

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 30 janvier 2025

Par

Juliette Voinier

La maladie d'Alzheimer : état des lieux des traitements d'hier à aujourd'hui, perspectives futures et rôle du pharmacien d'officine

Thèse dirigée par Elodie MARCELLAUD et François-Xavier TOUBLET

Examineurs :

M. Jérémie JOST, Professeur des universités - Praticien hospitalier

Président

Mme Elodie MARCELLAUD, Assistante hospitalo-universitaire

Juge

M. François-Xavier TOUBLET, Maître de conférences des universités

Juge

M. Saman SADEGHNIA, Docteur en Pharmacie

Juge

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 30 janvier 2025

Par

Juliette Voinier

La maladie d'Alzheimer : état des lieux des traitements d'hier à aujourd'hui, perspectives futures et rôle du pharmacien d'officine

Thèse dirigée par Elodie MARCELLAUD et François-Xavier TOUBLET

Examineurs :

M. Jérémie JOST, Professeur des universités - Praticien hospitalier

Président

Mme Elodie MARCELLAUD, Assistante hospitalo-universitaire

Juge

M. François-Xavier TOUBLET, Maître de conférences des universités

Juge

M. Saman SADEGHNIA, Docteur en Pharmacie

Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jeremy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire

Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Physiologie et pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie et pharmacologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Physiologie et pharmacologie
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy	Chimie analytique et bromatologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Professeur émérite

M. DESMOULIÈRE Alexis (à partir du 05/10/2024)	Physiologie et pharmacologie
--	------------------------------

Remerciements

Aux membres du jury,

À **monsieur Jeremy JOST**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de me libérer un temps que je vous sais précieux. Je suis fière de vous voir participer à la clôture de mon parcours étudiant.

À **madame Elodie MARCELLAUD** et **monsieur François-Xavier TOUBLET**, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Je vous remercie également pour votre patience, vos conseils, votre disponibilité malgré les difficultés inhérentes au travail à distance. Si je peux être fière du résultat de mon travail, c'est en grande partie grâce à vous.

À **monsieur Saman SADEGHNIA**, je vous remercie de m'avoir laissé le temps dont j'avais besoin pour réaliser ce projet. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour la confiance que vous avez placée en moi aux moments où j'en avais le plus besoin. Je ferais de mon mieux pour m'en montrer digne. Travailler avec vous est une chance.

À ma famille,

À **mes parents**, merci d'avoir toujours été là pour me soutenir et de m'avoir toujours laissé faire mes propres choix. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à votre éducation et je vous en serais pour toujours reconnaissante. Merci maman d'être un véritable pilier dans ma vie, et merci papa d'avoir su me transmettre l'envie d'apprendre et de comprendre. Si j'ai pu mener mon cursus à son terme, c'est grâce à vous.

À **mes frères et sœurs**, Arthur, Prune et Lucille. Même si nous ne sommes pas la famille qui communique le plus, je sais que je peux toujours compter sur vous. J'espère que vous savez aussi que je serais toujours là si vous avez besoin de moi.

À **tout le reste de ma famille**, mon grand-père Bernard, mon oncle Bertrand, ma tante Isabelle, ma tante Marie-José, ma cousine Emma et mon cousin Julien. Merci de votre présence et de votre soutien, j'espère rendre honneur à toute la famille.

À ma grand-mère France, et à mon grand-père Jean-Baptiste. Je pense à vous.

À ma grand-mère Madeleine.

À mes amis,

À **mes copains de Bordeaux** et alentours : Louis et Louis, Andony et Agathe, Malik, Guilhem, Thibault, Audrey, Alex, Franck. Merci pour tous les moments de bonheur ensemble, merci pour tous vos encouragements, merci pour toutes les blagues aussi, je me demande vraiment sur quoi vous allez pouvoir me vanner maintenant. Je pourrais vous remercier pour tellement de choses, mais vous savez que je sais que vous savez n'est-ce pas. On prend les mêmes et on continue !

À **mes copains de Limoges** : Mélanie, Mayon et Julie, Louis et Jiji, Paulo. Merci d'avoir été présents durant toutes mes (longues) études, mention spéciale à celle qui m'a suivie durant tout ce parcours un peu chaotique : Mélanie, je suis contente qu'on finisse ce parcours comme on l'a commencé, ensemble ! Merci pour toutes les Fêtes, toutes les soirées du

lundi, toutes ces perms à la coeurpo, tous ces rattrapages aussi... S'il fallait le refaire, je ne changerai rien. Même si je suis un peu plus loin maintenant, je sais qu'on ne se perdra pas de vue.

À mes copains de Fumel : Anne et Lena, Seb et Corentin. Anne et Lena, vous êtes mes plus anciennes amies, et même si on a eu des hauts et des bas, je suis heureuse que vous soyez toujours dans ma vie aujourd'hui. Merci en particulier à Lena sur qui je pourrais toujours compter, tu sais ce qu'il faudra faire pour fêter ça !

À Sam, merci d'avoir été là pour me soutenir malgré mes sautes d'humeur parfois difficiles à gérer. Merci également à Mathis qui à su me fournir les outils pour réaliser cette thèse au mieux.

À mes collègues,

À Aurélie, Laura, Manon, Marlène, Muriel, Ninon, Roxane, Séverine et Stéphanie. Merci d'avoir su me demander « Alors, t'en es ou de ta thèse ? » à la fréquence exacte pour ma motivation. Travailler avec vous est un plaisir, et il me tarde de continuer pour je l'espère de nombreuses années encore.

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/>



Liste des abréviations

ACh : AcétylCholine

AChE : AcétylCholinEstérase

ADCOMS : Alzheimer's Disease Composite Score

ADAS-Cog14 : Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 14

AICD : Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain

ALAT : Alanine AminoTransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APP : Amyloid Precursor Protein

APEC : Association à Prendre En Compte

ARIA : *amyloid-related imaging abnormalities*

ARNm : ARN messenger

ASAT : Aspartate AminoTransférase

ASO : Oligonucléotide AntiSens

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BACE1 : β -site Amyloid precursor protein Cleaving Enzyme 1

BM : Bleu de Méthylène

CDR SB : Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes

ChAT : Enzyme Choline AcétylTransférase

CMMR : Centres Mémoire de Ressource et Recherche

CRP : Protéine C-Réactive

CTD : Common Technical Document

DNF : Dégénérescences NeuroFibrillaires

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EPA : Acide gras oméga-3 EicosaPentaénoïque

FDA : Food and Drug Administration

GDS : Geriatric Depression Scale

GRECO : Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IACHÉ : Inhibiteurs de l'AcétylCholinEstérase
IM : Interactions Médicamenteuses
INM : Interventions Non Médicamenteuses
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LCR : Liquide CéphaloRachidien
LMTM : Leuco-MéthylThioninium bis-hydroMéthanesulfonate
MA : Maladie d'Alzheimer
MAPT : Microtubule-Associated Protein Tau
MCI : Mild Cognitive Impairment
Mini-Cog : Mini Cognitive Assessment Instrument
MMSE : Mini-Mental State Examination
MoCA : Montreal Cognitive Assessment
MSCs : Cellules Souches Mésoenchymateuses
OASIS : Open Access Series of Imaging Studies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PE : Précautions d'Emploi
PIB : Pittsburgh compound B
PICALM : Phosphatidylinositol-binding Clathrin Assembly
PP2A : Protéine Phosphatase 2A
QPC : Questionnaire de Plainte Cognitive
RNMDA : Récepteur N-méthyl-D-aspartate
TEP : Tomographie par Emission de Positron
TLR : Toll Like Receptor
TREM2 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2
TSH : ThyroStimuline Hypophysaire

Table des matières

Introduction.....	17
I. La maladie d'Alzheimer.....	18
I.1. Généralités et histoire de la maladie.....	18
I.2. Symptômes.....	20
I.2.1. Troubles cognitifs.....	20
I.2.1.1. Altération de la mémoire.....	20
I.2.1.2. Atteinte des fonctions exécutives.....	21
I.2.1.3. Atteinte des fonctions instrumentales.....	21
I.2.1.4. Les fonctions attentionnelles.....	21
I.2.2. Troubles psycho-comportementaux.....	21
I.2.2.1. Symptômes psychologiques.....	22
I.2.2.1.1. Apathie.....	22
I.2.2.1.2. Symptômes dépressifs.....	23
I.2.2.1.3. Symptômes anxieux.....	23
I.2.2.1.4. Manifestations psychotiques.....	24
I.2.2.2. Symptômes comportementaux.....	24
I.2.2.2.1. Comportements agressifs.....	24
I.2.2.2.2. Troubles du sommeil.....	24
I.2.2.2.3. Troubles des conduites alimentaires.....	25
I.2.2.2.4. Comportements moteurs aberrants.....	25
I.2.2.2.5. Exaltation de l'humeur et désinhibition.....	25
I.3. Etiologie et pathogénie.....	25
I.3.1. Etiologie.....	25
I.3.1.1. Formes sporadiques.....	25
I.3.1.2. Formes héréditaires.....	26
I.3.2. Pathogénie.....	26
I.3.2.1. L'hypothèse amyloïde.....	26
I.3.2.1.1. Synthèse du peptide A β	27
I.3.2.1.2. Elimination du peptide A β	28
I.3.2.1.3. Accumulation et agrégation du peptide A β	28
I.3.2.2. Dégénérescences neurofibrillaires.....	29
I.3.2.2.1. Rôle physiologique de tau.....	30
I.3.2.2.2. Hyperphosphorylation de tau : la cascade pathologique.....	30
I.3.2.2.3. Agrégation et accumulation de tau.....	31
I.4. Physiopathologie.....	32
I.4.1. Dysfonctionnement neuronal et pertes de synapses.....	32
I.4.2. Inflammation.....	32
I.4.3. Dysfonctionnement mitochondrial.....	33
I.5. Diagnostic.....	33
I.5.1. Evaluation clinique : anamnèse et examens neurologiques.....	33
I.5.2. Tests cognitifs standardisés.....	35
I.5.3. Imagerie cérébrale.....	36
I.5.4. Biomarqueurs.....	37
I.5.4.1. Biomarqueurs d'imagerie.....	37
I.5.4.2. LCR et sang.....	38

I.5.5. Utilisation de l'intelligence artificielle.....	38
I.6. Pronostic.....	39
I.6.1. Les différents stades de la maladie.....	39
I.6.2. Facteurs de pronostic.....	39
II. Traitements médicamenteux et ateliers à visée thérapeutique.....	41
II.1. Les traitements préexistants dans la maladie d'Alzheimer.....	41
II.1.1. Les traitements symptomatiques.....	41
II.1.1.1. Déremboursement et place dans la stratégie thérapeutique.....	41
II.1.1.2. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : donepezil, rivastigmine, galantamine. .	42
II.1.1.2.1. Mécanisme d'action et présentation des formes médicamenteuses.....	42
II.1.1.2.1.1. Donépézil chlorhydrate : ARICEPT® + Gé.....	42
II.1.1.2.1.2. Rivastigmine hydrogénotartrate : EXELON® + Gé.....	43
II.1.1.2.1.3. Galantamine bromhydrate : REMINYL® + Gé.....	43
II.1.1.2.2. Effets indésirables communs aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. .	44
II.1.1.2.3. Interactions médicamenteuses.....	45
II.1.1.2.3.1. Interactions avec les anticholinergiques.....	45
II.1.1.2.3.2. Interactions avec les médicaments affectant le système nerveux central.....	45
II.1.1.2.3.3. Interactions avec les agents bradycardisants.....	45
II.1.1.2.3.4. Interactions pharmacocinétiques.....	45
II.1.1.3. Antagoniste des récepteurs NMDA : la mémantine chlorydrate EBIXA®.....	45
II.1.2. Traitements abandonnés ou controversés.....	46
II.1.2.1. Inhibiteurs de la kinase CDK5 et GSK-3β.....	47
II.1.2.2. La latrépirdine.....	47
II.1.2.3. Approches anti-inflammatoires et antioxydantes.....	47
II.2. Interventions non médicamenteuses.....	47
II.2.1. Introduction.....	47
II.2.2. Les différentes interventions non médicamenteuses.....	48
II.2.2.1. Fonctionnement cognitif et communication.....	48
II.2.2.2. Approches psychologiques et comportementales.....	50
II.2.2.3. Capacités physiques et autonomie fonctionnelle.....	51
II.2.3. Environnement adapté.....	52
II.2.4. Rôle des aidants.....	52
II.2.4.1. Soutien et formation des aidants.....	52
II.2.4.2. Collaboration avec les professionnels de santé.....	53
II.2.5. Efficacité et limites.....	54
II.2.5.1. Evaluation de l'efficacité des interventions non médicamenteuses.....	54
II.2.5.2. Limites et contraintes pratiques.....	55
II.2.6. Conclusion et perspectives futures.....	56
III. Recherche de nouveaux traitements et rôle du pharmacien d'officine.....	57
III.1. Nouveaux traitements en développement.....	57
III.1.1. Innovations thérapeutiques ciblant les mécanismes pathologiques.....	57
III.1.1.1. Ciblage des peptides amyloïdes.....	57
III.1.1.1.1. Réduction de la production du peptide Aβ.....	57
III.1.1.1.1.1. Inhibiteurs de BACE.....	57
III.1.1.1.1.2. Inhibiteurs de la γ-sécrétase.....	57
III.1.1.1.1.3. Inhibiteurs de la α-sécrétase.....	58
III.1.1.1.2. Immunothérapies anti-amyloïdes.....	58

III.1.1.1.2.1. Immunothérapie active.....	58
III.1.1.1.2.2. Immunothérapie passive.....	59
III.1.1.1.3. Prévention de l'agrégation et dissolution des plaques.....	59
III.1.1.2. Thérapies anti-tau.....	59
III.1.1.2.1. Inhibiteurs de l'agrégation de tau.....	60
III.1.1.2.2. Oligonucléotides antisens.....	60
III.1.1.2.3. Modifications post-traductionnelles de tau.....	61
III.1.1.2.4. Immunothérapie.....	61
III.1.1.2.4.1. Immunothérapie active.....	61
III.1.1.2.4.2. Immunothérapie passive.....	61
III.1.1.3. Thérapies ciblant d'autres mécanismes.....	62
III.1.1.3.1. Neuroprotection.....	62
III.1.1.3.2. Approches anti-inflammatoires.....	62
III.1.1.3.3. Mécanismes ciblant les facteurs de croissance.....	62
III.1.1.3.4. Approches métaboliques.....	63
III.1.1.3.5. Thérapies par cellules souches.....	63
III.1.2. Innovations technologiques et médicales.....	63
III.1.2.1. Technologies pour un diagnostic précoce et personnalisé.....	63
III.1.2.2. Thérapies numériques et dispositifs connectés.....	63
III.1.2.3. Innovations en pharmacotechnologie et biotechnologie.....	64
III.2. Focus sur le lecanemab : Lequemi®.....	64
III.2.1. Mécanisme d'action.....	64
III.2.1.1. Sélectivité pour les protofibrilles.....	64
III.2.1.2. Phagocytose et élimination.....	64
III.2.1.3. Réduction des processus pathologiques secondaires.....	64
III.2.1.4. Action précoce dans la cascade amyloïde.....	65
III.2.2. Efficacité clinique.....	65
III.2.2.1. Analyse de l'essai clinique Study 201.....	65
III.2.2.1.1. Contexte et objectifs.....	65
III.2.2.1.2. Méthode de l'essai clinique Study 201.....	65
III.2.2.1.3. Résultats principaux.....	66
III.2.2.1.4. Effets indésirables rapportés.....	66
III.2.2.1.5. Conclusion.....	67
III.2.2.2. Analyse de l'essai clinique Clarity AD.....	67
III.2.2.2.1. Contexte et objectifs.....	67
III.2.2.2.2. Méthodologie de l'étude.....	67
III.2.2.2.3. Résultats principaux.....	67
III.2.2.2.4. Effets indésirables rapportés.....	68
III.2.2.2.5. Conclusion.....	68
III.2.3. Autorisation de Mise sur le Marché en Europe.....	68
III.2.3.1.1. Soumission du dossier de demande d'AMM.....	69
III.2.3.1.2. Evaluation par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP).....	69
III.2.3.1.3. Recommandations du CHMP.....	69
III.2.3.1.4. Décision finale de la Commission Européenne.....	70
III.2.4. Indication et modalités d'administration.....	70
III.2.4.1. Indications du LEQEMBI®.....	70
III.2.4.1.1. Critères cliniques pour la prescription.....	70
III.2.4.1.2. Accessibilité du traitement.....	70

III.2.4.2. Modalités d'administration.....	71
III.2.4.2.1. Posologie et protocole d'administration.....	71
III.2.4.2.2. Monitoring des patients.....	71
III.2.5. Effets indésirables et interactions médicamenteuses.....	71
III.2.5.1. Effets indésirables.....	71
III.2.5.1.1. Effets indésirables fréquents.....	71
III.2.5.1.2. Anomalies liées à l'imagerie amyloïde (ARIA).....	72
III.2.5.1.2.1. ARIA-E (œdème cérébral).....	72
III.2.5.1.2.2. ARIA-H (Hémorragie cérébrales/ microhémorragies).....	72
III.2.5.1.3. Effets indésirables graves.....	73
III.2.5.2. Interactions médicamenteuses identifiées.....	73
III.2.5.2.1. Anticoagulants et antithrombotiques.....	73
III.2.5.2.2. Médicaments agissant sur le SNC.....	74
III.3. Rôle du pharmacien d'officine.....	74
III.3.1. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.....	74
III.3.1.1. Le pharmacien comme acteur de proximité.....	74
III.3.1.2. Conseils et éducation thérapeutique.....	75
III.3.1.3. Le pharmacien dans la coordination des soins.....	75
III.3.2. Perspectives d'avenir pour le pharmacien d'officine.....	76
III.3.2.1. Nouvelles missions du pharmacien dans le cadre de la maladie d'Alzheimer.....	76
III.3.2.2. Intégration des technologies numériques dans le suivi des patients.....	76
Conclusion.....	77
Références bibliographiques.....	78
Annexes.....	90
Serment De Galien.....	96

Table des illustrations

Figure 1 : Les principales fonctions cognitives [20].....	20
Figure 2 : Prévalence des troubles psycho-comportementaux dans la maladie d'Alzheimer [24].....	22
Figure 3 : Les voies non-amyloïdogéniques et amyloïdogéniques [46].....	27
Figure 4 : Les différents types de plaques amyloïdes présents chez les patients atteints de MA [56].....	29
Figure 5 : Les différents niveaux de maturités des dégénérescences neurofibrillaires [63]...	30
Figure 6 : Les différents ateliers utilisés pour le renforcement du fonctionnement cognitif et de la communication [111].....	49
Figure 7 : Les différents ateliers utilisés pour diminuer les troubles psychologiques et comportementaux [111].....	50
Figure 8 : Les différents ateliers utilisés pour préserver les capacités physiques et l'autonomie fonctionnelle [111].....	51
Figure 9 : Principales caractéristiques des ARIA-E [167].....	72
Figure 10 : Principales caractéristiques des ARIA-H [167].....	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Présentation, indication, posologie et APEC du donépézil.....	42
Tableau 2 : Présentation, indications, posologie et effets indésirables de la rivastigmine.....	43
Tableau 3 : Présentation, indication, posologie, effets indésirables APEC de la galantamine	44
Tableau 4 : Présentation, indication, posologie, effets indésirables, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses de la mémantine.....	46

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est devenue depuis sa découverte il y a plus d'un siècle une priorité majeure de santé publique. Cette pathologie neurodégénérative complexe, qui affecte principalement les personnes âgées, se caractérise par un déclin progressif des fonctions cognitives et par des altérations comportementales, rendant le quotidien des patients et de leurs proches de plus en plus difficile.

