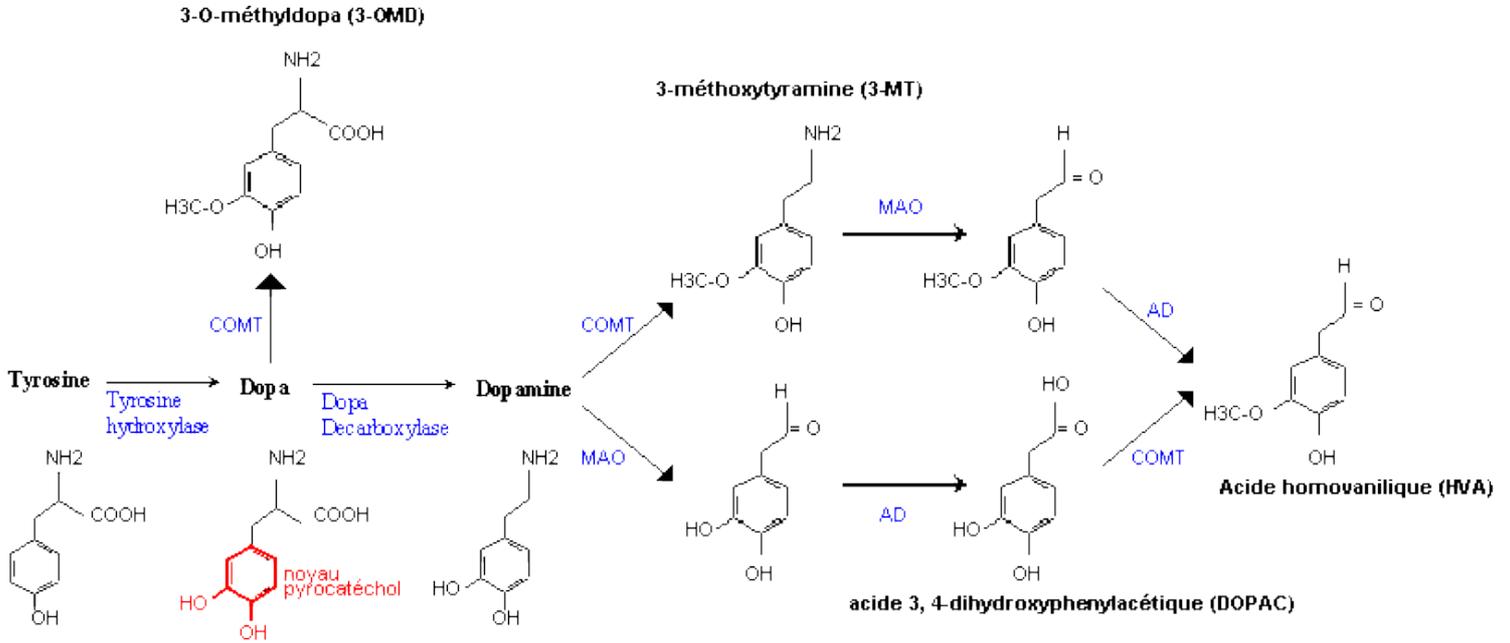
Annexe 10. Synthèse et métabolisme du glutamate