Avec plus d'un million de personnes touchées en France et des projections en forte hausse en raison du vieillissement de la population, la MA constitue un enjeu médical et sociétal de premier ordre [1]. Ses mécanismes physiopathologiques restent encore partiellement élucidés, rendant la mise au point de traitements curatifs particulièrement ardue.

Face à ce défi, la prise en charge repose principalement sur des traitements symptomatiques, combinés à des interventions non médicamenteuses et à un accompagnement personnalisé des patients et de leurs aidants. Le pharmacien d'officine, de par sa position unique au sein du système de santé, joue un rôle clé dans l'accompagnement, le dépistage précoce et l'éducation thérapeutique.

Cette thèse propose d'explorer la maladie d'Alzheimer et ses traitements sous un angle multidimensionnel, en mettant en lumière les avancées scientifiques, les limites des traitements actuels et les perspectives futures. Elle s'intéresse également au rôle essentiel du pharmacien dans la prise en charge de cette maladie, tant dans son aspect thérapeutique que dans l'accompagnement des patients et de leurs familles.

I. La maladie d'Alzheimer

I.1. Généralités et histoire de la maladie

Avant d'entrer dans l'histoire de la découverte de la maladie d'Alzheimer (MA), il est important de définir un mot connu de tous mais au sens plutôt flou : la démence.

Originaire du latin *dementia*, il est formé du préfixe « de » signifiant privation ou perte, de la racine « ment » qui signifie esprit, et du suffixe « ia » qui indique un état. Etymologiquement, la définition de la démence serait donc « un état hors de l'esprit ». La démence est connue de l'humanité depuis longtemps, déjà durant l'antiquité les philosophes cherchaient à en comprendre les causes et les symptômes. Platon (428-347 av J.-C.) pensait qu'un âge avancé menait forcément à la démence de par le déclin des performances cognitives, tandis que Marcus Tullius Cicero (106-43 av J.-C.) soutenait la position inverse en réfutant l'inévitabilité évoquée par Platon [2].

Durant les Temps modernes, en 1797, un diagnostic de démence est proposé pour la première fois en tant que terme médical par le docteur français Philippe Pinel (1745-1826) [3]. Son disciple, Jean Etienne Dominique Esquirol (1772-1840), poursuivra ses travaux et proposera la définition de la démence suivante en 1838 : « Affection cérébrale, ordinairement sans fièvre, et chronique, caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté : l'incohérence des idées, le défaut de spontanéité intellectuelle et morale sont les signes de cette affection » [4].

Quelques décennies plus tard, en 1907, un neurologue et psychiatre allemand, le docteur Alois Alzheimer (1864-1915) publia un article sur une forme particulière de démence [5]. Cet article traite du cas de Mme Auguste D., une femme de 51 ans amenée en institution par sa famille suite à des changements dans sa personnalité : mémoire défaillante, difficulté de langage, facultés de compréhension altérées. Le docteur suivra cette patiente de 1901 jusqu'à son décès en 1906, à la suite duquel il pratiquera l'autopsie de son cerveau. Il décrira alors pour la première fois deux lésions bien particulières : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires, caractéristiques de ce qui sera bientôt appelé la maladie d'Alzheimer [6]. La publication de cet article n'a néanmoins pas fait beaucoup de bruit dans la communauté scientifique et médicale lors de sa publication.

En 1910, le terme « maladie d'Alzheimer » est utilisé pour la première fois dans un livre publié par Emil Kraepelin (1856-1926), le mentor du docteur, en hommage au travail de recherche effectué par son élève [7]. D'autres scientifiques et médecins ont également contribué à la découverte de cette maladie : le psychiatre et neuropathologiste tchèque Oskar Fisher (1876-1942) a joué un rôle important en décrivant la présence de plaques amyloïdes dans le cerveau de 12 patients âgés atteints de démence, appuyant ainsi la corrélation trouvée par Alzheimer entre les symptômes cliniques et physiologiques [8].

Cependant, un problème majeur expliquant l'accueil mitigé concernant les articles d'Alzheimer et Kraepelin restait non résolu. Pour les scientifiques de l'époque, les deux chercheurs décrivaient simplement un cas de démence sénile due à un vieillissement normal, et n'avaient pas découvert une nouvelle maladie. Un élément clé qui a permis à Kraepelin de définir la MA comme une entité pathologique distincte était le jeune âge des patients, avec des cas diagnostiqués entre 40 et 60 ans.

Les années qui ont suivi la découverte du Dr Alzheimer ont connu peu de progrès dans la compréhension et l'étude de la maladie. Parmi les jalons importants, l'invention du

microscope électronique en 1931 par les ingénieurs Max Knoll et Ernst Ruska permettra une étude plus détaillée des cellules cérébrales [9].

Dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle, la maladie d'Alzheimer a été redéfinie pour inclure à la fois les patients à début tardif et ceux à début précoce. Le psychiatre britannique Martin Roth a apporté une contribution fondamentale avec son étude de 1955, dans laquelle il a soutenu que les troubles mentaux chez les personnes âgées pouvaient être divisés en catégories distinctes, avec des pronostics très différents [10]. À la fin des années 1960, Roth et ses collègues Blessed et Tomlinson ont démontré que la majorité des cas de démence sénile présentaient des enchevêtrements neurofibrillaires et des plaques amyloïdes, et que ces dernières étaient corrélées avec la gravité des troubles cognitifs [11]. Roth a conclu en 1970 que :

« Traditionnellement, la distinction entre la maladie d'Alzheimer et la démence sénile était claire. Elle reposait sur l'apparition, dans la maladie d'Alzheimer, de phénomènes focaux : le groupe de caractéristiques du lobe pariétal, le mélange caractéristique d'apraxie, d'agnosie, de désorientation spatiale, etc. Dans la démence sénile, en revanche, on considérait qu'une simple démence amnésique était l'ingrédient principal du tableau clinique... Les chercheurs allemands ont récemment remis en question cette distinction. Lauter et Meyer prétendent avoir démontré des phénomènes focaux dans les cas séniles. À la lumière de ces éléments, la distinction [entre la maladie d'Alzheimer et la démence sénile] est-elle valide cliniquement ou pathologiquement, ou ne nous reste-t-il que des critères d'âge ? » [12]

Une fois la séparation entre la maladie d'Alzheimer et la démence sénile éliminée, on a réalisé que la MA était en fait responsable de la majorité des cas de démence et était très courante. Dans un éditorial publié dans Archives of Neurology en 1976 intitulé « La prévalence et la malignité de la maladie d'Alzheimer : un tueur majeur », Robert Katzman a soutenu l'idée d'unifier les concepts de la MA et de la démence sénile. Il a également estimé que la maladie pouvait se classer comme la quatrième ou cinquième cause de décès la plus courante aux États-Unis [13]. La redéfinition de la MA a mis en lumière sa place en tant que problème majeur de santé publique.

À la fin des années 1970, la compréhension scientifique des bases biologiques de la maladie d'Alzheimer a commencé à croître. Des organisations se forment dans le monde entier afin d'étudier la maladie et sensibiliser le grand public à cette pathologie et à l'accompagnement des personnes atteintes ainsi que leurs proches aidants. On pourra citer le National Institute on Aging (NIA) aux États-Unis, créé en 1974 [14], l'association France Alzheimer créée en 1985 [15] ou encore plus récemment la fondation Recherche Alzheimer créée en 2016 [16].

Par le vieillissement mondial de la population, la prévalence de la maladie d'Alzheimer est en augmentation, constituant ainsi un problème de santé public. En effet selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), parmi les 55 millions de personnes souffrant de démence dans le monde, 60 à 70% seraient atteintes de la MA, avec 225 000 nouveaux cas recensés chaque année [17].

En France, 1 million de personnes sont atteintes de la MA [18]. Et si aucun médicament curatif n'a encore été trouvé à ce jour, les traitements permettant le ralentissement du déclin cognitif des malades constituent une amélioration importante de leur qualité de vie ainsi qu'un espoir vers un futur traitement curatif ou préventif.

I.2. Symptômes

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer peuvent être regroupés en plusieurs catégories, allant des troubles cognitifs aux altérations comportementales et émotionnelles. La progression de ces symptômes est généralement graduelle, bien qu'elle puisse varier d'une personne à l'autre.

I.2.1. Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont le résultat d'une altération des fonctions cognitives. L'efficacité cognitive globale correspond au fonctionnement global de l'individu et à l'appréciation rapide de sa capacité à interagir de façon adéquate avec son environnement [19]. L'efficacité globale est constituée de différentes sphères cognitives qui interagissent entre elles et qu'on pourra schématiser de la manière suivante :

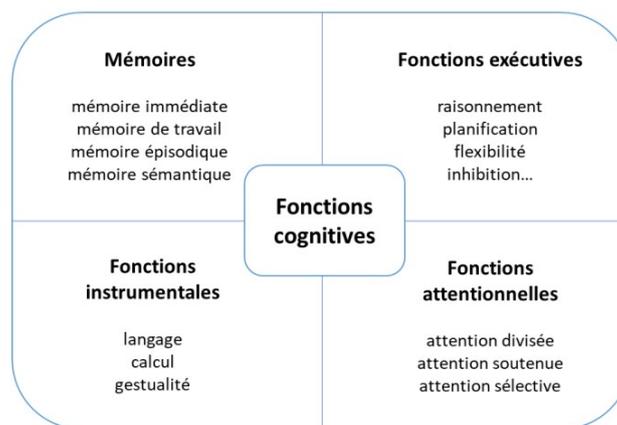


Figure 1 : Les principales fonctions cognitives [20]

Les troubles cognitifs sont les symptômes les plus marquants de la maladie d'Alzheimer. Ils incluent principalement une perte de mémoire, des difficultés de raisonnement, une confusion et une désorientation, et des difficultés de langage.

I.2.1.1. Altération de la mémoire

Il s'agit du symptôme le plus courant et souvent le premier à se manifester. La mémoire à court terme ou « de travail » sera la première à être impactée par la maladie. Elle correspond au stockage limité dans le temps d'informations et est de l'ordre de quelques dizaines de secondes [19]. Les patients peuvent oublier des conversations récentes, des événements, ou répéter les mêmes questions à plusieurs reprises. La mémoire à long terme se divise en plusieurs formes : la mémoire épisodique, qui conserve des événements et leur contexte ; la mémoire sémantique, qui regroupe nos connaissances générales et le sens des mots ; et la mémoire procédurale, qui englobe nos savoir-faire et actions automatisées. La mémoire à long terme sera également affectée, mais généralement à un stade plus avancé de la maladie.

I.2.1.2. Atteinte des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives reflètent notre capacité à nous adapter à des situations nouvelles, reposant sur des compétences telles que la planification, la résolution de problèmes, le

raisonnement et la prise de décision (Figure 1). Les patients atteints d'Alzheimer auront donc du mal à suivre des plans, résoudre des problèmes simples, ou accomplir des tâches nécessitant plusieurs étapes. Par exemple, cuisiner une recette qu'ils connaissent bien peut devenir difficile.

I.2.1.3. Atteinte des fonctions instrumentales

Les fonctions instrumentales incluent les capacités langagières, gestuelles, le calcul, ainsi que les compétences visuo-perceptives et visuo-spatiales, essentielles pour percevoir notre environnement (Figure 1). Les patients souffrant de MA vont principalement avoir une atteinte au niveau du langage. Ils peuvent souffrir d'une difficulté à trouver leurs mots ou aphasie, et avoir du mal à suivre ou participer à des conversations. À mesure que la maladie progresse, la communication verbale devient de plus en plus difficile. La plupart des patients ne s'expriment plus qu'en jargonnant, ils deviennent palilaliques (répétition spontanée d'un ou plusieurs mots), logocloniques (répétition spasmodique d'une syllabe) ou écholaliques (répétition des paroles ou chutes de phrases de l'interlocuteur). Certains patients deviennent mutiques [19].

I.2.1.4. Les fonctions attentionnelles

Les fonctions attentionnelles englobent la capacité de se concentrer sur diverses tâches, se déclinant en plusieurs types (Figure 1). L'attention divisée permet d'exécuter simultanément deux tâches, tandis que l'attention sélective aide à se focaliser sur une information précise tout en ignorant les distractions environnantes, comme les bruits ou la circulation. L'attention soutenue, quant à elle, concerne la concentration sur un même sujet pendant de longues périodes, comme lors de révisions ou de la conduite. Ces troubles apparaissent de manière précoce chez les patients souffrant de MA [21].

I.2.2. Troubles psycho-comportementaux

Outre les symptômes cognitifs, la maladie d'Alzheimer provoque également des changements importants dans le comportement et l'humeur des patients. Une étude effectuée en 1990 portant sur 178 patients atteints de la MA a notamment montré l'apparition fréquente d'hallucinations auditives et visuelles, de délires, de symptômes dépressifs, de comportements agressifs, de désinhibition sexuelle, de comportements de déambulation et de boulimie. Il a également été constaté que la moitié des sujets souffrait d'incontinence [22].

Contrairement aux troubles psychiatriques survenant chez des personnes sans troubles neurocognitifs, les troubles psycho-comportementaux chez les personnes atteintes de la MA ont la particularité d'être intermittents. Ils peuvent fluctuer en dehors de tout traitement et peuvent potentiellement disparaître même sans celui-ci [23]. Une méta-analyse d'études effectuées entre 1964 et 2014 a permis d'établir la prévalence des différents symptômes (Figure 2).

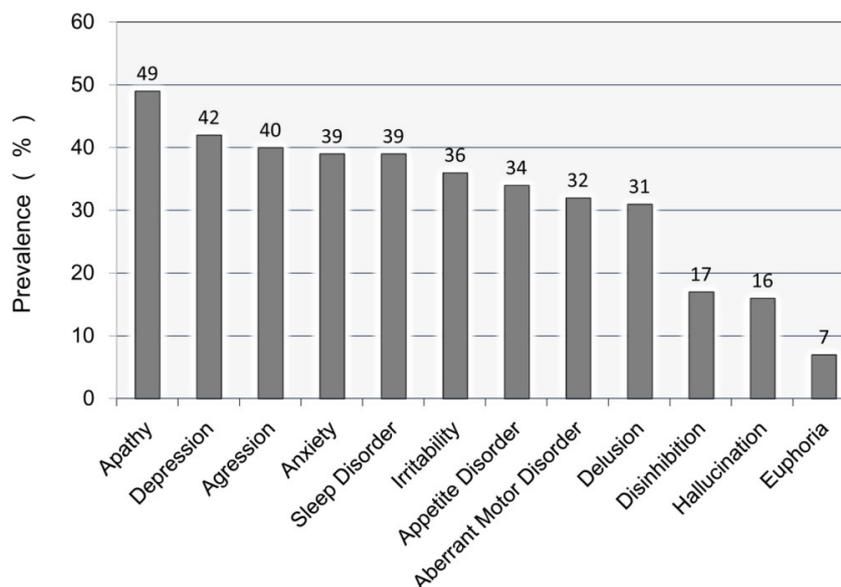


Figure 2 : Prévalence des troubles psycho-comportementaux dans la maladie d'Alzheimer [24]

L'apathie (49%), les symptômes dépressifs (42%), l'agressivité (40%), les symptômes anxieux (39%) et les troubles du sommeil (39%) sont les troubles psycho-comportementaux les plus fréquents chez les patients atteints de MA (Figure 2).

I.2.2.1. Symptômes psychologiques

I.2.2.1.1. Apathie

L'apathie est le symptôme le plus retrouvé dans la MA. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'apathie est définie médicalement comme un déficit persistant de la motivation rapporté par le sujet lui-même ou par l'entourage [25]. Cet état contraste avec le niveau antérieur de fonctionnement du sujet ou les standards d'âge et de culture.

Une apathie va se traduire par un émoussement affectif et une indifférence vis-à-vis des événements survenant dans la vie quotidienne du patient, qu'ils soient positifs ou négatifs. Les signes suivants pourront être observés : une démotivation, une perte d'initiatives, un désintérêt, un appauvrissement des activités sociales. Ces signes pourront être mis en évidence à la suite de plaintes émanant du sujet lui-même ou d'observations de l'entourage. L'ensemble de ces signes constitue des changements notables avec l'état antérieur du sujet et persiste dans le temps plus de 4 semaines.

Le diagnostic de l'apathie repose sur la recherche des 4 critères diagnostiques [26] :

- A. Perte ou baisse de motivation comparativement à l'état antérieur ou au fonctionnement normal pour l'âge et le niveau culturel du patient ;
- B. Durée des symptômes affectant l'action, la cognition et/ou l'émotion persistant durant au minimum 4 semaines ;
- C. Souffrance ou interférence avec la vie sociale et occupationnelle ;
- D. Absence de handicap physique (cécité, surdité), de troubles moteurs, de réduction du niveau de conscience ou d'effets physiologiques directs d'une substance (médicaments, abus de toxique).

Si l'apathie est associée à un pessimisme, une tristesse pathologique et des affects négatifs, elle pourra être englobée dans un état dépressif majeur [22].

I.2.2.1.2. Symptômes dépressifs

Dans la MA et plus généralement dans les pathologies neuro-évolutives, on parlera de symptomatologie dépressive plutôt que d'une dépression, terme utilisé dans le langage commun pour désigner un état dépressif majeur. Les symptômes dépressifs les plus fréquents sont un sentiment de tristesse et de vide, une perte d'intérêt et d'envie pour les tâches du quotidien, une variation significative du poids, des troubles du sommeil, une fatigue importante, un sentiment d'inutilité et de culpabilité, une difficulté de concentration et d'attention et des pensées morbides. Les épisodes dépressifs dans la MA seront plutôt de nature brève et occasionnels, contrairement à un état dépressif majeur comme décrit dans les classifications telles que le DSM-5 dont les symptômes sont quotidiens et persistent dans le temps [27].

La prévalence des symptômes dépressifs dans la littérature internationale varie beaucoup suivant les études et les échantillons de population, mais il est admis qu'il s'agit du symptôme psycho-comportemental le plus fréquent avec l'apathie [23]. Ces symptômes peuvent parfois être difficiles à repérer dû à la rareté des outils de diagnostic précis chez ces patients, le principal étant l'échelle GDS (Geriatric Depression Scale), largement utilisée dans le cadre de l'évaluation gériatrique standardisée [28].

I.2.2.1.3. Symptômes anxieux

A l'instar des symptômes dépressifs, on parlera de symptômes anxieux plutôt que d'anxiété ou de troubles anxieux chez les patients atteints de MA. Au stade précoce de la maladie, l'anxiété est souvent liée à la perception de difficultés cognitives dans la vie quotidienne du patient, particulièrement quand celui-ci est mis en situation d'échec : difficultés d'adaptation lors de situations imprévues ou de modifications de l'environnement, incapacité à effectuer certains tests neuropsychologiques par exemple. Cette anxiété pourra se traduire par des somatisations multiples ou des manifestations hypocondriaques durant les stades initiaux. On pourra également observer, plus rarement, des crises d'angoisse ou attaques de panique [29].

Une attaque de panique, selon les classifications du DSM-5, va se caractériser par une montée soudaine de peur intense ou une sensation de malaise intense qui atteint son apogée en quelques minutes, et durant laquelle quatre ou plus des symptômes suivants surviennent : palpitations, cœur battant ou accélération du rythme cardiaque ; transpiration ; tremblements ou secousses ; sensations de souffle court ou d'étouffement ; sensation d'étranglement ; douleur ou gêne thoracique ; nausées ou inconfort abdominal ; sensation de vertige, d'instabilité, de tête légère ou d'évanouissement ; frissons ou sensations de chaleur ; paresthésies (engourdissement ou picotements) ; déréalisation (sentiment d'irréalité) ou dépersonnalisation (sensation d'être détaché de soi-même) ; peur de perdre le contrôle ou de devenir fou ; peur de mourir [27].

Les patients souffrant d'anxiété vont présenter une plus grande dépendance affective à leur entourage, et vont chercher à être rassurés de manière répétée tout au long de la journée. De cette symptomatologie peuvent résulter des consultations répétées initiées par le patient ou par l'aidant principal. A des stades plus avancés de la maladie, la symptomatologie anxieuse peut prendre des aspects comportementaux et se traduire par des tics verbaux,

des questions répétitives et des rabâchages incessants, des conduites régressives. A l'extrême, on pourra constater des comportements à type de déambulation, des cris répétitifs, des agrippements voire des fugues [23]. Cette symptomatologie anxieuse fait partie intégrante du syndrome de l'aidant, un sujet qui sera abordé ultérieurement.

I.2.2.1.4. Manifestations psychotiques

De manière générale, les manifestations psychotiques apparaissent assez tardivement chez les patients souffrant de MA. Elles peuvent prendre la forme d'idées délirantes, d'hallucinations visuelles ou auditives, de troubles de l'identification, et reflètent une détérioration des fonctions cognitives. Devant leur apparition récente, il est nécessaire d'éliminer une possible composante dépressive qui peut être la cause ou la conséquence de ces manifestations.

Une idée délirante est définie, selon le DSM-5, comme étant une croyance erronée fondée sur une déduction incorrecte concernant la réalité extérieure, fermement soutenue en dépit de l'opinion très généralement partagée et de tout ce qui constitue une preuve incontestable et évidente du contraire [27]. Chez les patients atteints de la MA, les idées délirantes sont le plus souvent en rapport avec leur environnement proche, et vont être liées à leur santé, leurs biens, leur réputation. Elles vont se traduire par des sentiments de préjudice, de persécution, de jalousie, d'abandon qui pourront être rapportés en consultation par le patient lui-même ou par ses aidants [30].

Les hallucinations dont souffrent les patients atteints de MA sont le plus souvent visuelles, mais elles peuvent également être auditives et toucher les autres sens. Elles n'ont en général pas de caractère particulier et peuvent arriver à tous les stades de la maladie. On les retrouvera plus souvent chez les personnes ayant une déprivation sensorielle comme une surdité partielle ou totale, ou une baisse de la vision [23].

Les erreurs d'identification sont liées à des phénomènes d'agnosie visuelle et englobent la non-reconnaissance des lieux familiers, l'agnosie des visages familiers, et peuvent être également à l'origine de l'apparition d'un compagnon imaginaire. Ces troubles de l'identification perceptive sont fréquents chez les patients atteints de MA [31].

I.2.2.2. Symptômes comportementaux

I.2.2.2.1. Comportements agressifs

L'agitation se manifeste par une production excessive, souvent incohérente et désordonnée de mouvements, sans but précis. C'est un symptôme fréquent, surtout lorsque le processus neuro-évolutif est avancé. Elle peut s'accompagner d'agressivité, parfois physique, ce qui accentue l'hostilité envers l'entourage et peut entraîner des comportements hétéroagressifs. Cette agitation est généralement inadaptée, tant par sa fréquence que son intensité, et est décalée par rapport au contexte dans lequel elle se produit [32]. Ces symptômes sont souvent difficiles à supporter et augmentent le risque de maltraitance de la part des aidants.

I.2.2.2.2. Troubles du sommeil

C'est un symptôme fréquent chez les patients souffrant de MA. Dans les stades précoces de la maladie, on constate une simple accentuation des troubles rencontrés dans le vieillissement normal : fragmentation du sommeil avec des éveils multiples au cours de la nuit ou éveils très matinaux. Une association de ces symptômes à des baisses de vigilance

et des somnolences diurnes pourront alerter l'entourage. On pourra également observer un phénomène appelé « syndrome du coucher du soleil ». Ce syndrome est caractérisé par l'exacerbation de l'agitation et de la confusion à la tombée du jour[33]. S'ils ne sont pas pris en charge, les troubles du sommeil peuvent provoquer une inversion du rythme veille-sommeil entraînant l'épuisement des aidants principaux.

I.2.2.2.3. Troubles des conduites alimentaires

On retrouve le plus souvent en début de maladie une réduction de l'appétit du patient pouvant conduire à un amaigrissement et à une malnutrition sévère. Un trouble de la satiété serait également fréquent, ainsi qu'une perte de goût voire d'odorat. Les conduites d'hyperphagie ou de boulimie sont plus rares. A des stades sévères, on peut également voir des conduites d'opposition alimentaire parfois liées à des idées délirantes, ou encore une absorption alimentaire aberrante de type coprophagie ou toute autre absorption de produits non alimentaires [34].

I.2.2.2.4. Comportements moteurs aberrants

Les manifestations d'instabilité motrice prennent la forme de comportements de déambulation, d'impatience, d'errance, voire de fugue. Elles peuvent être en lien avec une exacerbation anxieuse ou iatrogène de par la prise d'antipsychotiques. Quand elles sont excessives, elles peuvent amener à une institutionnalisation des patients dans des EHPAD spécialisés [23].

I.2.2.2.5. Exaltation de l'humeur et désinhibition

Contrairement à la dépression, la personne malade peut présenter une humeur enjouée ou une euphorie pouvant aboutir à une symptomatologie hypomane voire maniaque. Ces manifestations, bien que parfois transitoires, peuvent aboutir à une désinhibition comportementale se traduisant par des propos grossiers, ou des avances sexuelles notamment. Elles peuvent également être liées à des interprétations délirantes de nature persécutoire ou érotomanaïque. Cette symptomatologie peut avoir une origine fonctionnelle ou iatrogène de par la prise d'antidépresseurs ou de corticoïdes [23].

I.3. Etiologie et pathogénie

I.3.1. Etiologie

La MA peut être classée en fonction de deux critères : l'âge d'apparition et l'origine génétique ou non de la maladie. Dans le premier cas on parlera de forme sporadique, et dans le deuxième de forme génétique [35].

I.3.1.1. Formes sporadiques

Les formes sporadiques concernent plus de 99% des cas de MA [31]. Leur caractéristique principale est une apparition tardive des symptômes entre 65 et 75 ans. Les raisons de l'apparition et de la progression de cette forme restent à ce jour inconnues, mais un certain nombre de facteurs de risque de développer la maladie ont été identifiés.

L'âge est le facteur principal : le risque de développer une forme sporadique de MA passe de 5% à l'âge de 65 ans à plus de 15% après 85 ans [36]. Par conséquent, il n'est pas rare

qu'une famille dont la plupart des membres vivent jusqu'à un âge avancé compte un ou deux aînés atteints de la maladie d'Alzheimer.

Le second facteur de risque le mieux documenté serait lié au génotype de l'apolipoprotéine E ou ApoE. Le gène de l'ApoE existe sous trois allèles, APOε3 qui est la plus fréquente, APOε2 et APOε4 qui concerne 14% de la population générale. Les individus possédant 2 copies APOε4 ont en moyenne un risque 12 fois plus important de développer une MA de forme sporadique [37]. D'autres études ont permis d'identifier, dans une moindre mesure, une association entre la présence de certains gènes et l'apparition d'une forme sporadique de MA [38].

D'autres facteurs génétiques et environnementaux peuvent contribuer à la maladie. On peut les diviser en deux catégories : les facteurs externes, qui comprennent le comportement d'un individu et l'impact environnemental, et les facteurs internes, qui peuvent inclure diverses maladies préexistantes. L'abus d'alcool, le tabagisme, la malnutrition, le niveau d'éducation sont des exemples de facteurs externes. Les maladies constituant les facteurs internes comprennent la dépression, le syndrome de Down, les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risques associés comme l'hypertension et le diabète [35].

I.3.1.2. Formes héréditaires

La forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer est beaucoup plus rare, avec une prévalence inférieure à 1% [39]. Elle se caractérise par une apparition précoce des symptômes, avant l'âge de 50 ans. Cette forme est directement liée à une anomalie génétique concernant trois protéines impliquées dans la production du peptide β-amyloïde qui constituent la majorité des plaques séniles : le gène APP (*Amyloid Precursor Protein*) ou protéine précurseur de la protéine β-amyloïde, et les gènes des présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2) [39]. Ces mutations sont transmises par voie autosomique dominante. Plus de 33 mutations pathogènes différentes de l'APP sur le chromosome 21 ont été identifiées. Plus de 180 mutations du gène PS1 ont été recensées contre 15 mutations seulement pour le gène PS2, gènes situés respectivement sur les chromosomes 14 et 1 [40]. L'étude de ces mutations génétiques est une étape importante dans la compréhension de la physiopathologie de la MA, elle est le fondement des nombreux modèles animaux existants.

Concernant les implications de cette forme héréditaire, lorsqu'un membre de la famille est affecté, il a 50 % de risque de transmettre le gène muté à sa descendance [41]. Ainsi, en cas de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, il peut être conseillé de dresser un arbre généalogique pour identifier les autres membres potentiellement touchés. Si une transmission héréditaire est suspectée, la question de la réalisation d'un test génétique se pose. Ce test peut être proposé si au moins deux proches de premier degré (frères, sœurs, parents) présentent ou ont présenté une forme précoce de la maladie [42].

I.3.2. Pathogénie

A ce jour, l'origine des formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer reste inconnue. Néanmoins, des analyses ante mortem et post mortem ont révélé que la pathologie est liée à la présence de deux lésions : les plaques séniles ou plaques amyloïdes, composées principalement d'agrégats insolubles de peptides β-amyloïdes ; et les dégénérescences neurofibrillaires liées à une agrégation de forme hyperphosphorylée de la protéine tau à l'intérieur des neurones.

I.3.2.1. L'hypothèse amyloïde

L'hypothèse amyloïde a été proposée pour la première fois en 1984, après la découverte par Glenner et Wong de la présence d'une protéine particulière dans le cortex cérébral des patients atteints de MA : la protéine β -amyloïde ($A\beta$) [43]. Les plaques amyloïdes ou plaques séniles, déjà observées et décrites par Alois Alzheimer au début du 20^e siècle, sont formées par une accumulation de cette protéine.

Les mécanismes conduisant à l'agrégation des peptides $A\beta$ restent encore mal compris. Cependant, l'augmentation locale de la concentration de peptide $A\beta$ joue un rôle déterminant dans ce processus. Le peptide $A\beta$ résulte d'un clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire dont on a parlé plus haut : l'APP. L'APP est une protéine transmembranaire largement répandue dans l'organisme. Elle joue divers rôles dans plusieurs types de cellules, en particulier dans le système nerveux central [44].

I.3.2.1.1. Synthèse du peptide $A\beta$

Il a été établi que le processus de formation du précurseur de la protéine $A\beta$ (APP), qui conduit à la production d' $A\beta$, suit deux voies biochimiques parallèles qui sont en équilibre l'une avec l'autre [45]. Ces voies sont communément appelées « voie non-amyloïdogénique » et « voie amyloïdogénique » (Figure 3). La voie amyloïdogénique va produire entre autres les peptides $A\beta$, qui sont insolubles et prédisposés à l'agrégation pour former des oligomères. La voie non-amyloïdogénique quant à elle va mener à la production d'une autre catégorie de peptides, les peptides α -amyloïdes ($A\alpha$), qui sont solubles et correctement métabolisés. Malgré son nom historique, l'APP est le précurseur à la fois des peptides $A\alpha$ et $A\beta$.

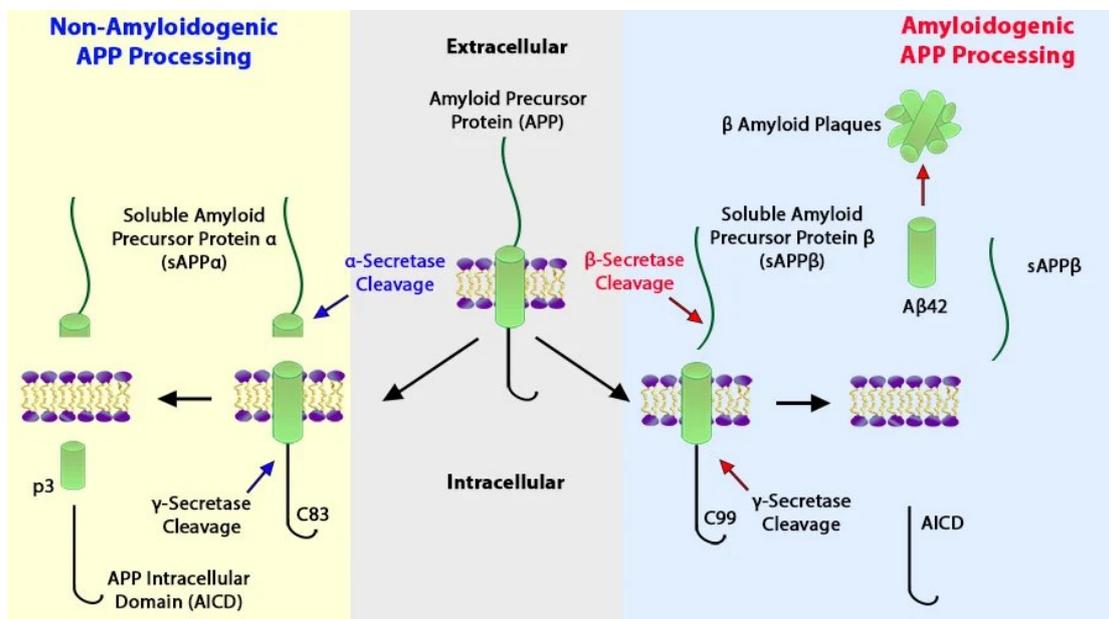


Figure 3 : Les voies non-amyloïdogéniques et amyloïdogéniques [46]

Dans la voie non-amyloïdogénique, l'APP est d'abord clivé par une protéase spécifique : l' α -secrétase. Ce clivage va aboutir à la formation de deux fragments distincts. On obtiendra un fragment aminoterminal soluble nommé sAPP α et un fragment carboxyterminal nommé C83. Le sAPP α est considéré comme une protéine neuroprotectrice impliquée dans la formation des synapses et la survie neuronale [47]. Le C83 est retenu dans la membrane, où il va être

clivé par des γ -sécrétases. Ce sont des complexes multiprotéiques dans lesquels la préséniline 1 ou 2 joue le rôle de sous-unité catalytique. L'activité de ces protéases va conduire à la formation d'un fragment aminoterminal soluble appelé p3 et d'un fragment terminal lié à la membrane appelé domaine AICD pour *Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain*. L'AICD est impliqué dans la signalisation nucléaire ainsi que dans le transport axonal de par sa capacité à s'associer à différentes protéines [48]. Dans des conditions physiologiques normales, environ 90% de l'APP va suivre la voie non-amyloïdogénique [49].

Dans la voie amyloïdogénique, l'APP est clivée par une autre protéase : la β -sécrétase. De ce clivage va résulter la formation d'un fragment aminoterminal soluble appelé sAPP β et d'un fragment carboxyterminal lié à la membrane appelé C99. Le C99 va être clivé par la γ -sécrétase comme dans la voie non-amyloïdogénique pour former l'AICD et un fragment aminoterminal soluble appelé peptide β -amyloïde. La partie carboxyterminale de ce peptide A β peut être variable et va dépendre de l'activité protéolytique de la γ -sécrétase. Des peptides A β ayant différentes propriétés chimiques et différentes tailles ont été identifiés : les peptides A β_{1-38} , A β_{1-40} et A β_{1-42} sont produits en majorité [48]. La forme A β_{1-42} de l'amyloïde bêta a une tendance nettement plus forte à s'auto-agrégérer et favoriserait donc l'apparition de plaques amyloïdes [45]. Physiologiquement, 10% de l'APP suivent la voie amyloïdogénique, ce qui est à l'origine de la présence de peptide A β dans le cortex cérébral chez l'Homme tout au long de sa vie [50]. Ainsi, la simple présence de peptide β -amyloïde ne provoque pas de neurodégénérescence.

I.3.2.1.2. Elimination du peptide A β

La principale voie d'élimination du peptide A β est la transcytose à travers la barrière hématoencéphalique vers la lumière vasculaire [51]. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ce mode d'élimination sont de plus en plus étudiés et pourraient impliquer les protéines BIN1 et PICALM. Des variants des gènes encodant ces protéines ont été associés au développement de formes sporadiques de MA [52].

Une autre voie de dégradation, moins importante, impliquerait les cellules immunitaires du système nerveux central, la microglie. Ces cellules pourraient phagocyter, via un récepteur TREM2 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2*), les peptides A β , pour être ensuite dégradé [53]. Cette phagocytose dépendante de TREM2 serait facilitée par la liaison des peptides A β avec des apolipoprotéines telles que CLU/ApoJ et ApoE. Plusieurs variants des gènes codants pour ces différentes protéines ont également été associés à l'apparition de formes sporadiques de la MA [38], [54].

I.3.2.1.3. Accumulation et agrégation du peptide A β

Une accumulation progressive du peptide A β dans le parenchyme cérébral va avoir lieu pendant la phase silencieuse de la maladie. Cette accumulation sera le résultat d'un déséquilibre entre la production et l'élimination du peptide A β , ayant pour origine des facteurs génétiques et/ou environnementaux. En effet, le peptide A β est constitué d'un domaine hydrophobe carboxyterminal qui va déterminer sa solubilité, ce domaine joue donc un rôle crucial dans le processus d'agrégation. L'analyse biologique de la structure du peptide A β a révélé qu'il existe plusieurs mécanismes interdépendants qui régissent son agrégation [55].