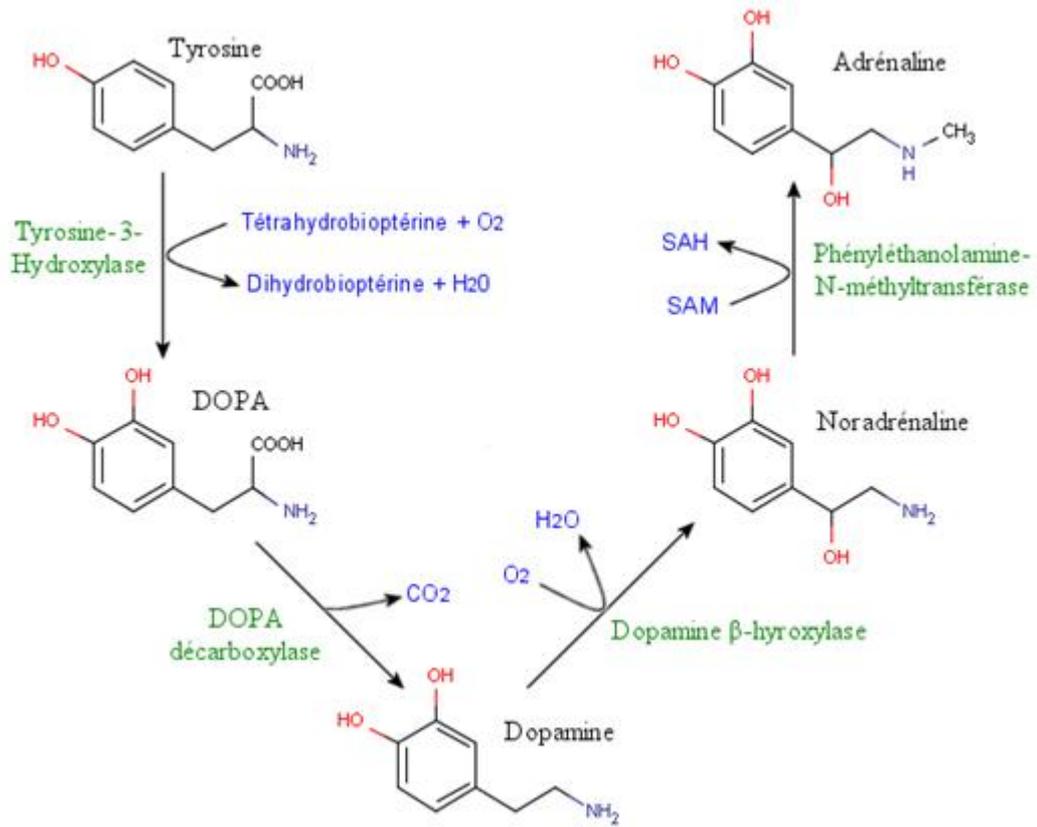
Annexe 11. Récepteurs du glutamate



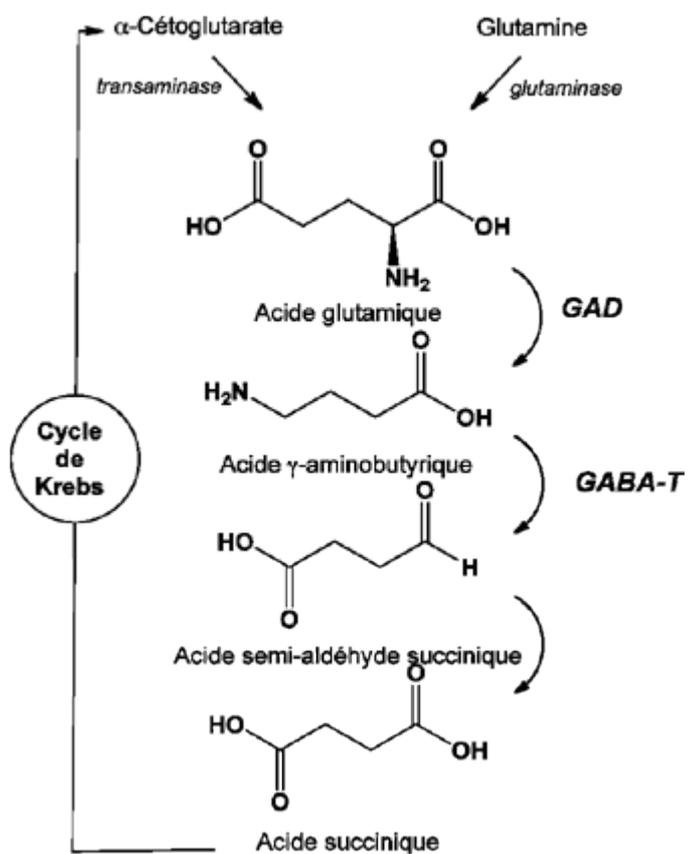
Annexe 12. Synthèse et métabolisme de la dopamine



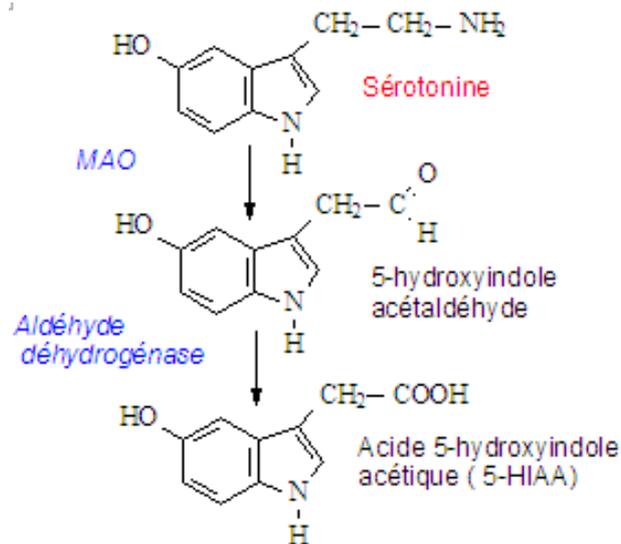
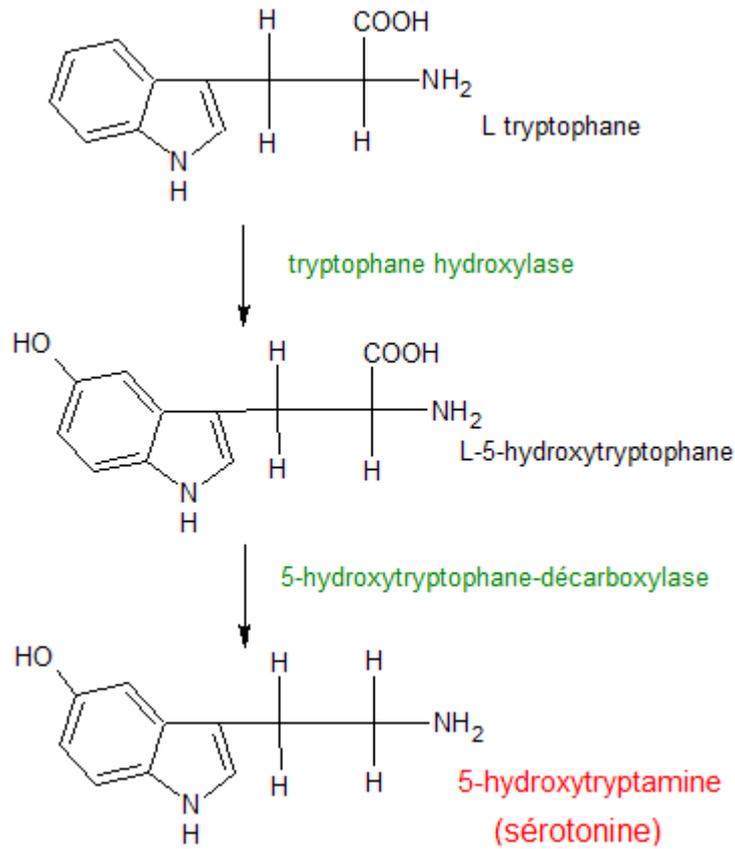
Annexe 13. Synthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline



Annexe 14. Synthèse du GABA

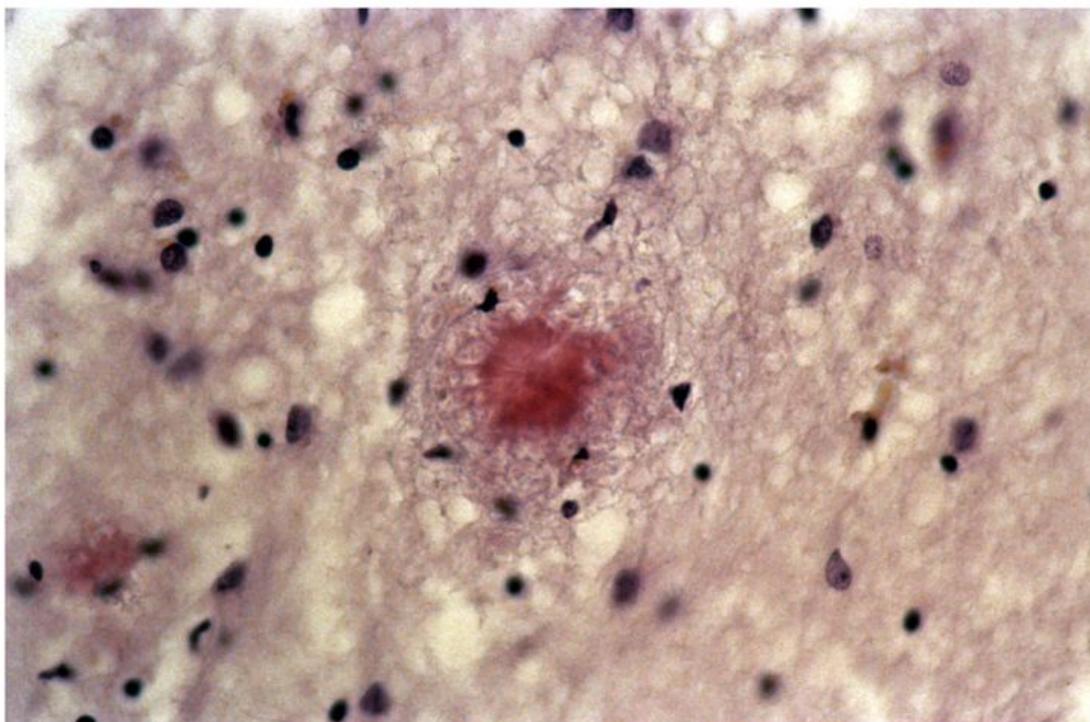


Annexe 15. Synthèse et métabolisme de la sérotonine



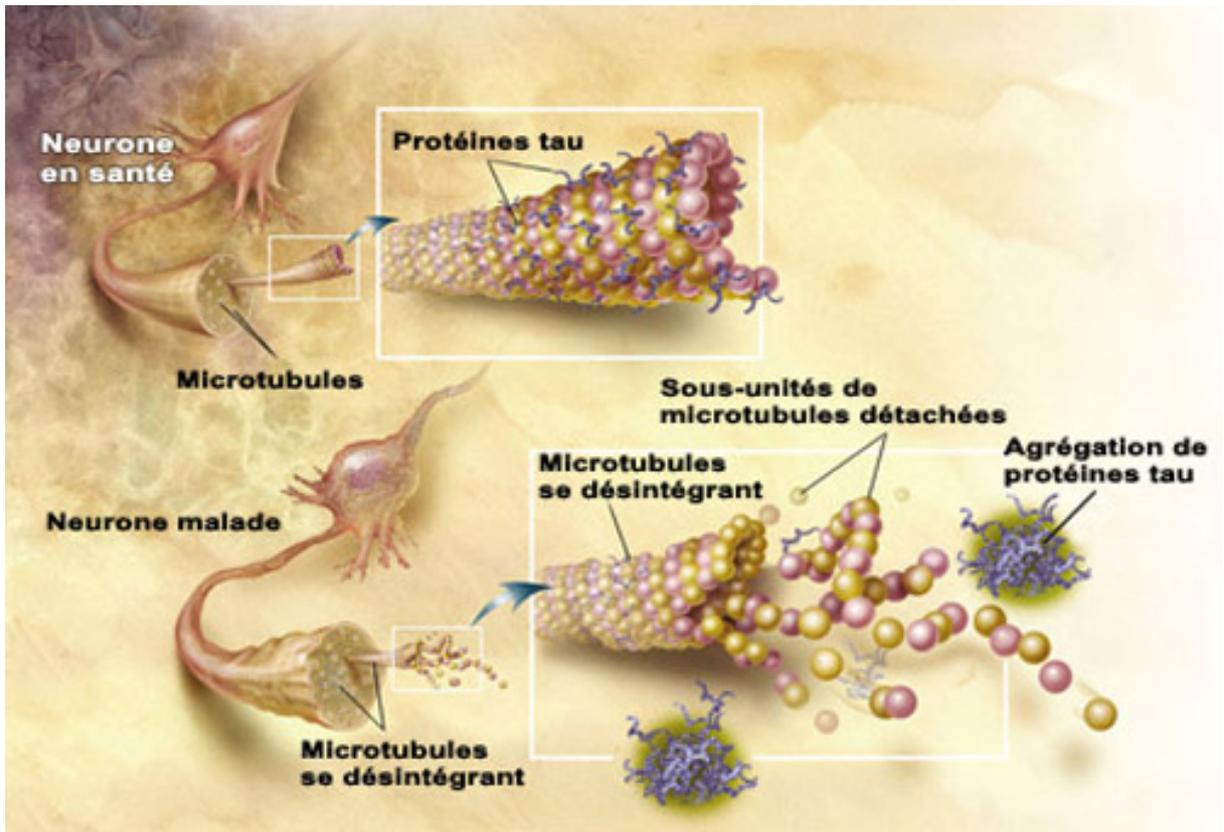
Annexe 16. Plaques amyloïdes

Maladie d'Alzheimer

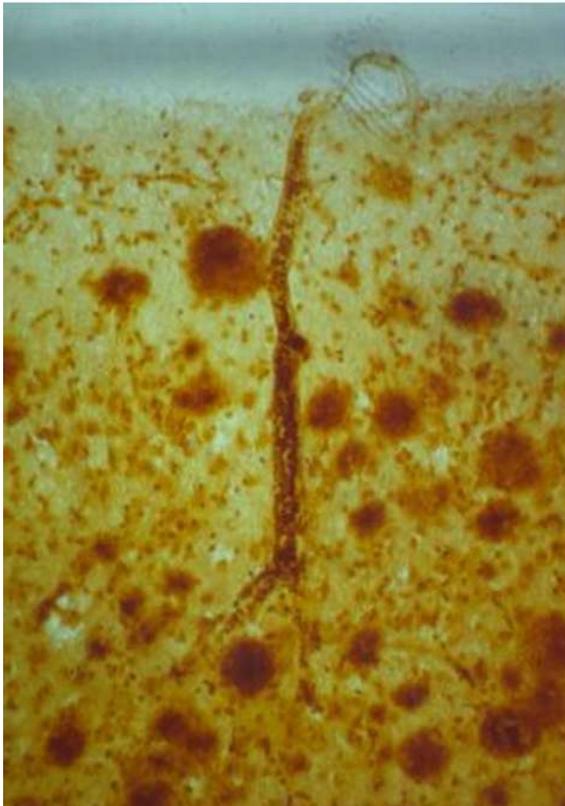


Plaque amyloïde (coloration rouge Congo)

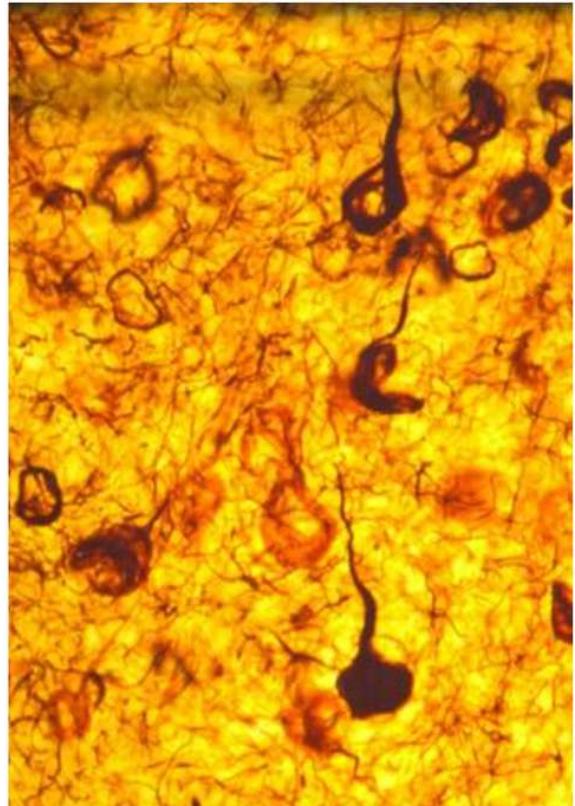
Annexe 17. Dégénérescence neurofibrillaire et plaques séniles



Plaques séniles



Dégénérescence neurofibrillaire (NFT)



Annexe 18. Mini Mental State Examination

Annexe 1. Mini mental state examination (MMSE) [53]

Orientation

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.

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 ?

Score/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 du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ici ?

Score/5

Apprentissage

Je vais vous dire 3 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
 12. Fleur
 13. Porte
- Répétez les 3 mots.