Les filaments du peptide A β sont une forme ultrastructurée, insoluble et stable d'agrégation. Ils sont constitués de longues fibres non ramifiées caractérisées par une structure quaternaire à feuillets β croisés, dans laquelle les chaînes de feuillets β sont disposés perpendiculairement à l'axe de la fibre. Ce sont ces fibres qui vont s'accumuler pour former les plaques amyloïdes, qui pourront prendre plusieurs formes morphologiques.

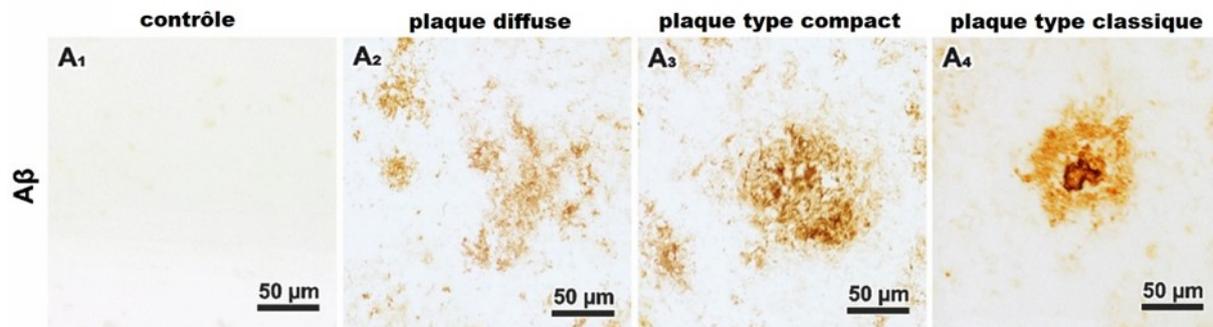


Figure 4 : Les différents types de plaques amyloïdes présents chez les patients atteints de MA [56]

Les plaques diffuses (**A₂**) sont de taille hétérogène, leur diamètre est en général inférieur à 20 μ m. Ce sont les premières lésions apparaissant dans le cerveau des patients atteints de MA. Ces plaques sont observées dans 75% des cas de MA [57].

Les plaques de type compact, aussi appelées plaques neuritiques, sont de forme sphérique et mesurent de 10 à 50 μ m de diamètre. Dans la majorité des cas (30%), elles ne possèdent pas de noyau central (**A₃**). Dans les 15% des cas où un noyau sera observé, elles prendront le nom de plaques type classique (**A₄**) [57]. Ce noyau est composé de filaments du peptide A β assemblés en faisceaux radiants depuis le centre. Il est entouré par un rebord argyrophilique de synapses et de neurites dystrophiques.

Initialement, l'hypothèse amyloïde chez les patients atteints de MA impliquait que les plaques amyloïdes étaient néfastes pour les dendrites et les axones des neurones et les cellules gliales environnantes [58]. Nous savons maintenant que les plaques amyloïdes présentent une faible corrélation avec le dysfonctionnement du cerveau chez le patient, même si elles constituent la principale marque neuropathologique de la maladie [59]. Cependant, la mise en évidence de formes intermédiaires agrégées du peptide A β dans le tissu cérébral des patients atteints de MA a permis l'émergence d'une nouvelle hypothèse : les fibrilles amyloïdes composant les plaques amyloïdes, relativement inactives, pourraient servir de réservoir à des assemblages plus petits potentiellement neurotoxiques appelés oligomères [60].

De nombreuses formes oligomériques différentes du peptide A β peuvent coexister simultanément dans un équilibre dynamique. Des études ont classé ces oligomères en fonction de leur structure quaternaire, qui peut être révélée par l'utilisation d'anticorps spécifiques. Il est néanmoins important de préciser que ces processus sont modulés de manière significative par la présence de plusieurs protéines chaperons extracellulaires, qui influencent à la fois l'agrégation et la désagrégation du peptide A β en liant directement ses oligomères [61].

1.3.2.2. Dégénérescences neurofibrillaires

Les dégénérescences neurofibrillaires résultent de l'accumulation anormale de protéines tau hyperphosphorylées à l'intérieur des neurones. Ces protéines tau, normalement impliquées

dans la stabilisation des microtubules, vont subir des modifications biochimiques qui perturbent leur fonction. Cette altération va entraîner la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires, qui interfèrent avec le transport axonal, provoquant une dysfonction neuronale et, à terme, la mort cellulaire. Ces processus sont principalement localisés dans les neurones pyramidaux de la corne d'Ammon et dans le néocortex cérébral [62].

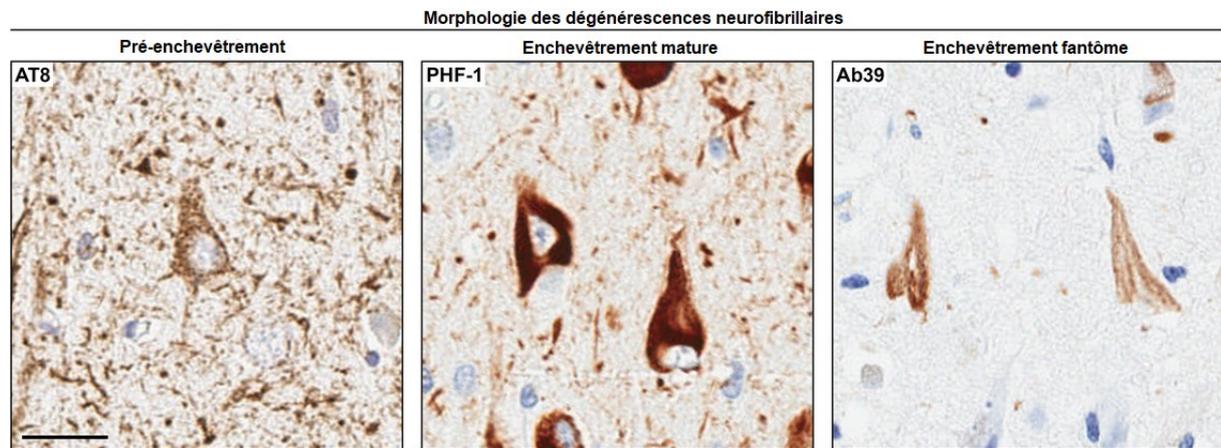


Figure 5 : Les différents niveaux de maturités des dégénérescences neurofibrillaires [63]

Les pré-enchevêtrements se caractérisent par une accumulation périnucléaire de tau, associée à un motif de coloration diffus ou granulaire. Les enchevêtrements matures adoptent la forme du neurone dans lequel ils se trouvent et sont composés de faisceaux de fibres étroitement compactés. Les enchevêtrements fantômes sont des faisceaux de fibres arrangés de manière lâche, sans noyau associé, car ils représentent les restes d'enchevêtrements matures une fois que le neurone est mort (Figure 5).

Les anticorps AT8, PHF-1 et Ab39 ont été utilisés pour détecter respectivement les pré-enchevêtrements, les enchevêtrements matures et les enchevêtrements fantômes. L'immunohistochimie a été contre-colorée avec de l'hématoxyline. L'échelle représente 25 μm .

I.3.2.2.1. Rôle physiologique de tau

Dans le cerveau, la protéine tau est principalement exprimée dans les neurones et plus spécifiquement dans le compartiment axonal du neurone. Elle a été également décrite dans le compartiment somatodendritique, dans les astrocytes et dans une moindre mesure dans les oligodendrocytes [64]. Sa fonction première est l'assemblage et la stabilisation de microtubules.

Les microtubules sont des protéines qui s'assemblent pour former des fibres jouant un rôle essentiel dans la physiologie du neurone, en particulier dans la mobilité des protéines et des organites intracellulaires comme les mitochondries. Elles interviennent également dans la structuration de la morphologie neuronale ou encore dans la division cellulaire. Les microtubules sont composées de deux sous-unités de α -tubuline et β -tubuline. La protéine tau se fixe à l'interface de ces deux sous-unités, permettant la stabilisation du microtubule [65]. Des études récentes semblent indiquer que la protéine tau joue un rôle dans la transmission synaptique ainsi que dans le maintien de la synapse [66].

La protéine tau subit de nombreuses modifications post-translotionnelles ; parmi elles, l'état de phosphorylation de la protéine a été particulièrement étudié, car la phosphorylation régule l'accrochage de tau aux microtubules. L'hyperphosphorylation de tau constitue un facteur déterminant dans la pathologie de la MA [35].

I.3.2.2.2. Hyperphosphorylation de tau : la cascade pathologique

La protéine tau, dans sa plus longue isoforme, contient un enchaînement d'acides aminés comportant 35 thréonines, 45 sérines et 5 tyrosines, ce qui correspond à plus de 80 sites potentiels de phosphorylation de tau. Sur un extrait de protéine tau soluble purifiée provenant d'un cerveau de patient sain, on pourra détecter environ dix sites de phosphorylation. En revanche, lorsque la protéine tau agrégée insoluble est extraite chez un patient atteint de MA, environ 45 sites différents de phosphorylation sur les résidus de sérine, thréonine et tyrosine peuvent être observés [67]. Cette phosphorylation pathologique de la protéine tau serait due à un déséquilibre de l'activité kinase et phosphatase dans le neurone.

Il a notamment été démontré que l'augmentation d'activité des protéines kinases telles que Fyn, de la famille des tyrosines kinases Src, la protéine kinase II dépendante de la Ca^{2+} / calmoduline, la CDK5, la GSK3, ou plus récemment la caséine kinase 2 pourraient jouer un rôle essentiel dans l'hyperphosphorylation de tau [68], [69].

À l'inverse, l'hyperphosphorylation de la protéine tau pourrait également résulter d'une diminution de l'activité des phosphatases. Parmi celles-ci, la principale phosphatase dans le cerveau est la protéine phosphatase 2A ou PP2A, qui représente 70 % de l'activité phosphatase de tau dans le cerveau humain. Dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'activité de la PP2A est réduite de 20 % à 40 %, selon les régions cérébrales étudiées [70]. Cette diminution pourrait être liée soit à une réduction de l'expression de la PP2A, soit à une augmentation des inhibiteurs endogènes de celle-ci [64].

I.3.2.2.3. Agrégation et accumulation de tau

Dans des conditions physiologiques, la protéine tau est naturellement dépliée et soluble. Toutefois, dans des pathologies comme la MA, appartenant au groupe des tauopathies, la protéine tau devient insoluble et s'agrège. Ce processus d'agrégation se caractérise par la formation de fibrilles bien structurées à partir de protéines mal repliées, lesquelles se rassemblent ensuite en filaments. Ces filaments contiennent une forte concentration de protéines tau ayant une structure en feuillet β [68]. Divers facteurs influencent l'agrégation de la protéine tau, notamment sa conformation. Physiologiquement, la protéine tau adopte une configuration en "trombone", où ses extrémités amino- et carboxy-terminales se plient autour des microtubules, empêchant ainsi son agrégation [71]. Dans la séquence de tau, deux motifs de six acides aminés sont essentiels à l'agrégation et à la formation des filaments pathologiques : VQIVYK et VQIINK [72]. Comme ces séquences peptidiques ne se trouvent que dans les isoformes 4R, cela pourrait expliquer pourquoi ces isoformes sont plus susceptibles de former des agrégats.

Par ailleurs, bien qu'un lien étroit ait été établi entre la phosphorylation anormale de tau et son agrégation, le mécanisme exact de cette cascade pathologique reste encore mal compris. Dans le cerveau des patients atteints de tauopathies, les agrégats de protéine tau insoluble sont toujours hyperphosphorylés. Des études suggèrent que cette hyperphosphorylation précède l'agrégation de la protéine [73]. Un autre facteur influençant

l'agrégation de tau est sa localisation. Le détachement de tau des microtubules entraîne une accumulation cytosolique qui favorise l'agrégation [74]. De plus, la protéine tau hyperphosphorylée et dissociée des microtubules peut attirer d'autres protéines stabilisatrices des microtubules, aggravant ainsi leur déstabilisation.

Bien que l'hyperphosphorylation de tau joue clairement un rôle dans la pathologie de la MA, il reste difficile de déterminer si elle initie l'agrégation ou si elle la régule indirectement en provoquant le détachement de tau des microtubules.

I.4. Physiopathologie

I.4.1. Dysfonctionnement neuronal et pertes de synapses

Les synapses constituent l'unité fondamentale de transmission des informations entre les neurones et sont régulées de manière spatio-temporelle tout au long de la vie. Bien que la densité synaptique soit un facteur clé dans la régulation de la complexité et de la diversité des réseaux neuronaux, c'est la capacité des neurones à renforcer de façon durable leurs connexions, appelée plasticité synaptique, qui est essentielle pour façonner les réseaux neuronaux impliqués dans l'apprentissage et la mémoire. Les altérations morphologiques et fonctionnelles des synapses sont les marqueurs les plus fortement corrélés au déclin cognitif pathologique observé dans la maladie d'Alzheimer [75]. Cette corrélation a été initialement démontrée par deux approches indépendantes : l'estimation du nombre de synapses à l'aide de la microscopie électronique [76] et la mesure de la concentration en protéines synaptiques [77], qui ont toutes deux révélé un lien indéniable entre le nombre de synapses et de protéines synaptiques et les performances cognitives des patients. Cette corrélation a été largement confirmée à l'aide de diverses méthodes, y compris des modèles animaux de la MA.

Le dysfonctionnement des synapses chez les patients atteints de MA a inspiré de nombreuses hypothèses. La plus connue est l'hypothèse cholinergique, selon laquelle les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires s'accumuleraient entre les neurones et perturberaient la communication synaptique [78]. Cette accumulation induirait une baisse de l'activité des enzymes responsables de la synthèse et de la dégradation de l'acétylcholine, neurotransmetteur clé du système cholinergique, lui-même fondamental pour la régulation des fonctions cognitives. Cette hypothèse, si elle semble valide pour les stades terminaux de la maladie, reste néanmoins peu probable pour les stades précoces. En effet les chercheurs ont observé que les patients présentant des signes précoces de la MA n'affichaient pas de déficits significatifs en enzymes cholinergiques, bien que des plaques neuritiques et des enchevêtrements neurofibrillaires soient présents dans ces cas [79].

D'autre part, le dysfonctionnement neuronal pourrait être causé par le système glutamatergique. Des concentrations élevées de glutamate ont été observées chez les patients atteints de MA, ce qui entraîne une neurotoxicité, ou excitotoxicité, qui se manifeste par une entrée excessive de Ca^{2+} dans les neurones, favorisant ainsi la neurodégénérescence. Le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est l'un des principaux récepteurs activés par le glutamate, il aurait donc une place importante dans ce mécanisme.

Bien que les mécanismes moléculaires responsables de la dégénérescence des synapses dans la MA ne soient pas encore entièrement élucidés, de nombreuses preuves issues d'études sur le cerveau humain et sur des modèles expérimentaux soutiennent le rôle synaptotoxique des formes pathologiques solubles de l'amyloïde- β et de la protéine tau. De

plus, la neuro-inflammation induite par ces deux pathogènes semble jouer un rôle central dans ce processus.

I.4.2. Inflammation

Le rôle de la neuro-inflammation dans le développement de la maladie d'Alzheimer est désormais bien établi. Les personnes souffrant d'inflammation courent un risque accru de développer une démence, et celles atteintes de démence avec des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires tendent à connaître une détérioration de leur état général plus rapide. Bien que l'inflammation et l'activation de la microglie puissent avoir un effet neuroprotecteur dans des situations aiguës, sur le long terme, elles peuvent entraîner une neurotoxicité et une accumulation accrue de la protéine A β [80]. Cette dernière, ainsi que les plaques amyloïdes, stimulent la microglie, augmentant ainsi sa capacité à phagocyter. Si la réponse microgliale face à l'A β est initialement protectrice, une activation chronique de cette microglie peut engendrer des effets néfastes en produisant des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres oxygénés [81], ce qui induit un stress oxydatif délétère pour les neurones et leur fonctionnement. De plus, la tauopathie semble être influencée par l'inflammation, et elle impacte également celle-ci [82]. Ainsi, la neuro-inflammation ne se limite pas à un simple système passif, régi par l'apparition des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires, mais va au contraire jouer un rôle actif dans la pathogenèse.

Enfin, de nombreux facteurs de risque, tels que l'âge, les modifications cardiovasculaires, les traumatismes crâniens et les troubles métaboliques comme le diabète, sont également liés à la neuro-inflammation, pouvant initier ou accélérer le développement de la pathologie [82].

I.4.3. Dysfonctionnement mitochondrial

Les mitochondries sont le site de la respiration cellulaire, où une série de réactions transforme le glucose en adénosine triphosphate ou ATP, la principale molécule énergétique. En plus de générer de l'ATP, les mitochondries jouent un rôle crucial dans divers processus liés à la vie et à la mort cellulaire, notamment le contrôle des niveaux de seconds messagers comme les ions calcium Ca²⁺ et les radicaux libres oxygénés. Lorsque le fonctionnement des mitochondries est perturbé, cela peut entraîner une diminution de la production d'ATP, des déséquilibres dans la gestion du Ca²⁺, et la production de radicaux libres oxygénés qui sont nuisibles aux composants intracellulaires. Dans le cadre de la MA, des modifications significatives touchent les mitochondries, incluant des changements dans leur morphologie, leur nombre et leur transport, ainsi qu'une réduction de l'activité de la cytochrome oxydase, des déficits en protéines métaboliques, des altérations du potentiel de membrane mitochondrial et une augmentation du stress oxydatif. Ces anomalies ont été associées à la pathologie amyloïde et aux tauopathies [83].

I.5. Diagnostic

Historiquement, le diagnostic de la MA a été principalement un diagnostic d'exclusion, réalisé uniquement aux stades avancés de la maladie ; cependant, le processus de la maladie peut prendre des années à se développer, imposant un fardeau considérable au patient, à l'aidant et au système de santé tout au long de cette période.

Le diagnostic de la MA à un stade précoce est un enjeu de santé publique de plus en plus important. La détection rapide et précise des symptômes liés à la MA, ainsi que de sa

pathologie sous-jacente, est essentielle pour le dépistage, le diagnostic et la gestion ultérieure des patients. Ce diagnostic précoce permet également aux patients et à leurs aidants de mieux se projeter dans l'avenir et d'effectuer des changements de mode de vie adaptés, contribuant ainsi à préserver leur qualité de vie sur le long terme.

I.5.1. Evaluation clinique : anamnèse et examens neurologiques

L'évaluation clinique de la maladie d'Alzheimer est essentielle pour établir un diagnostic précis, en tenant compte de la nature insidieuse et variable des symptômes. Le motif de consultation provient souvent d'une plainte cognitive émanant du patient ou de son entourage, ainsi que de changements comportementaux, tels que l'apathie et le retrait social. Des difficultés récentes dans certaines activités quotidiennes ou l'abandon d'activités antérieures peuvent également conduire à une consultation. Une porte d'entrée par des signes anxieux et dépressifs peut également se voir et, plus rarement, par des signes psychotiques tels que des délires ou des hallucinations [84].

Selon l'HAS, une démarche diagnostique doit être proposée, notamment en cas de troubles de la mémoire, aux personnes qui :

- Se plaignent d'une modification récente de leur cognition ou de leur état psychique ;
- Ont des proches qui remarquent l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs ou un changement psycho comportemental non expliqué par une pathologie psychiatrique identifiée ;
- Consultent pour des symptômes pouvant accompagner ou révéler un déclin cognitif, comme des chutes, un syndrome confusionnel ou un accident vasculaire cérébral ;
- Entrent ou séjournent en structure d'hébergement [85].

Lors de l'évaluation, le clinicien doit d'abord effectuer une évaluation clinique complète pour exclure d'autres causes potentielles de déficit cognitif, notamment des troubles dépressifs ou des carences nutritionnelles. L'examen physique, comprenant une évaluation de l'état mental et neurologique, vise à détecter des conditions telles que la dépression, ainsi que des signes d'éventuels AVC. Une attention particulière est portée aux plaintes mnésiques, souvent liées à des difficultés de mémoire concernant des événements récents, ainsi qu'à des problèmes d'orientation temporelle. L'oubli des noms propres, de par sa fréquence, ne doit pas inquiéter s'il est isolé.

Il est également crucial de recueillir des informations sur le régime alimentaire du patient et d'examiner tous les médicaments qu'il prend, en particulier les anticholinergiques, les analgésiques ou les somnifères et les anxiolytiques, afin d'identifier d'éventuelles causes réversibles de déficit cognitif.

Les analyses sanguines peuvent écarter des maladies potentiellement traitables comme cause du déficit cognitif, telles que la carence en vitamine B12 ou les maladies thyroïdiennes. Les recommandations de la HAS en matière de bilan biologique devant un trouble neurocognitif sont les suivantes : dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire ou TSH, hémogramme, CRP, natrémie, calcémie, glycémie, albuminémie, dosage de la vitamine B12, et bilan rénal comprenant dosage de la créatinine et sa clairance [85].

Bien que le génotypage ApoE ne soit pas systématiquement utilisé, il peut apporter des informations précieuses sur le risque génétique de développer la MA [86].

Il est essentiel de tenir compte des plaintes de l'entourage, qui peuvent souvent être plus marquées que celles du patient. Dans certains cas, le patient ne reconnaît pas ses propres

troubles et est amené à consulter en raison des préoccupations de son entourage. Cette situation peut indiquer un trouble neurocognitif majeur, et les informations fournies par les proches sont indispensables pour comprendre l'évolution des symptômes.

L'histoire clinique est essentielle pour confirmer le début insidieux et l'aggravation progressive des troubles. L'entretien avec le patient, et si possible avec un accompagnant, permet d'évaluer le type et l'origine de la plainte. Il est crucial de rechercher les antécédents médicaux, notamment :

- Antécédents et facteurs de risque cérébro-vasculaires ;
- Antécédents psychiatriques ;
- Antécédents traumatiques ;
- Antécédents familiaux de MA ou de maladies apparentées ;
- Prise de médicaments, d'alcool ou de toxiques pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs ;
- Éventuels syndromes confusionnels antérieurs [85].

L'examen clinique doit apprécier l'état général et cardio-vasculaire, le degré de vigilance, ainsi que les déficits sensoriels et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques. L'examen neurologique reste souvent normal en début de maladie. La présence de signes neurologiques (signe de Babinski, syndrome pseudo-bulbaire, réflexes archaïques, signes parkinsoniens, myoclonies, troubles de la marche, etc.) doit faire envisager un autre diagnostic que celui de la MA ou la possibilité d'une comorbidité.

En résumé, l'évaluation clinique dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer implique une approche multidimensionnelle, intégrant l'anamnèse, l'examen physique, les tests sanguins, et les retours d'informations de l'entourage. Cette évaluation permet de dresser un portrait clair de la situation cognitive et comportementale du patient, facilitant ainsi un diagnostic précis et le développement d'un plan de soins adapté.

I.5.2. Tests cognitifs standardisés

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur une évaluation approfondie des fonctions cognitives, surtout lorsque le patient présente des plaintes mnésiques ou des modifications comportementales d'apparition insidieuse. Dans ce contexte, les tests cognitifs standardisés jouent un rôle crucial pour établir un diagnostic précis et déterminer la sévérité des troubles.

Le premier outil utilisé est souvent le Questionnaire de Plainte Cognitive ou QPC, établi en 2004 par une équipe de neurologie française (Annexe 1). Ce questionnaire, comportant 10 items, a été conçu pour évaluer rapidement les plaintes mnésiques. Il repose sur l'observation que ces plaintes sont fréquemment rapportées au stade précoce de la MA. Son objectif est d'aider les médecins à repérer et orienter plus tôt les patients vers une consultation mémoire spécialisée.

L'évaluation initiale des fonctions cognitives peut être réalisée en une ou plusieurs consultations. Un outil largement utilisé et plus complet que le QPC est le *Mini-Mental State Examination* ou MMSE (Annexe 2), qui permet d'évaluer de manière standardisée la cognition sans préjuger de l'étiologie. Il est essentiel de prendre en compte des facteurs tels que l'âge, le niveau socioculturel, l'activité professionnelle et l'état affectif du patient lors de l'interprétation des résultats. Bien que le MMSE soit sensible et fiable pour détecter les déficits de mémoire et de langage, il présente des limitations dans l'évaluation des fonctions exécutives.

Le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) est également couramment utilisé. Développé pour améliorer la détection des troubles cognitifs légers ou *Mild Cognitive Impairment* (MCI), il est plus sensible que le MMSE dans l'évaluation des fonctions de mémoire, de visuospatial, d'exécutif et de langage [87].

En complément du MMSE, du MoCA et du Questionnaire de Plainte Cognitive, plusieurs tests de repérage, tels que le test de l'horloge, le test de fluence verbale ou le questionnaire de Mac Nair, sont également utilisés pour compléter l'évaluation cognitive. Pour les cliniciens ayant des contraintes de temps, le *Mini Cognitive Assessment Instrument* (Mini-Cog) représente un outil pratique et rapide, axé sur la mémoire et les fonctions visuospatiales [86].

L'évaluation fonctionnelle est également essentielle pour déterminer l'impact des troubles sur la vie quotidienne. L'échelle ADL (*Activities of Daily Living*) permet de savoir si une personne a besoin d'aide humaine dans les gestes de base de la vie quotidienne comme l'alimentation, la toilette, l'habillage ou l'utilisation des toilettes (Annexe 3). L'échelle des IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) aide à identifier de manière plus précise les activités touchées par le déclin cognitif, allant des plus complexes aux plus simples (Annexe 4). Ces échelles ne couvrent cependant pas tous les domaines fonctionnels, et il faut également s'enquérir d'activités propres au patient (lecture, sport, loisirs...) dont la pratique serait délaissée voire abandonnée.

Les troubles psycho-comportementaux doivent également être évalués, souvent de manière clinique, en menant des entretiens avec le patient et son aidant. Des échelles comme l'inventaire neuropsychiatrique ou le *Behave-AD* peuvent être employées pour évaluer ces symptômes [88].

Les tests cognitifs standardisés, tels que le MMSE, le MoCA et le QPC, constituent des outils essentiels dans le processus de diagnostic de la MA. En combinant ces évaluations avec une analyse fonctionnelle et une prise en compte des troubles psycho-comportementaux, les cliniciens peuvent établir un diagnostic plus précis, permettant ainsi une prise en charge adaptée et un accompagnement précoce des patients et de leurs familles.

1.5.3. Imagerie cérébrale

Dans ses recommandations de bonnes pratiques de 2011, la HAS précise que la réalisation d'une imagerie cérébrale doit être systématique devant tout trouble cognitif avéré de découverte récente. Le but de cet examen est d'une part de ne pas méconnaître l'existence d'une tumeur, d'une hydrocéphalie ou des séquelles d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), et d'autre part d'objectiver une atrophie focale [85].

Le diagnostic précoce et précis de la maladie d'Alzheimer repose sur plusieurs techniques d'imagerie cérébrale, qui fournissent des informations essentielles sur la structure et le fonctionnement du cerveau. Parmi ces techniques, l'IRM et la TEP sont les plus couramment utilisées.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique est un outil clé dans le diagnostic de la MA. Elle permet d'exclure d'autres causes de troubles cognitifs, telles que des tumeurs, une hydrocéphalie ou des séquelles d'AVC. L'IRM aide également à évaluer l'atrophie corticale dans les régions touchées par la MA, comme les structures temporales internes, y compris l'hippocampe, ainsi que les régions tempo-pariétales. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, ces zones subissent une atrophie progressive, parallèle aux lésions neurodégénératives. Des techniques avancées comme la volumétrie et la morphométrie

voxel à voxel permettent une évaluation précise de la perte de volume cortical, essentielle en recherche [84].

La tomographie par émission de positons (TEP), utilisant le fluorodésoxyglucose (^{18}F) comme traceur, est une méthode complémentaire qui permet de mesurer la consommation de glucose dans différentes régions cérébrales, offrant ainsi un aperçu du fonctionnement de ces structures. Un profil typique de la MA se caractérise par une diminution de la consommation de glucose dans le cortex cingulaire postérieur et les cortex temporo-pariétaux. À mesure que la maladie progresse, l'hypométabolisme peut s'étendre au cortex frontal, puis à l'ensemble du cortex. Ces modifications métaboliques, qui précèdent théoriquement les signes cliniques, constituent un marqueur de neurodégénérescence [86].

L'imagerie de la protéine tau est une technique plus récente, encore en développement. Bien que les premiers marqueurs aient manqué de spécificité, les nouvelles générations permettent d'imager *in vivo* la progression de la tauopathie, offrant des perspectives intéressantes pour le diagnostic et le suivi de la maladie [89].

L'utilisation combinée de l'IRM et de la TEP, ainsi que les avancées dans l'imagerie des plaques amyloïdes et de la protéine tau, jouent un rôle crucial dans le diagnostic et la compréhension de la maladie d'Alzheimer. Ces techniques permettent de mieux caractériser la maladie, de différencier les formes atypiques et d'améliorer la prise en charge des patients.

I.5.4. Biomarqueurs

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a évolué de manière significative grâce à l'intégration des biomarqueurs, qui permettent une compréhension plus précise de la pathologie cérébrale au fil du temps. Ces biomarqueurs se répartissent en deux grandes catégories : ceux trouvés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sang, ainsi que ceux issus de l'imagerie cérébrale. Ils jouent un rôle crucial dans l'identification et la confirmation de la maladie.

I.5.4.1. Biomarqueurs d'imagerie

Depuis plus de dix ans, il est désormais possible de visualiser les plaques amyloïdes *in vivo* grâce à la TEP. Le premier traceur fut le *Pittsburgh compound B* (PIB) [83], mais d'autres marqueurs plus pratiques, comme le flutémétamol (Vizamyl®), le florbétabène (Neuraceq®) et le florbétapir (Amyvid®), ont fini par le remplacer. Ces traceurs ont obtenu des indications cliniques pour la détection des plaques amyloïdes dans les démences et états pré-démenciels dans de nombreux pays [84]. Depuis le 4 octobre 2023 en France, le florbétabène (Neuraceq®) peut être remboursé par l'assurance maladie s'il est prescrit selon les indications thérapeutiques figurant sur son AMM par un spécialiste en radiopharmacie. Les conditions à remplir pour la prise en charge par l'assurance maladie sont les suivantes, selon l'HAS : « Avis favorable au remboursement pour l'imagerie Tomographie par Émission de Positons (TEP) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte, dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans) et dans les circonstances suivantes :

- quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines ;

- et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique) [85]. »

L'utilisation des biomarqueurs d'imagerie, en combinaison avec les évaluations cliniques et les résultats des tests cognitifs, permet de poser un diagnostic plus précis, notamment dans les cas où une ponction lombaire pour l'analyse du LCR n'est pas réalisable ou a donné des résultats non concluants.

I.5.4.2. LCR et sang

Depuis plus de 30 ans, les marqueurs dans le LCR sont développés pour refléter la neuropathologie associée à la maladie d'Alzheimer, notamment les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Trois biomarqueurs clés sont couramment dosés :

- Le fragment d'A β de 42 acides aminés A β ₄₂, dont la concentration est abaissée dans le LCS du fait du dépôt cortical d'amyloïde ;
- La protéine tau totale dont la concentration est augmentée du fait de la perte neuronale corticale ;
- La protéine tau phosphorylée dont la concentration est augmentée, ce qui reflète la formation des DNF [84].

Ces biomarqueurs ont démontré une validité robuste, avec des sensibilités et spécificités allant de 85 % à 95 %, même aux stades précoces de la maladie [90]. Leur utilisation est désormais courante dans les centres mémoires de ressource et recherche (CMRR) et les consultations spécialisées.

Le développement de biomarqueurs sanguins, comme la phospho-tau 217, montre également un potentiel prometteur, avec des résultats suggérant une spécificité relative pour la MA par rapport à d'autres types de démence dans des cohortes de patients très bien caractérisés [91]. Si ces résultats sont confirmés, cela pourrait révolutionner le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

En somme, l'intégration des biomarqueurs, tant dans le LCR que dans le sang et l'imagerie, transforme le paysage du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Ces outils permettent non seulement de confirmer la présence de la maladie, mais aussi d'améliorer notre compréhension des mécanismes pathologiques sous-jacents. À mesure que la recherche progresse, il est probable que ces biomarqueurs deviendront essentiels pour le diagnostic précoce et la gestion de la maladie d'Alzheimer.

I.5.5. Utilisation de l'intelligence artificielle

La complexité de la maladie d'Alzheimer, tant dans ses mécanismes que dans sa présentation clinique, a conduit à l'intégration de technologies avancées pour améliorer son diagnostic et son pronostic. Les algorithmes d'apprentissage automatique sont de plus en plus utilisés pour analyser des données massives issues d'imageries cérébrales et de tests cognitifs afin d'identifier des schémas associés à la progression de la maladie.

Une étude de 2020 propose un modèle de classification utilisant des images IRM pour prédire si un patient est atteint ou non de la maladie d'Alzheimer [92]. Le modèle utilise des données provenant de l'OASIS (Open Access Series of Imaging Studies), une base de données publique d'images IRM. Le processus d'apprentissage automatique développé dans

cette étude inclut plusieurs étapes, telles que la sélection des caractéristiques, la transformation des données et l'évaluation des modèles.

Parmi les différents algorithmes testés, le Random Forest a montré les meilleures performances avec une précision de 86,84 %. Cette précision élevée démontre le potentiel de l'apprentissage automatique à améliorer les diagnostics précoces et à prévoir l'évolution de la maladie avec plus de certitude.

I.6. Pronostic

Le pronostic de la maladie d'Alzheimer est difficile à établir avec précision, car la progression varie considérablement d'un individu à l'autre. En moyenne, les personnes vivent entre trois et onze ans après le diagnostic, bien que certains puissent vivre vingt ans ou plus. Le pronostic est généralement lié à la progression des symptômes à travers les différents stades de la maladie.

I.6.1. Les différents stades de la maladie

La MA évolue en général sur 10 à 15 ans, en plusieurs phases de sévérité croissante.

Premièrement, la phase prodromique. Il s'agit d'un stade relativement méconnu, où la personne et son entourage ne ressentent que peu de gêne dans la vie quotidienne. La principale plainte à ce stade concerne la mémoire, mais l'impact des troubles est très léger et les difficultés sont généralement compensées. Ce stade est difficile à diagnostiquer, nécessitant des tests neuropsychologiques approfondis qui se concentrent principalement sur la mémoire épisodique. Le soutien des biomarqueurs du LCS est souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic. À ce stade, le score au test MMSE reste généralement normal [93].

Ensuite, on observera le stade dit léger durant lequel les symptômes cognitifs se précisent et s'amplifient. L'atteinte des tests est modérée et le retentissement sur les activités de vie quotidienne est encore modeste. Le patient vit encore une vie relativement normale. Le score du MMSE se situe au-dessus de 22/30.

Vient ensuite le stade modéré : à ce stade, les complications commencent à apparaître de manière plus évidente. Le patient va subir une perte d'autonomie pour les activités instrumentales de vie quotidienne et les troubles psycho comportementaux préexistants vont s'aggraver. C'est le début de la dépendance pour le patient, et face aux difficultés croissantes, l'aidant commence à avoir besoins d'aides extérieures. A ce stade, des solutions d'hébergement à la journée ou en séjours temporaires pourront être envisagées. Le score du MMSE se situe entre 10 et 22/30.

Enfin vient le stade sévère. Le patient perd la capacité de répondre à son environnement, de parler de manière cohérente, et a besoin d'une assistance quotidienne complète pour des tâches de base comme manger, s'habiller ou se déplacer. Le MMSE est inférieur à 10/30. Ce stade se termine souvent par une phase grabataire et le patient décède de complications du décubitus et/ou de la dénutrition, le plus souvent d'une pneumopathie [84].

I.6.2. Facteurs de pronostic

La progression de la maladie d'Alzheimer varie d'un patient à l'autre. Les facteurs qui influencent cette vitesse d'évolution sont encore mal compris et certains sont sujets à

controverse. Un chapitre tiré d'une expertise collective de l'Inserm en 2007 dédié à ces facteurs a permis de dégager les points suivants [94].

Le déclin cognitif ne suit pas une progression linéaire dans le temps, il est généralement plus lent aux stades légers et sévères de la maladie, et s'accélère lors des phases intermédiaires. Il varie d'un individu à l'autre : on qualifie de « déclin rapide » un patient qui perd 3 points ou plus par an au MMSE, tandis qu'un « déclin lent » se caractérise par une perte inférieure à 2 points par an. Bien que des études suggèrent que la vitesse de déclin initial pourrait prédire la suite de l'évolution, ces travaux restent peu nombreux [95], [96]. La pente de progression du score MMSE est reconnue comme un indicateur pronostique important.

Plusieurs facteurs influençant la vitesse du déclin cognitif ont été identifiés comme étant de mauvais pronostic pour l'évolution de la maladie : être de sexe masculin, présenter une apraxie, des troubles du langage, des signes d'atteinte frontale, des symptômes psychotiques ou des symptômes parkinsoniens. L'influence du niveau d'éducation et de l'âge reste débattue, avec des résultats contradictoires selon les études. Certaines recherches montrent une progression plus rapide chez les personnes avec un niveau d'éducation élevé, expliquant que leur « réserve » cérébrale les protège initialement, mais une fois cette protection dépassée, la dégradation cognitive s'accélère. D'autres études constatent au contraire un déclin plus rapide chez les patients peu éduqués ou illettrés, et certaines n'identifient aucun lien avec le niveau d'éducation. Quant à la présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, bien qu'il soit associé à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer, son rôle dans l'accélération du déclin reste incertain. Il pourrait ne pas affecter la progression de la maladie une fois celle-ci déclarée. De plus, un taux élevé de phosphotau dans le LCS a également été corrélé à un déclin rapide.