Score/3

Attention et calcul

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

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Score/5

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

Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

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

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Score/3

Langage

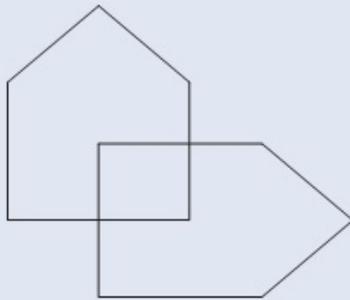
Score/9



22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?*
 Montrer votre montre.
23. *Quel est le nom de cet objet ?*
24. *Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"*
25. Posez 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. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrite en gros caractères : "**Fermez 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 m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.* Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens.
- Praxies constructives**
30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

0251665408251666432

Score total (0 à 30) :
 Score ≤ 27 , suspicion de troubles cognitifs ;
 score ≤ 24 , suspicion de démence



Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR

- A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :
1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)
 2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).
- B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.
- D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :
1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
 2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
 3. à des affections induites par une substance.
- E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.
- F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

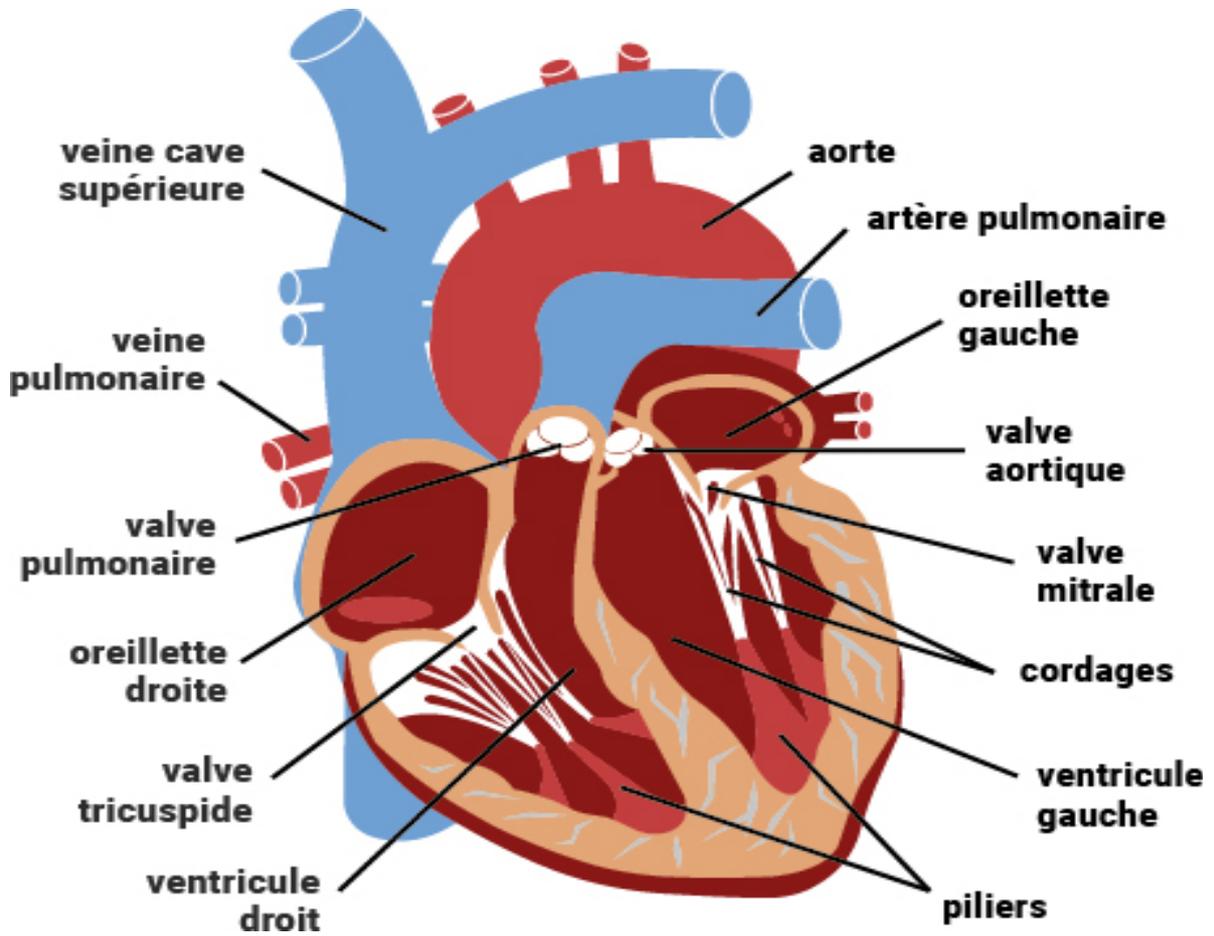
Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

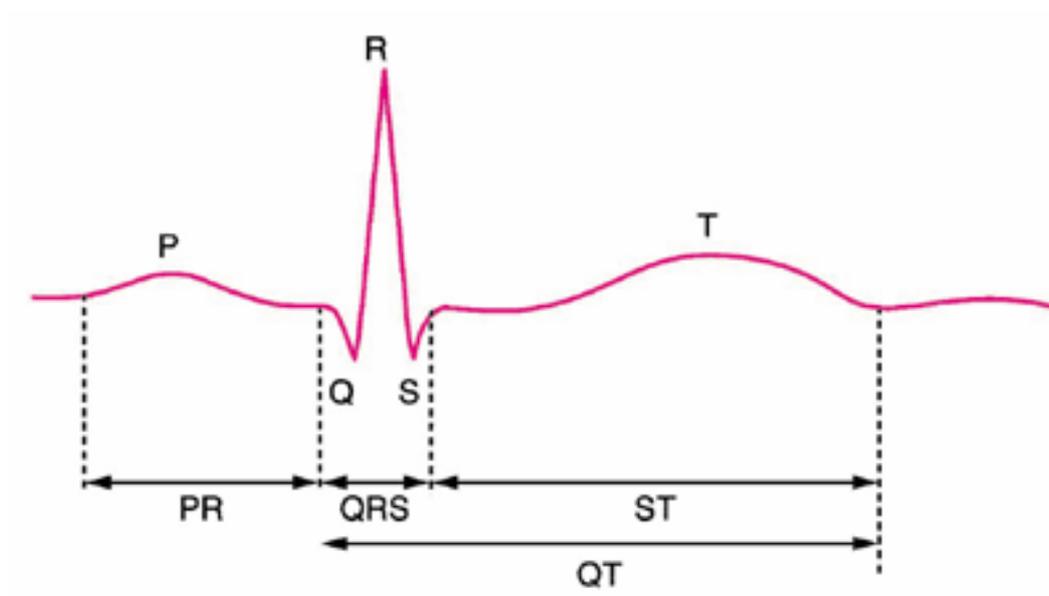
A début précoce : si le début se situe à 65 ou avant.