Le déclin fonctionnel varie également d'un patient à l'autre, mais les facteurs qui influencent cette dégradation sont encore peu étudiés. La littérature ne permet pas de conclusions fermes à ce sujet, notamment en raison de la diversité des outils d'évaluation utilisés dans les études [97]. L'aggravation de la dépendance au fil du temps dépend de la progression de la maladie elle-même, mais aussi des comorbidités et des déficits sensoriels.

II. Traitements médicamenteux et ateliers à visée thérapeutique

II.1. Les traitements préexistants dans la maladie d'Alzheimer

II.1.1. Les traitements symptomatiques

II.1.1.1. Déremboursement et place dans la stratégie thérapeutique

L'approche thérapeutique de la maladie d'Alzheimer s'est longtemps reposée sur des traitements médicamenteux dits « symptomatiques », visant à atténuer certains symptômes cognitifs et comportementaux sans toutefois modifier l'évolution physiopathologique de la maladie. Ces traitements ont été développés au cours des dernières décennies, mais leur efficacité limitée a conduit à des débats dans la communauté médicale et à des décisions de santé publique qui ont radicalement changé la prise en charge pharmacologique de cette maladie.

Deux principales classes de médicaments sont historiquement utilisées dans le traitement de la MA : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, dont le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, et les antagonistes des récepteurs NMDA, représentés par la mémantine. Ayant obtenu leur AMM entre 1997 et 2002 [92], ces médicaments ont d'abord été perçus comme des outils prometteurs pour ralentir la progression des symptômes cognitifs, en particulier dans les phases légères à modérées de la maladie. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase agissent en inhibant l'enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel dans la mémoire et l'apprentissage, tandis que la mémantine agit en modulant l'activité du glutamate, un autre neurotransmetteur clé impliqué dans les processus de mémorisation.

Les études cliniques menées lors de l'introduction de ces traitements ont montré une certaine efficacité à court terme, notamment une réduction modeste du déclin cognitif et fonctionnel, ainsi qu'un impact positif sur la charge des aidants [93]. Cependant, leur efficacité s'est révélée limitée dans la durée, avec des bénéfices cliniques souvent observés uniquement durant les premiers mois de prescription [94]. De plus, les effets indésirables liés à ces médicaments, ainsi que les interactions avec d'autres traitements couramment administrés aux personnes âgées, ont constitué des obstacles majeurs à leur utilisation prolongée et généralisée. En parallèle, les controverses sur leur véritable impact sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur les troubles psycho-comportementaux associés à la MA, ont alimenté un débat persistant au sein de la communauté médicale.

En août 2018, l'Agence du médicament a pris la décision de dérembourser ces traitements en raison de leur efficacité clinique jugée insuffisante [95]. Cette décision s'appuyait notamment sur un avis de la HAS, qui avait conclu que ces médicaments n'apportaient pas de bénéfice significatif dans la prise en charge globale des patients atteints de MA, notamment en ce qui concerne la gestion des symptômes comportementaux et l'amélioration de la qualité de vie. La HAS avait dès 2007 recommandé de privilégier une approche pluridisciplinaire et non médicamenteuse pour accompagner les patients et leurs proches [96].

L'arrêt du remboursement de ces médicaments a marqué un tournant dans la prise en charge de la MA. Toutefois, il convient de noter que ces traitements peuvent toujours être prescrits par des spécialistes (neurologues, gériatres, psychiatres) et renouvelés par des

médecins généralistes pour les patients qui les tolèrent bien. Leur prescription reste soumise à une évaluation rigoureuse, notamment en matière de tolérance et d'interactions médicamenteuses, particulièrement chez les patients polymédiqués.

En conclusion, bien que les traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer aient montré des résultats limités et soient aujourd'hui sujets à controverse, leur utilisation dans certains cas précis reste possible. Bien que le nombre de patients utilisant ces traitements ait beaucoup diminué, il reste important pour le pharmacien de bien connaître ceux-ci, en particulier devant le risque d'interactions médicamenteuses qu'ils impliquent.

II.1.1.2. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : donepezil, rivastigmine, galantamine

II.1.1.2.1. Mécanisme d'action et présentation des formes médicamenteuses

Le système cholinergique est fondamental pour la régulation des fonctions cognitives, en particulier l'apprentissage, la mémoire, et l'attention. L'acétylcholine (ACh) est le neurotransmetteur clé de ce système, libérée dans l'espace synaptique pour transmettre les signaux entre les neurones. La production d'ACh est assurée par l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT), tandis que l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) est responsable de sa dégradation.

Choline Choline acétyltransférase Acétylcholine Acétylcholinestérase Choline + Acide acétique

Chez les patients atteints de la MA, le nombre de neurones cholinergiques diminue progressivement, ce qui entraîne une réduction de la production et de la libération d'acétylcholine dans le cerveau. Cela provoque une diminution de la transmission synaptique et une détérioration des fonctions cognitives.

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou anticholinestérasiques repose sur l'inhibition de l'AChE, qui dégrade l'acétylcholine, dans le but d'augmenter la concentration synaptique de celle-ci. Trois médicaments principaux, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, agissent par ce mécanisme tout en présentant des différences spécifiques [98].

II.1.1.2.1.1. Donépézil chlorhydrate : ARICEPT® + Gé

Présentation	Comprimé orodispersible à 5 mg et à 10 mg Comprimé pelliculé à 5 mg et à 10 mg Liste I
Indication	Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer
Posologie	5 mg/j le soir avant le coucher pendant 1 mois minimum puis, si nécessaire, 10 mg/j (<i>posologie maximale recommandée</i>)
APEC (Association à prendre en compte)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur du CYP3A4 comme kétonazole, itraconazole et érythromycine • Inhibiteur du CYP2D6 comme la fluoxétine → Inhibition possible du métabolisme du donépézil • Inducteurs enzymatiques (<i>rifampicine, carbamazépine, alcool</i>) → Diminution possible des concentrations de donépézil • Effets indésirables plus spécifiques au donépézil à signaler : rhume fréquent

Tableau 1 : Présentation, indication, posologie et APEC du donépézil

Le donépézil est un inhibiteur compétitif, spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, principalement actif dans le système nerveux central [99]. Il inhibe l'enzyme de manière ciblée, augmentant ainsi la concentration d'acétylcholine dans les synapses. Grâce à cette action, il améliore la transmission cholinergique et les performances cognitives des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les études cliniques ont montré que le donépézil, administré à des doses de 5 mg ou 10 mg par jour, entraîne une inhibition dose-dépendante de l'activité de l'AChE, avec une inhibition de 63,6 % à 77,3 % observée à l'état d'équilibre [100]. Cependant, bien qu'il améliore les symptômes cognitifs, il n'a pas d'effet démontré sur la progression de la maladie sous-jacente.

II.1.1.2.1.2. Rivastigmine hydrogénotartrate : EXELON® + Gé

Présentation	Gélules à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg Solution buvable à 2 mg/mL Dispositif transdermique à 4,6 mg/24 h et 9,5mg/24 h Liste I
Indications	Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique (<i>uniquement pour les formes gélules et solution buvable</i>)
Posologie	Mise en place progressive Dose d'entretien : <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/j : 1,5 mg matin et soir de préférence au cours du repas pendant 15 jours minimum, puis 6 mg/j en 2 prises pendant 4 semaines, puis 9 mg/j en 2 prises pendant 2 semaines, puis 12 mg/j en 2 prises • Dose d'entretien en fonction du patient : 6, 9 ou 12 mg/j Pas d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles cutanées : hyperhidrose (<i>sudation excessive</i>) • Perte de poids (<i>surveillance ++</i>) • Pas d'interaction médicamenteuse inducteur/inhibiteur enzymatique avec la rivastigmine à signaler

Tableau 2 : Présentation, indications, posologie et effets indésirables de la rivastigmine

La rivastigmine inhibe à la fois l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase (BuChE). En formant un complexe covalent avec ces deux enzymes, elle ralentit la dégradation de l'acétylcholine et de la butyrylcholine, ce qui améliore la neurotransmission cholinergique. L'inhibition par la rivastigmine est dose-dépendante, atteignant un effet maximal à une dose de 6 mg deux fois par jour. Après administration, l'inhibition de l'AChE atteint son pic environ 90 minutes après la prise, et l'activité enzymatique revient à la normale environ 9 heures plus tard [101].

II.1.1.2.1.3. Galantamine bromhydrate : REMINYL® + Gé

La galantamine se distingue par un mécanisme d'action dual. En plus d'être un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase, elle agit comme un modulateur allostérique des récepteurs nicotiques. En se liant à un site allostérique sur ces récepteurs, la galantamine potentialise l'action de l'acétylcholine, renforçant ainsi la transmission cholinergique de manière indirecte. Cette modulation des récepteurs nicotiques, combinée à l'inhibition de l'AChE, permet d'augmenter à la fois la concentration d'acétylcholine et l'efficacité de sa transmission synaptique [102].

Présentation	Solution buvable à 4 mg/mL Gélule à libération prolongée à 8 mg, 16 mg et 24 mg Liste I
Indication	Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer
Posologie	Mise en place progressive 8 mg/j le matin de préférence avec de la nourriture durant 4 semaines Dose d'entretien : 16 mg/j pendant 4 semaines Augmentation possible jusqu'à 24 mg/j : bilan individuel (<i>bénéfice/tolérance</i>)
Effets indésirables	Contre-indication en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère Effets indésirables spécifiques à la galantamine à signaler : <ul style="list-style-type: none"> • Hallucinations, dépression • Perte de poids • Risque d'infections cutanées graves (<i>syndrome de Stevens Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe</i>)
APEC	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur du CYP3A4 comme kétonazole, itraconazole et érythromycine • Inhibiteur du CYP2D6 comme la fluoxétine <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibition possible du métabolisme du galantamine • Inducteur enzymatique (<i>rifampicine, carbamazépine, alcool</i>) <ul style="list-style-type: none"> ○ Diminution possible des concentrations de galantamine

Tableau 3 : Présentation, indication, posologie, effets indésirables APEC de la galantamine

II.1.1.2.2. Effets indésirables communs aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) augmentent la disponibilité de l'acétylcholine dans le système nerveux central, mais aussi dans le système nerveux périphérique, ce qui peut entraîner divers effets indésirables.

Parmi les effets secondaires les plus courants, on retrouve les troubles gastro-intestinaux, tels que les nausées, les vomissements et les diarrhées, qui surviennent fréquemment au début du traitement ou lors de l'augmentation de la posologie. Ces symptômes sont dus à la stimulation des récepteurs cholinergiques dans le tractus gastro-intestinal. Des douleurs abdominales et une perte d'appétit peuvent également apparaître, entraînant parfois une perte de poids chez certains patients.

Les IACHÉ peuvent également provoquer des effets cardiovasculaires, notamment une bradycardie, en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques. Ces médicaments peuvent également causer de l'hypotension, des syncopes ou des sensations de vertiges, ce qui est particulièrement préoccupant chez les personnes âgées, souvent plus sensibles aux variations tensionnelles.

Du côté des effets neurologiques et psychiatriques, les patients sous IACHÉ peuvent éprouver des céphalées, des vertiges, ainsi que des troubles du sommeil, comme des insomnies ou des cauchemars, qui sont plus fréquents avec le donépézil en raison de sa demi-vie prolongée. De plus, des symptômes tels que l'agitation, l'anxiété ou la confusion peuvent apparaître, surtout au moment de l'initiation du traitement ou lors de l'ajustement des doses.

Enfin, les IACHÉ, en augmentant la stimulation cholinergique, peuvent provoquer une hyperactivité des muscles lisses, entraînant des crampes musculaires ou des mictions fréquentes. Ces effets muscariniques ajoutent aux autres manifestations possibles liées à l'utilisation de ces médicaments [103].

II.1.1.2.3. Interactions médicamenteuses

En raison de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont sujets à des interactions principalement avec d'autres substances influençant le système cholinergique ou le métabolisme hépatique.

II.1.1.2.3.1. Interactions avec les anticholinergiques

Les anticholinergiques, fréquemment utilisés pour traiter des troubles tels que l'incontinence urinaire ou certaines maladies respiratoires, s'opposent directement aux effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase en bloquant les récepteurs cholinergiques. Cette antagonisation peut réduire l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et atténuer les effets thérapeutiques escomptés dans la prise en charge des symptômes de la démence.

II.1.1.2.3.2. Interactions avec les médicaments affectant le système nerveux central

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent également interagir avec d'autres médicaments modifiant le système nerveux central, tels que les antipsychotiques, les antidépresseurs et les benzodiazépines. Ces interactions peuvent accroître le risque d'effets secondaires cognitifs, comme la confusion, et potentialiser les effets indésirables comme les troubles de la conduction cardiaque ou les syncopes. Par ailleurs, la prise simultanée avec des agents dopaminergiques ou antiépileptiques doit être surveillée.

II.1.1.2.3.3. Interactions avec les agents bradycardisants

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent augmenter le risque de bradycardie lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque, tels que les bêtabloquants, la digoxine, ou certains antiarythmiques. Cette interaction peut être particulièrement préoccupante chez les patients âgés et nécessite une surveillance régulière de la fréquence cardiaque.

II.1.1.2.3.4. Interactions pharmacocinétiques

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont principalement métabolisés par le foie, par le biais des enzymes du cytochrome P450, en particulier les CYP2D6 et CYP3A4 pour des médicaments comme le donépézil. Les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques de ces cytochromes peuvent influencer les concentrations plasmatiques de ces médicaments, modifiant ainsi leur efficacité ou le risque d'effets indésirables. Par exemple, l'association avec des inhibiteurs puissants des CYP3A4, comme le kétoconazole ou les inhibiteurs de la protéase, peut augmenter la concentration de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase, augmentant ainsi le risque de toxicité [104].

La prise en charge des patients sous inhibiteurs de l'acétylcholinestérase nécessite une évaluation rigoureuse des autres traitements en cours pour éviter les interactions potentielles. Une surveillance clinique étroite est recommandée afin de minimiser les risques d'effets indésirables et d'assurer l'efficacité thérapeutique.

II.1.1.3. Antagoniste des récepteurs NMDA : la mémantine chlorydrate EBIXA®

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate) d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. La mémantine agit en bloquant les récepteurs NMDA uniquement lorsqu'ils sont anormalement

activés par un excès de glutamate, tout en préservant leur fonctionnement normal pour la transmission synaptique régulière. En se fixant à l'intérieur du canal ionique du récepteur NMDA lorsqu'il est ouvert, la mémantine empêche la surcharge calcique qui endommage les neurones. Ce mécanisme permet de réduire la toxicité induite par le glutamate, tout en maintenant les fonctions synaptiques nécessaires à la mémoire et à l'apprentissage [105].

Présentation	Comprimé pelliculé sécable à 10 mg, 20 mg Solution buvable en gouttes à 5 mg/pression Liste I	
Indication	Traitement symptomatique des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer	
Posologie	Atteinte progressive de la dose quotidienne : 20 mg/j <ul style="list-style-type: none"> • 1^{ère} semaine : 5 mg (<i>1/2 comprimé ou solution buvable 1 pression</i>) • 2^{ème} semaine : 10 mg • 3^{ème} semaine : 15 mg • 4^{ème} semaine : 20 mg Prise une fois par jour, à la même heure, pendant ou en dehors des repas Adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale	
Effets indésirables	Effets indésirables spécifiques à la mémantine à signaler : <ul style="list-style-type: none"> • Sensations vertigineuses, céphalées, confusion • Somnolence • Constipation • Hypertension, dyspnée 	
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> • Si épilepsie ou antécédents de convulsions • Si modification du pH urinaire • Si pathologies cardiaques • Si traitement par anticoagulants oraux 	
Interactions médicamenteuses	Lévodopa, agonistes dopaminergiques anticholinergiques	Augmentation possible de leurs effets
	Neuroleptiques barbituriques	Diminution possible de leurs effets
	Antagonistes NMDA : <ul style="list-style-type: none"> • Amantadine (<i>Parkinson</i>) • Kétamine (<i>anesthésique</i>) • Dextrométhorphane 	A éviter EI : psychose Pharmacotoxique
	Hydrochlorothiazide Antispasmodiques, baclofène Cinétidine, ranitidine, quinidine, quinine, nicotine	Diminution possible de la concentration plasmatique Variation de leurs effets nécessitant un ajustement posologique Augmentation possible du taux plasmatique de la mémantine

Tableau 4 : Présentation, indication, posologie, effets indésirables, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses de la mémantine

II.1.2. Traitements abandonnés ou controversés

La maladie d'Alzheimer, en dépit des progrès de la recherche, reste une pathologie complexe et difficile à traiter. Nombre de thérapies prometteuses ont été développées pour cibler les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, mais beaucoup ont échoué à démontrer une efficacité suffisante lors des essais cliniques.

II.1.2.1. Inhibiteurs de la kinase CDK5 et GSK-3 β

Les kinases CDK5 et GSK-3 β sont impliquées dans la phosphorylation anormale de la protéine tau, un autre marqueur pathologique de la maladie d'Alzheimer. Bloquer ces enzymes a été envisagé pour réduire la formation des enchevêtrements neurofibrillaires associés à la neurodégénérescence. Cependant, des inhibiteurs tels que le tideglusib, un inhibiteur de la GSK-3 β , ont montré des effets limités et n'ont pas permis de ralentir la progression du déclin cognitif de manière significative. De plus, dans l'étude ARGO, le tideglusib a été associé à des augmentations des transaminases sériques ALAT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase) de manière dose-dépendante, causant dans certains cas rares l'apparition de cholestases. Ces effets secondaires ont limité le développement des inhibiteurs de la kinase CDK5 et GSK-3 β [106].

II.1.2.2. La latrépirdine

La latrépirdine, également connue sous le nom de DIMEBON[®], est une petite molécule qui a été initialement développée comme antihistaminique. Ses mécanismes d'action précis dans le contexte de la maladie d'Alzheimer ne sont pas entièrement compris, mais plusieurs voies d'action potentielles ont été identifiées qui pourraient expliquer ses effets neuroprotecteurs.

Cette molécule inhibe faiblement les enzymes acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase, augmentant ainsi les neurotransmetteurs cholinergiques pour soutenir la cognition : elle diminue la peroxydation lipidique, protégeant les membranes cellulaires des dommages oxydatifs ; enfin, elle module les canaux calciques et inhibe légèrement les récepteurs NMDA, ce qui pourrait réduire l'excitotoxicité neuronale.

Bien que la latrépirdine semble agir par divers mécanismes potentiellement neuroprotecteurs, les résultats cliniques demeurent inconsistants. Ces mécanismes d'action multiples pourraient expliquer pourquoi certains essais ont observé de légers bénéfices comportementaux, même si les effets sur la cognition et le fonctionnement global restent incertains [107].

II.1.2.3. Approches anti-inflammatoires et antioxydantes

L'inflammation chronique et le stress oxydatif jouent un rôle dans la progression de la neurodégénérescence. Plusieurs molécules, telles que le roflumilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), et certains agents antioxydants, comme le coenzyme Q10, ont été testées pour leur potentiel neuroprotecteur. Cependant, les résultats cliniques n'ont pas réussi à démontrer un ralentissement significatif de la progression de la maladie d'Alzheimer. Les effets secondaires et la faible spécificité de ces traitements ont limité leur développement [108], [109].

II.2. Interventions non médicamenteuses

II.2.1. Introduction

La maladie d'Alzheimer se caractérise par un déclin cognitif progressif et un affaiblissement fonctionnel, dont l'évolution varie selon des facteurs tels que le niveau socioculturel des patients, leur réserve cognitive et la présence de comorbidités, notamment vasculaires. Ce déclin s'accompagne souvent de troubles psycho-comportementaux qui affectent la qualité de vie des patients et représentent une source de souffrance pour les aidants, proches, et soignants, générant parfois un profond épuisement. Face à l'absence d'un traitement

médicamenteux curatif, les interventions non médicamenteuses (INM) deviennent essentielles dans la prise en charge de cette maladie.

Les INM visent principalement à stimuler les capacités cognitives résiduelles, combattre l'apathie et offrir un répit aux familles et aux aidants. Ces interventions, adaptées et personnalisées, comprennent des approches variées : stimulation cognitive, soutien psychosocial, interventions sensorielles et activités physiques. Elles sont proposées soit au domicile soit en institution, en séances individuelles ou de groupe, et ont pour objectif d'optimiser le bien-être global des patients tout en retardant la progression des symptômes.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) insistent sur la nécessité de privilégier, en première intention, ces approches non médicamenteuses [110]. Ces traitements sont fondés sur des techniques de communication et de soins visant à réduire les comportements perturbateurs sans recourir systématiquement aux psychotropes. Cependant, malgré leur importance reconnue, les thérapies non médicamenteuses ne sont que partiellement couvertes par l'Assurance Maladie, qui finance environ une quinzaine de séances annuelles réalisées par des équipes spécialisées en Alzheimer. Cette prise en charge limitée rend indispensable une meilleure intégration de ces interventions dans le parcours de soins, en cohérence avec les objectifs de maintien de l'autonomie et d'amélioration de la qualité de vie des patients.

II.2.2. Les différentes interventions non médicamenteuses

II.2.2.1. Fonctionnement cognitif et communication

Le fonctionnement cognitif et la communication sont des aspects centraux pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de la MA et maintenir une interaction sociale positive. Les thérapies cognitives visent à stimuler des capacités comme la mémoire, les fonctions exécutives, la compréhension et la production du langage, ainsi que l'orientation spatiale et temporelle. Dans un contexte où les traitements pharmacologiques offrent des bénéfices limités, la thérapie cognitive apporte une alternative efficace pour ralentir la progression des symptômes de déclin cognitif. En effet, plusieurs études ont démontré que cette approche, lorsqu'elle est bien structurée, peut renforcer certaines fonctions cognitives et améliorer les activités quotidiennes, particulièrement chez les patients en phase précoce ou intermédiaire de la maladie [108], [109].

La figure suivante regroupe les différents types d'interventions utilisées pour maintenir le fonctionnement cognitif et les capacités de communication des patients atteints de MA.

Fonctionnement cognitif et communication

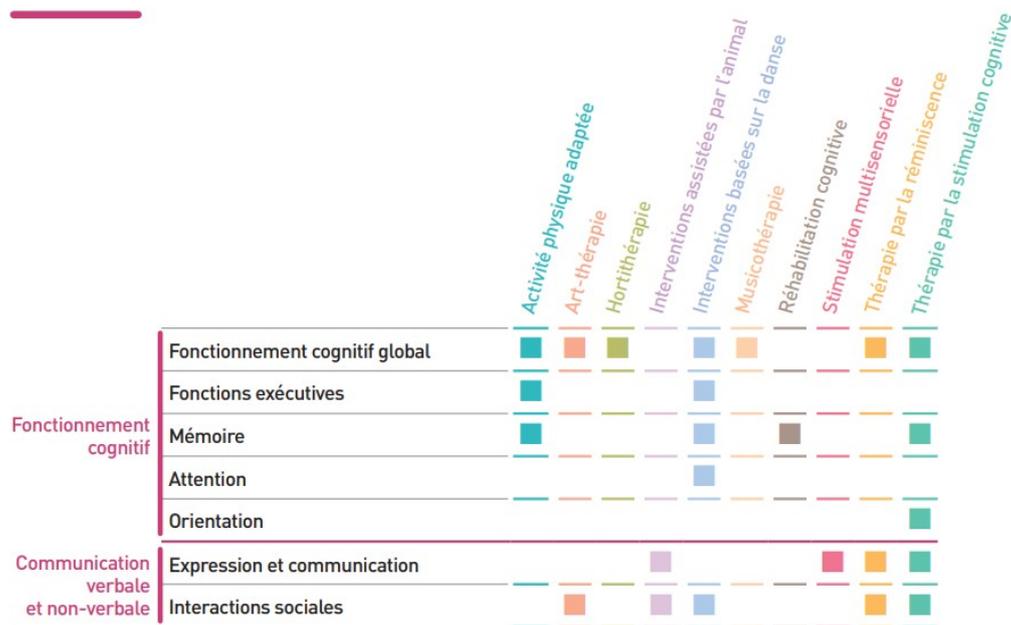


Figure 6 : Les différents ateliers utilisés pour le renforcement du fonctionnement cognitif et de la communication [111]

L'activité physique adaptée, les interventions basées sur la danse ainsi que les thérapies par la stimulation cognitive seraient les plus adaptées pour préserver le fonctionnement cognitif des patients. Concernant la communication, les interventions assistées par l'animal, les thérapies par la réminiscence et les thérapies par la stimulation cognitive seraient les plus indiquées.

Un atelier type de thérapie par la réminiscence utilise des souvenirs personnels ou des événements historiques pour stimuler la mémoire autobiographique et favoriser les interactions sociales. Les patients sont invités à regarder de vieilles photos, à écouter de la musique de leur époque ou à manipuler des objets significatifs. Ce type de thérapie renforce la mémoire épisodique et aide à raviver des souvenirs, créant un lien entre le passé et le présent.

Les exercices de stimulation cognitive incluent plusieurs activités variées qui sollicitent la mémoire, le raisonnement et l'orientation. Parmi eux, les exercices de catégorisation et de classement permettent de regrouper des objets ou images par couleur, forme ou fonction, renforçant ainsi les compétences organisationnelles. Les jeux de mémoire, tels que les paires de cartes, stimulent la mémoire de travail dans une ambiance ludique. La thérapie d'orientation dans la réalité aide les patients à se repérer dans le présent grâce à des tableaux indiquant la date et la météo. Les activités de reconnaissance faciale et de rappel de noms soutiennent la mémoire sociale en identifiant des visages familiers. Enfin, les exercices de séquençage, comme la préparation d'un sandwich, maintiennent les compétences en planification et en réalisation de tâches quotidiennes, offrant un soutien pratique et fonctionnel [112].

Ces ateliers sont organisés de manière à être flexibles et adaptés aux capacités de chaque patient, permettant ainsi de renforcer progressivement les fonctions cognitives sans provoquer de frustration. Les résultats de recherches telles que l'essai ACTIVE (Advanced

Cognitive Training for Independent and Vital Elderly) montrent que des séances structurées de stimulation cognitive, même de courte durée, permettent de maintenir certains aspects des fonctions exécutives et des activités de la vie quotidienne sur le long terme [113].

II.2.2.2. Approches psychologiques et comportementales

Les troubles psychologiques et comportementaux, tels que l'agitation, l'anxiété ou l'apathie, représentent une lourde charge pour les patients comme pour leurs aidants. Afin de les atténuer, de nombreux ateliers sont mis en place. Ces activités visent également à préserver l'état émotionnel, la qualité de vie et la personnalité du patient.

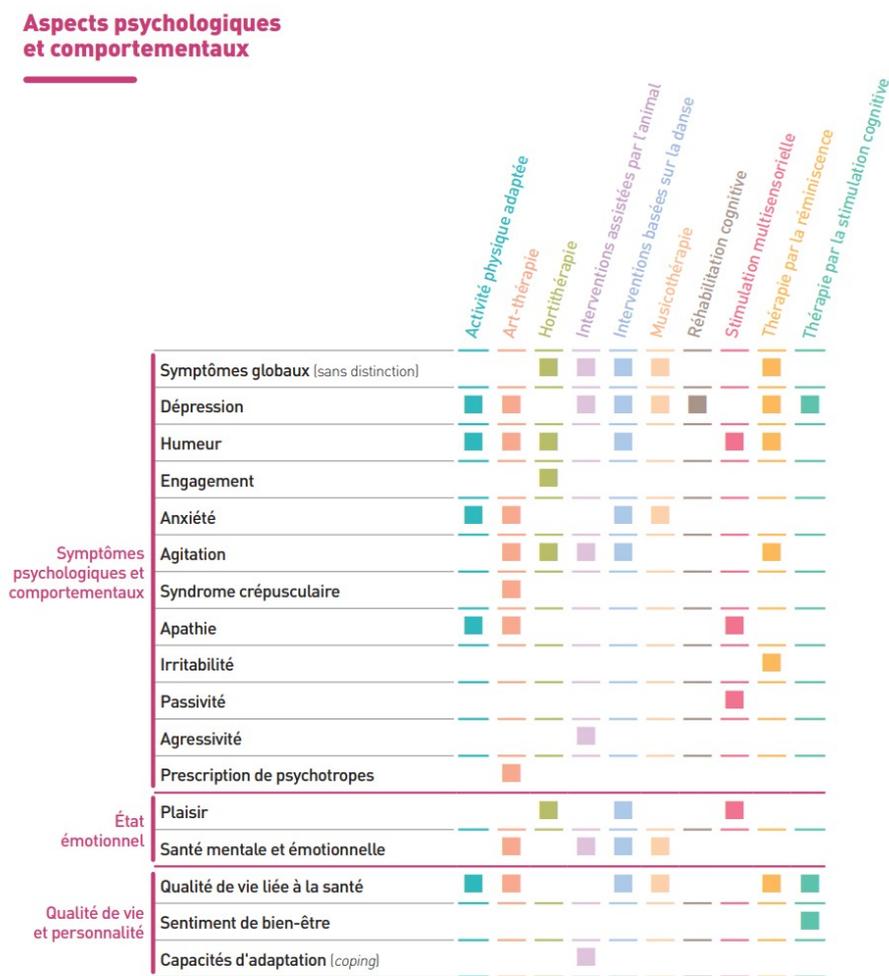


Figure 7 : Les différents ateliers utilisés pour diminuer les troubles psychologiques et comportementaux [111]

Cette approche inclut des activités en groupe, comme la thérapie par l'art, la musicothérapie et l'hortithérapie, qui stimulent l'expression émotionnelle, renforcent les liens sociaux et diminuent l'isolement. En complément, les interventions assistées par l'animal apportent un cadre thérapeutique apaisant en favorisant des interactions positives avec des animaux, tels que des chiens ou des chats. Ces interactions aident à réduire l'anxiété, l'agitation et offrent une forme de communication non verbale, permettant aux patients de se sentir valorisés et connectés.

Ensemble, ces approches psychologiques et comportementales créent une atmosphère apaisante et valorisante, apportant réconfort et plaisir aux patients. Elles contribuent à une prise en charge globale, offrant un soutien psychologique et réduisant les comportements perturbateurs pour soulager à la fois les patients et les aidants.

II.2.2.3. Capacités physiques et autonomie fonctionnelle

L'objectif des interventions ciblées sur les capacités physiques et l'autonomie fonctionnelle des patients atteints de MA est de ralentir le déclin physique en travaillant la force, la souplesse, l'équilibre et la coordination, tout en apportant un bien-être émotionnel et social. Ces approches offrent aux patients des activités stimulantes qui encouragent la mobilité, favorisent l'engagement social, et maintiennent des gestes essentiels à leur indépendance au quotidien.

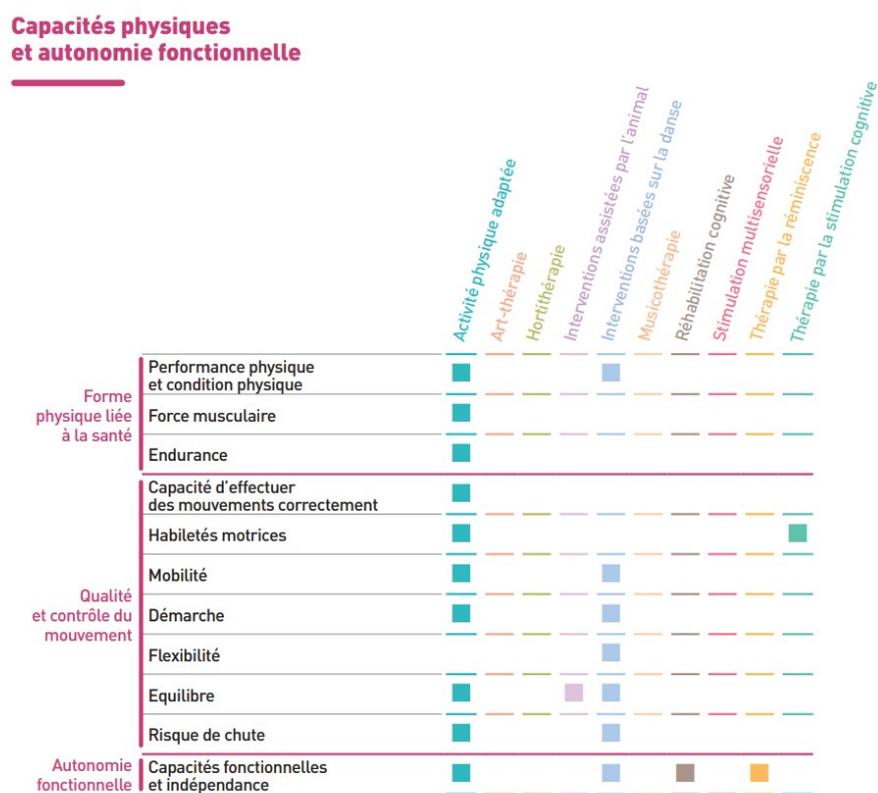


Figure 8 : Les différents ateliers utilisés pour préserver les capacités physiques et l'autonomie fonctionnelle [111]

L'activité physique adaptée se concentre sur des exercices modérés et structurés, adaptés aux capacités physiques et aux besoins de chaque patient. Les séances incluent souvent des exercices de renforcement musculaire, d'équilibre, de coordination et d'étirement, essentiels pour maintenir la force et la souplesse des patients. Ces exercices aident à prévenir les chutes, courantes chez les personnes atteintes d'Alzheimer, et favorisent une meilleure posture ainsi qu'une mobilité fonctionnelle accrue. Par exemple, des activités comme la marche assistée, l'utilisation de ballons ou d'élastiques pour travailler les bras et les jambes, ou encore des exercices d'équilibre stimulent les capacités physiques de manière sécurisée et progressive.

Les interventions basées sur la danse apportent un complément dynamique et ludique à l'activité physique adaptée, en incorporant le mouvement et la musique pour stimuler la coordination, l'agilité et la mémoire corporelle des patients. La danse, par ses rythmes variés et ses enchaînements de pas, engage les patients dans une activité collective et rythmée, favorisant le plaisir de bouger. Elle améliore non seulement l'équilibre et la souplesse, mais aussi la concentration et l'engagement social, en offrant une forme de communication non verbale essentielle pour les personnes qui perdent peu à peu leurs capacités linguistiques.

En combinant l'activité physique adaptée et la danse, les patients bénéficient d'un programme équilibré qui renforce leur santé physique tout en favorisant leur bien-être émotionnel. Ces interventions permettent de maintenir des gestes fondamentaux pour la vie quotidienne, comme se lever et se déplacer.

II.2.3. Environnement adapté

L'aménagement du domicile doit être adapté en fonction de l'évolution de la maladie d'Alzheimer et des besoins de la personne, en modifiant progressivement l'environnement afin de préserver ses repères. La priorité est d'identifier les facteurs de risque pour prévenir les accidents, en particulier les chutes. Pour rendre le logement plus sûr et adapté, il est possible d'installer des équipements spécifiques, comme un siège de douche mural, ou de réaliser des aménagements, tels qu'un éclairage au sol pour éviter les chutes.

Certaines aides techniques peuvent être prises en charge par la sécurité sociale, sous réserve d'une prescription médicale. Pour financer l'achat de matériel ou l'adaptation du domicile, diverses aides sont disponibles auprès de l'Agence Nationale pour l'Amélioration de l'Habitat (ANAH), des caisses de retraite, du conseil départemental via l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA), et, dans le cas des logements publics, du bailleur. Les Maisons Départementales pour Personnes Handicapées (MDPH), peuvent également intervenir pour les personnes de moins de 60 ans ou reconnues handicapées avant cet âge, avec la possibilité de bénéficier de la Prestation de Compensation du Handicap jusqu'à 75 ans. Il est aussi possible de faire appel à un ergothérapeute pour évaluer les aménagements nécessaires [114].

Étant donné que les chutes sont fréquentes chez les personnes âgées, notamment celles qui souffrent de troubles de l'équilibre et de la coordination, quelques mesures simples sont recommandées : enlever ou fixer les tapis au sol avec de l'adhésif double face, éliminer les fils électriques et autres petits obstacles sur les trajets fréquents, installer des veilleuses ou un éclairage nocturne dans les chambres, les salles de bain et les toilettes, et ajouter des barres d'appui dans ces espaces. En revanche, la porte d'entrée doit être maintenue dans la pénombre ou dissimulée par une tenture pour limiter les risques de sorties non surveillées et potentiellement dangereuses.

II.2.4. Rôle des aidants

II.2.4.1. Soutien et formation des aidants

Les associations départementales « France Alzheimer et maladies apparentées » offrent une formation gratuite destinée aux aidants non professionnels qui accompagnent une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée comme la maladie à corps de Lewy. Cette formation vise à soutenir les aidants dans leur rôle complexe en leur apportant des connaissances et des compétences pratiques adaptées à leur quotidien. Elle

se compose de 7 modules et dure 14 heures au total. Les séances se déroulent en groupe de 10 à 15 participants, à raison d'un module toutes les trois semaines. Ce rythme permet aux aidants d'appliquer progressivement les compétences acquises et de partager leurs expériences à chaque séance. Les modules abordent différents aspects de l'accompagnement : mieux connaître la maladie d'Alzheimer, adapter sa communication et sa compréhension, gérer le quotidien, s'informer sur les aides disponibles, être l'aidant familial, et, de façon optionnelle, préparer l'entrée en établissement et vivre en établissement.