A début tardif : si le début se situe après 65 ans.

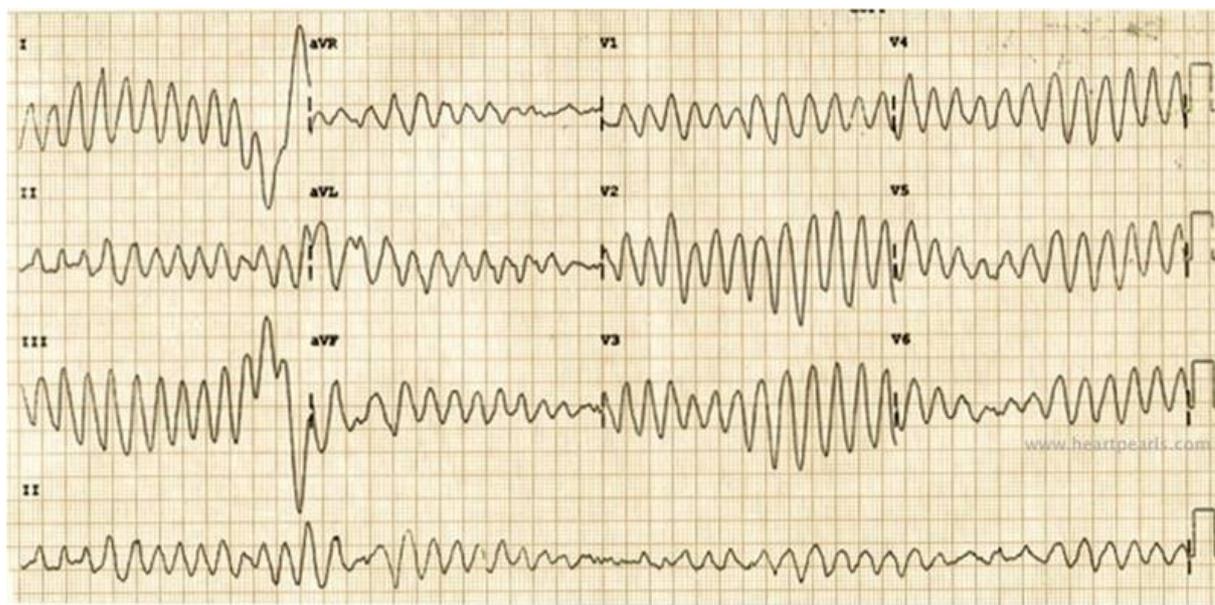
Annexe 20. Schéma du cœur



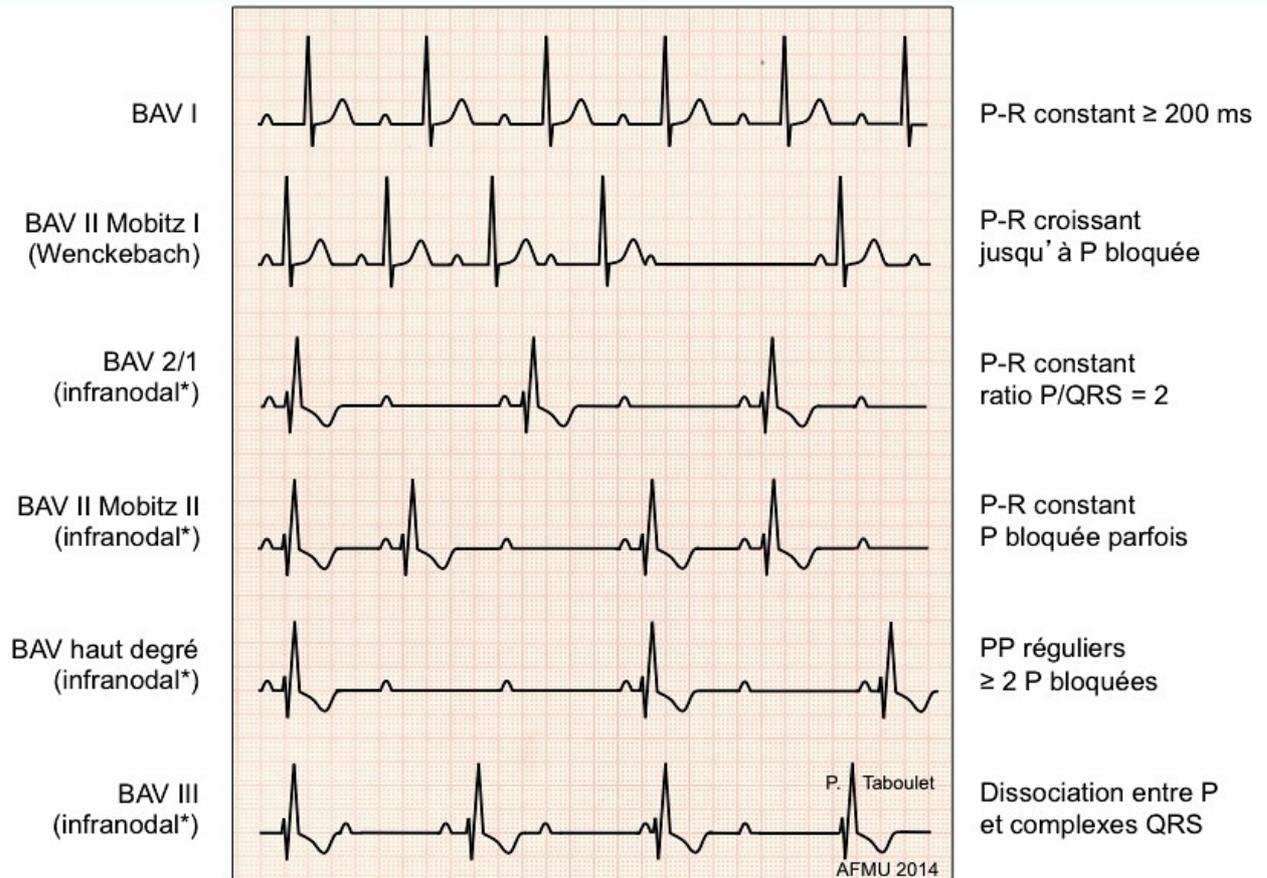
Annexe 21. Intervalle QT



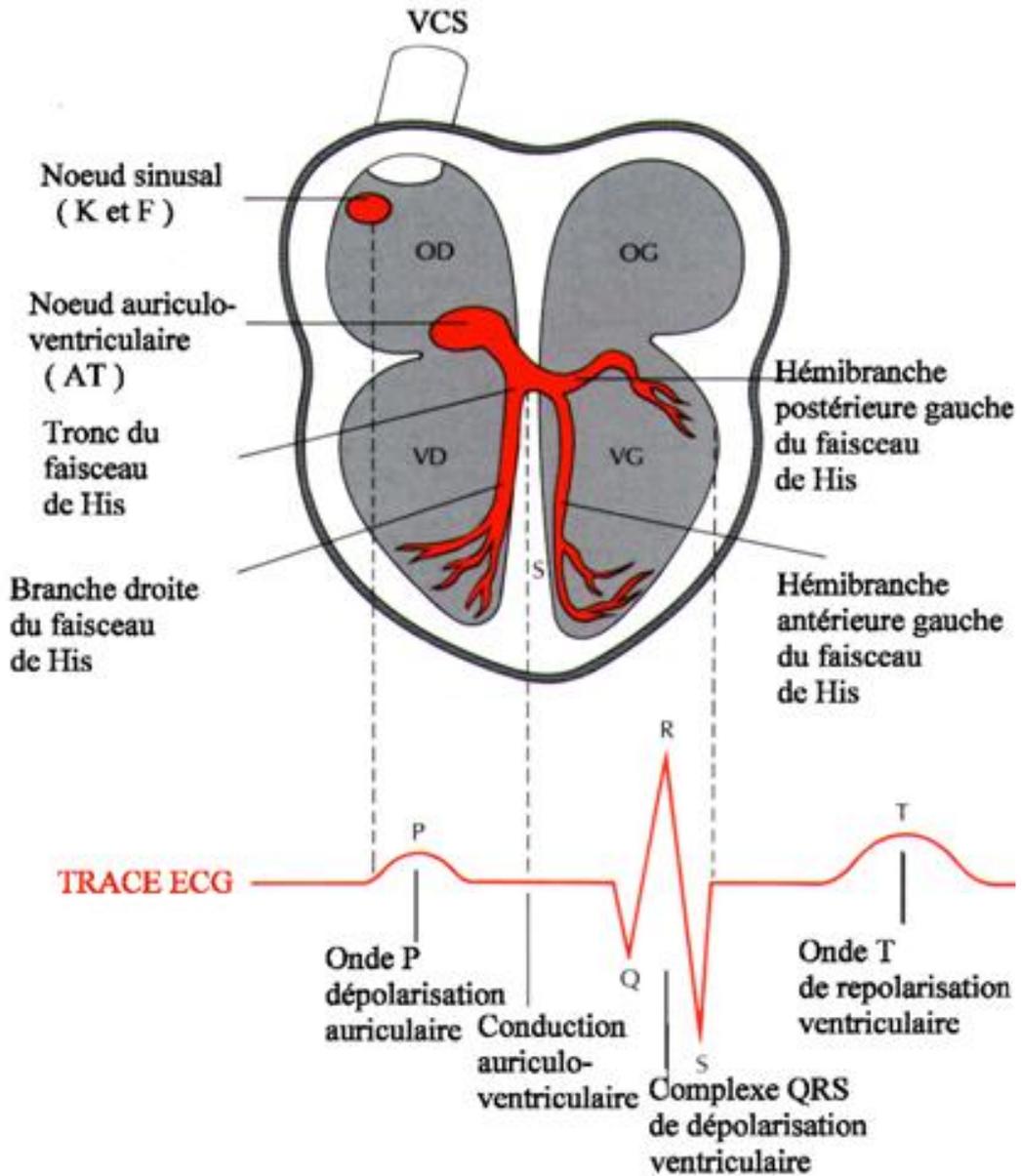
Annexe 22. Torsades de pointes à l'ECG



Bloc auriculo-ventriculaire

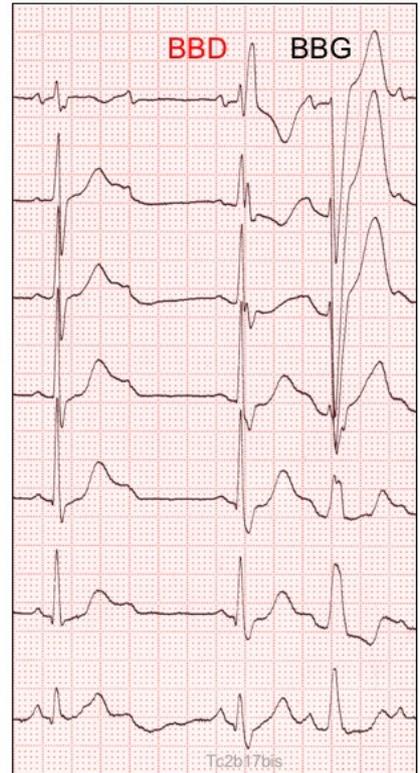
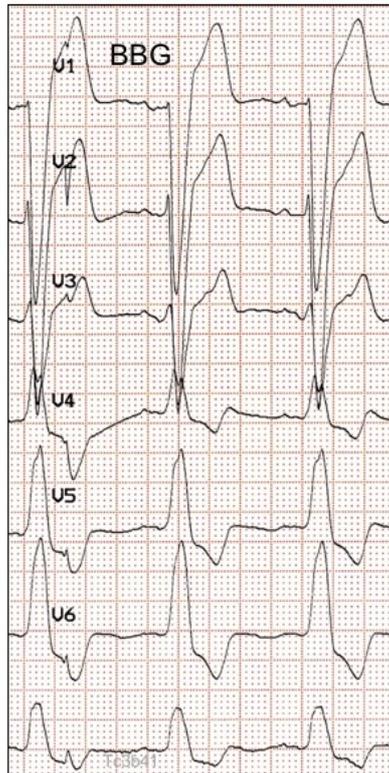
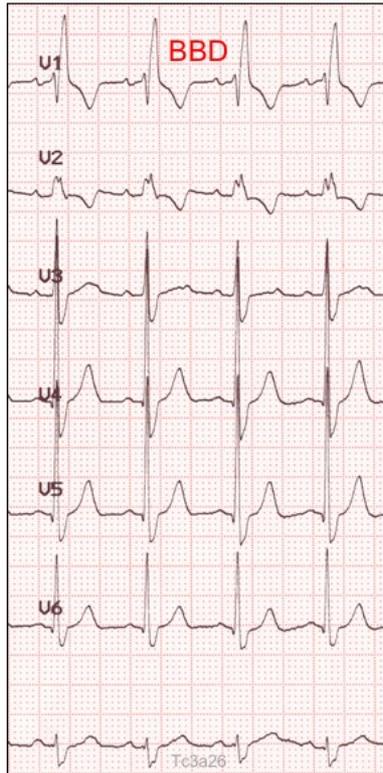


Annexe 24. Schéma du faisceau de His



Blocs de branche

A - bloc droit; B - bloc gauche; C - bloc alternant droit/gauche



Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



Laure HENRION

Les effets indésirables cardiovasculaires des anticholinestérasiques : revue de la littérature

Résumé :

Les anticholinestérasiques sont largement utilisés dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Cette pathologie neurodégénérative touche une population âgée, fragile et souvent traitée par de multiples médicaments.

Le mécanisme pharmacologique des anticholinestérasiques a un retentissement sur le plan cardiaque, en particulier une bradycardie.

L'objectif de cette thèse est d'étudier les différents effets indésirables cardiovasculaires induits par la prise d'anticholinestérasique, par une revue de la littérature

La revue de la littérature met en évidence l'existence possible d'effets indésirables cardiovasculaires avec la prise d'anticholinestérasiques, mais certaines études semblent démontrer le contraire. Au regard d'une inefficacité actuellement discutable de ces médicaments, le rapport bénéfice/risque des anticholinestérasiques doit être bien posé en particulier chez des patients ayant un terrain ou des médicaments cardiovasculaires.

Mots-clés : anticholinestérasique, effets indésirables, effets cardiovasculaires, démence

Cardiovascular side effects of anticholinesterasic drugs : review of literature

Anticholinesterasic drugs are widely used in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease. This neurodegenerative disorder affects an aged, frail population which often has numerous treatments.

The pharmacological mechanism of anticholinesterasic has an impact on the heart, particularly causing a bradycardia.

The aim of this thesis is to study the differents cardiovascular side effects induced by anticholinesterasic drugs, by a review of the literature.

The review of the literature highlights a possible occurrence of cardiovascular side effects with anticholinesterasic use, but other studies seems to prove the opposite. In view of the current questionable inefficiency of these drugs, the balance benefit/risk of anticholinesterasic must be established, particularly in patients with cardiovascular pathologies or treatments.

Keywords : anticholinesterasic, side effects, cardiovascular effects, dementia