Les séances sont animées par un psychologue et un bénévole ayant une expérience d'aidant, formés pour répondre aux réalités vécues par les participants. Ce duo permet de combiner l'apport de connaissances théoriques et la mise en commun des vécus, favorisant ainsi un apprentissage concret et ancré dans la réalité. L'objectif principal de cette formation est d'aider les aidants à :

- Mieux comprendre les spécificités de la maladie d'Alzheimer ;
- Adapter leur communication et leurs comportements pour maintenir une relation constructive avec la personne malade ;
- Acquérir des stratégies pour accompagner la personne au quotidien ;
- Connaître les aides disponibles localement ;
- Prendre conscience de leurs limites pour mieux évaluer leurs capacités et prévenir l'épuisement.

Cette formation est particulièrement recommandée au début de l'accompagnement, c'est-à-dire peu après le diagnostic, mais elle reste utile tout au long du parcours. Les aidants peuvent également y participer à plusieurs membres d'une même famille pour une meilleure compréhension et organisation des tâches d'aide. Des groupes de parole mensuels sont proposés à l'issue de la formation pour continuer les échanges avec d'autres aidants. Les associations départementales France Alzheimer et maladies apparentées restent disponibles pour apporter un soutien précieux et continu aux aidants, les aidant ainsi à surmonter les défis quotidiens de leur rôle [115].

II.2.4.2. Collaboration avec les professionnels de santé

L'accompagnement des aidants par les professionnels de santé spécialisés vise à les aider à comprendre la maladie, à mieux communiquer avec le patient et à gérer les comportements difficiles. Les professionnels de santé offrent des conseils pratiques sur l'adaptation de l'environnement, les activités de stimulation cognitive, et la gestion des symptômes comportementaux. Ils aident également les aidants à reconnaître les signes d'épuisement et les encouragent à prendre soin d'eux-mêmes pour éviter le burnout. En offrant une écoute attentive et des informations adaptées, les soignants spécialisés renforcent la capacité des aidants à assumer leur rôle de manière durable.

Plusieurs programmes d'accompagnement et de soutien ont été mis en place pour faciliter cette collaboration. Les groupes de parole organisés par des associations et des centres de santé constituent un soutien précieux. Ils offrent aux aidants un espace pour partager leurs émotions et leurs difficultés, avec le soutien de professionnels qui les guident et les conseillent [116]. Ces groupes permettent aux aidants de se sentir moins isolés et de trouver des solutions concrètes aux problèmes qu'ils rencontrent.

De même, les programmes de répit, tels que les services d'accueil de jour et les Haltes Relais, permettent aux aidants de bénéficier de moments de repos tout en ayant la certitude que leur proche est pris en charge par des professionnels [117]. Ces dispositifs offrent non seulement du répit aux aidants, mais permettent également aux patients de participer à des activités stimulantes et encadrées. Ce type de soutien contribue à alléger la charge émotionnelle des aidants et à préserver leur bien-être.

Enfin, certains établissements de santé proposent des consultations spécialisées pour aidants, où ils reçoivent des conseils personnalisés sur des situations particulières et bénéficient d'un suivi régulier pour adapter leur accompagnement aux évolutions de la maladie de leur proche.

La collaboration entre les aidants et les professionnels de santé spécialisés est essentielle pour une prise en charge efficace et bienveillante. En soutenant les aidants, les soignants contribuent à améliorer la qualité de vie des patients, tout en veillant au bien-être des proches qui les accompagnent. Ces dispositifs de formation, d'accompagnement et de répit favorisent une approche globale et adaptée, permettant aux aidants de faire face aux défis de la maladie d'Alzheimer de manière plus sereine.

II.2.5. Efficacité et limites

II.2.5.1. Evaluation de l'efficacité des interventions non médicamenteuses

Les études sur l'efficacité des interventions non médicamenteuses soulignent généralement des améliorations à court terme dans les domaines cognitifs et comportementaux. Par exemple, les interventions de stimulation cognitive, lorsqu'elles sont appliquées en fonction des capacités et des préférences du patient, ont démontré une réduction des comportements perturbateurs de l'ordre de 25 % et une amélioration globale de la cognition avec des scores augmentant de 10 à 15 % sur des échelles comme le MMSE [118]. Les critères d'évaluation tels que la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives montrent des progrès modérés mais significatifs. Cependant, l'efficacité semble dépendre de la fréquence et de l'intensité de l'intervention, ainsi que du stade de la maladie.

Certaines études rapportent également que les INM ont des effets positifs sur la qualité de vie globale des patients et des aidants, en renforçant leur bien-être psychologique. Par exemple, les thérapies assistées par les animaux ont montré une diminution de l'agitation de 15 % à 25 %, tandis que la thérapie par la musique est associée à une diminution de 30 % des comportements agressifs et à une amélioration de 20 % de l'humeur, mesurée par l'échelle GDS [119], [120], [121]. Les méta-analyses confirment que, bien que ces effets soient souvent temporaires, ils peuvent être particulièrement bénéfiques lorsqu'ils sont intégrés dans une approche de soins de longue durée.

Les interventions de réhabilitation cognitive ciblée, en particulier, se distinguent par leur capacité à soutenir les patients dans des objectifs spécifiques du quotidien. Certaines études, comme celles menées dans le cadre du programme GREAT au Royaume-Uni, montrent des améliorations notables dans l'atteinte des objectifs personnels des patients, renforçant ainsi leur autonomie et leur satisfaction personnelle [122].

Les interventions basées sur l'activité physique ont démontré des effets positifs non seulement sur la santé physique mais aussi sur la cognition et le bien-être psychologique des patients. Les études montrent qu'une pratique régulière d'exercices physiques contribue à ralentir la dégradation des capacités motrices et à préserver l'équilibre, réduisant ainsi les

risques de chute de 30% à 40% [123], [124]. Sur le plan cognitif, l'activité physique est associée à une meilleure attention, un ralentissement du déclin des fonctions exécutives, et une amélioration de l'humeur des patients, en particulier dans les stades précoces à modérés de la maladie.

Cependant, il convient de noter que l'efficacité des INM reste influencée par des facteurs individuels tels que la gravité de la maladie, l'engagement du patient et la personnalisation des interventions. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour standardiser les méthodes d'évaluation et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents des INM, afin d'optimiser leur efficacité et leur intégration dans les parcours de soins.

En conclusion, les INM chez les patients atteints de MA présentent des bénéfices mesurables dans la gestion des symptômes cognitifs et comportementaux et contribuent à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs aidants. Malgré certaines limites, ces approches constituent une alternative prometteuse et complémentaire aux traitements pharmacologiques, encourageant les professionnels de santé à les intégrer dans les pratiques de soins centrées sur le patient.

II.2.5.2. Limites et contraintes pratiques

Bien que les INM présentent des avantages pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, elles comportent également des limites et des contraintes pratiques qui peuvent affecter leur efficacité et leur mise en œuvre. L'un des principaux défis réside dans l'hétérogénéité des réponses individuelles aux interventions. Chaque patient réagit différemment en fonction de son stade de la maladie, de son état de santé général, de son environnement familial, et de ses antécédents personnels, rendant difficile une approche uniformisée.

Un autre obstacle majeur à l'application des INM est la question de la formation et de l'encadrement. Pour obtenir des résultats optimaux, les INM doivent être effectuées par des professionnels qualifiés qui comprennent les besoins spécifiques des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Or, les soignants spécialisés, tels que les thérapeutes en réhabilitation cognitive, les kinésithérapeutes ou les animateurs formés aux thérapies psychosociales, ne sont pas toujours disponibles, particulièrement dans les zones rurales. Ce manque de ressources humaines qualifiées rend difficile l'accès des patients à ces thérapies.

Le coût élevé associé à certaines interventions est également un facteur limitant, notamment lorsque celles-ci nécessitent des équipements ou des aménagements spécifiques. De plus, certaines interventions doivent être appliquées de manière régulière et intensive pour en observer les bénéfices. Or, cette intensité demande un investissement en temps et en argent, souvent à la charge des familles, ce qui peut représenter une contrainte importante pour des ménages déjà affectés par les coûts liés aux soins.

La participation active des patients peut aussi constituer un défi dans la mise en œuvre des INM. Les interventions comme la réhabilitation cognitive ou l'activité physique nécessitent l'engagement des patients, ce qui peut être difficile à obtenir en raison des fluctuations de la motivation, des troubles de l'attention, ou des symptômes comportementaux liés à la maladie. Dans certains cas, des limitations physiques (mobilité réduite, fatigue) peuvent rendre la participation régulière à des activités physiques ou thérapeutiques impossible, réduisant ainsi l'impact de l'intervention.

Enfin, la question de l'évaluation de l'efficacité des INM demeure une contrainte. Les études sur ces interventions montrent souvent des résultats variables et parfois contradictoires, en raison de la diversité des méthodologies utilisées, de la difficulté à mesurer des critères subjectifs comme la qualité de vie, et de la courte durée des effets observés. De plus, les protocoles d'évaluation ne sont pas toujours standardisés, rendant difficile la comparaison entre les résultats des études et limitant la capacité à tirer des conclusions définitives sur l'efficacité à long terme de ces interventions.

II.2.6. Conclusion et perspectives futures

Les interventions non médicamenteuses apportent une contribution significative à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, en agissant sur plusieurs fronts pour améliorer le quotidien des patients et de leurs aidants. Ces interventions offrent des bénéfices diversifiés, notamment en ralentissant le déclin cognitif, en réduisant les symptômes comportementaux, en diminuant l'anxiété et en favorisant une meilleure qualité de vie. De plus, elles contribuent au bien-être émotionnel des patients en renforçant leurs interactions sociales et en favorisant leur autonomie. Ces effets positifs, bien que parfois de courte durée, renforcent l'approche centrée sur le patient et visent à maintenir leur dignité et leur épanouissement dans un contexte de prise en charge de longue durée.

La recherche continue sur l'efficacité des INM est cruciale pour valider ces approches et encourager leur adoption. Des études de plus grande envergure et sur le long terme, utilisant des méthodes d'évaluation standardisées, permettront de démontrer l'efficacité durable de ces interventions et de mieux comprendre leurs mécanismes d'action. Ces recherches pourront également aider à identifier les interventions les plus bénéfiques selon les stades de la maladie, permettant une personnalisation accrue.

En conclusion, les INM représentent une voie complémentaire et essentielle dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Grâce à une approche globale et centrée sur le bien-être des patients, ces interventions contribuent à enrichir les parcours de soins et à répondre aux besoins multiples des personnes atteintes de cette maladie. En intégrant l'innovation et en favorisant la recherche et le soutien institutionnel, les INM ont le potentiel de devenir un pilier fondamental de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, offrant ainsi une réponse plus humaine et personnalisée aux défis posés par cette maladie.

III. Recherche de nouveaux traitements et rôle du pharmacien d'officine

III.1. Nouveaux traitements en développement

III.1.1. Innovations thérapeutiques ciblant les mécanismes pathologiques

Les nouvelles approches thérapeutiques pour la MA s'appuient sur une compréhension plus fine des mécanismes pathologiques sous-jacents, notamment les dépôts de peptides amyloïdes, les enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau et la neuro-inflammation. Contrairement aux traitements symptomatiques préexistants, ces innovations visent à ralentir ou arrêter la progression de la maladie en intervenant directement sur les processus pathogènes.

III.1.1.1. Ciblage des peptides amyloïdes

III.1.1.1.1. Réduction de la production du peptide A β

La production des peptides A β est une étape clé dans la formation des plaques amyloïdes. Elle résulte du clivage séquentiel de la protéine précurseur amyloïde par la β -sécrétase et la γ -sécrétase. Les inhibiteurs de ces enzymes constituent donc une cible thérapeutique intéressante.

III.1.1.1.1.1. Inhibiteurs de BACE

Les inhibiteurs de la β -sécrétase agissent en bloquant l'activité de BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1). Des molécules telles que le verubécestat, l'atabécestat, et le lanabécestat ont été évaluées dans des essais cliniques. Cependant, les études ont montré que ces traitements n'amélioreraient pas les fonctions cognitives et pouvaient même accélérer le déclin cognitif chez certains patients de par le manque de sélectivité de ces molécules, en plus de causer des effets indésirables graves comme des troubles hépatiques. En raison de ces risques et de l'inefficacité démontrée, plusieurs essais ont été interrompus [125]. Seulement deux inhibiteurs de la BACE sont encore à l'étude : l'elenbecestat en phase 2 et l'umibecestat en phase 3.

III.1.1.1.1.2. Inhibiteurs de la γ -sécrétase

La γ -sécrétase, impliquée dans le clivage final de l'APP, constitue également une cible de choix. Cependant, cette enzyme agit non seulement sur l'APP mais également sur de nombreuses autres substances et clive diverses protéines transmembranaires, notamment le récepteur Notch 1, essentiel pour le contrôle de la différenciation cellulaire normale et de la communication. Cette caractéristique est responsable des échecs des essais cliniques impliquant des inhibiteurs de la γ -sécrétase [125].

Par exemple, le sémagacestat, un inhibiteur de la γ -sécrétase évalué dans des essais cliniques de phase 3, a non seulement échoué à ralentir la progression de la MA mais a également entraîné un déclin cognitif accéléré chez les patients. Les effets secondaires graves, incluant des troubles gastro-intestinaux et un dysfonctionnement du système immunitaire, ont été attribués à l'inhibition du récepteur Notch et d'autres substrats

essentiels. Ces résultats ont conduit à l'arrêt prématuré des essais et ont souligné les limitations importantes de cette stratégie thérapeutique [126].

Les préoccupations sérieuses concernant la sécurité des inhibiteurs de la γ -sécrétase les excluent actuellement comme cibles appropriées pour le traitement de la MA, tant que des études approfondies sur cette enzyme clé ne permettront pas de la cibler de manière sûre sur le plan thérapeutique. À ce jour, aucun modulateur de la γ -sécrétase n'est à l'étude dans des essais cliniques.

III.1.1.1.3. Inhibiteurs de la α -sécrétase

Selon l'hypothèse amyloïde, la voie non amyloïdogénique est favorisée lorsque l'APP est clivée par l' α -sécrétase. Par conséquent, la modulation de cette enzyme est considérée comme une cible thérapeutique majeure. Cependant, les principales voies de signalisation susceptibles de stimuler le clivage de l'APP par l' α -sécrétase restent peu connues. Les connaissances actuelles restreintes supposent que l'activation de l' α -sécrétase est favorisée par la voie PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase) et peut-être par la signalisation des récepteurs du GABA (acide gamma-aminobutyrique). Ainsi, des agents qui activent la voie PI3K/Akt ou agissent comme modulateurs sélectifs des récepteurs GABA sont suggérés comme médicaments potentiels pour la maladie d'Alzheimer.

L'etazolate stimule la voie non amyloïdogénique de l' α -sécrétase en agissant comme un modulateur sélectif des récepteurs GABA. Un essai de phase 2 a montré que l'agent était sûr et bien toléré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modéré. Cependant, aucune évaluation supplémentaire en phase 3 n'a été menée. Actuellement, l'etazolate est évalué dans des études animales pour ses effets préventifs dans les troubles de stress post-traumatique [127].

Deux modulateurs de l' α -sécrétase activant la voie PI3K/Akt sont actuellement en phase 2 : APH-1105 et ID1201.

- L'APH-1105, administré par voie intranasale, est évalué chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée [128].
- L'ID1201, un extrait de fruit de *Melia toosendan*, est également évalué pour son rôle dans l'activation de l' α -sécrétase chez des patients atteints de formes légères de la maladie [129].

III.1.1.1.2. Immunothérapies anti-amyloïdes

Les immunothérapies ont pour objectif de stimuler l'élimination des peptides A β par le système immunitaire à travers deux approches principales : active et passive.

III.1.1.1.2.1. Immunothérapie active

Dans le contexte de la MA, l'immunothérapie active consiste à utiliser des peptides A β , des fragments de tau phosphorylé (ptau) ou des peptides artificiels pour déclencher une réponse immunitaire visant à éliminer les plaques amyloïdes ou à réduire la propagation des formes pathologiques de tau. Environ 85 % des procédures d'immunisation visent la réduction des dépôts d'A β , tandis que 15 % ciblent la protéine tau. Cependant, aucun vaccin contre la maladie d'Alzheimer n'a encore été approuvé [130].

Un vaccin à ADN ciblant les trimères d'A β ₄₂ représente une piste prometteuse pour prévenir la MA ou ralentir sa progression. Le vaccin AV-1959D, conçu pour cibler l'épitope N-terminal

du peptide A β , a montré son immunogénicité chez des souris, des lapins et des primates. Les évaluations de sécurité, même après des administrations répétées, n'ont révélé aucun effet indésirable, qu'ils soient à court ou long terme. De plus, les souris vaccinées ont présenté une augmentation progressive et durable des anticorps anti-A β [131].

Par ailleurs, une immunisation précoce avec un vaccin conjugué associant A β_{3-10} à l'hémocyanine de mollusque a montré une réduction significative de la phosphorylation de la protéine tau. Cependant, ces immunothérapies ne sont pas cliniquement efficaces lorsqu'elles sont administrées à un stade avancé de la maladie [132].

La vaccination ciblant uniquement la protéine tau a montré des bénéfices dans certaines études sur des modèles murins, mais les études chez l'humain restent limitées. Pour prévenir l'accumulation des plaques amyloïdes, de nouvelles stratégies vaccinales plus sûres ont été suggérées.

En novembre 2021, un essai clinique de phase I du vaccin Protollin a été annoncé [133]. Protollin est une combinaison de protéines de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* et de lipopolysaccharide de *Shigella flexneri* 2a. Cette combinaison agit en activant les récepteurs de type Toll (TLR) 2 et 4 dans la cavité nasale. La réponse immunitaire se dirige ensuite vers les ganglions lymphatiques cervicaux, où les cellules T CD4+ peuvent être activées et migrer vers le SNC. Le vaccin, administré par voie intranasale, a démontré une efficacité pour éliminer les A β dans des modèles murins [134], [135].

III.1.1.1.2.2. Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive consiste à administrer directement des anticorps prêts à l'emploi au patient, sans nécessiter de réponse immunitaire active de son organisme. Dans le cadre de la MA, ces anticorps monoclonaux vont être dirigés contre des cibles spécifiques comme les peptides A β ou la protéine tau. Ils sont produits en laboratoire et administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Plusieurs essais cliniques de phase III ont été réalisés ces dernières années avec des anticorps monoclonaux tels que le bapineuzumab, le solanezumab, le gantenerumab, et le crenezumab. Ces molécules ciblent les oligomères ou protofibrilles d'A β pour réduire leur accumulation. La plupart de ces essais ont été interrompus en raison d'un manque d'efficacité sur l'amélioration des fonctions cognitives (Annexe 5).

Un candidat prometteur, le BAN2401, également connu sous le nom de lecanemab, est entré en phase III d'essais cliniques en juillet 2020. Cet anticorps se distingue par sa capacité à cibler spécifiquement les protofibrilles amyloïdes avec une affinité élevée. Le lecanemab a montré une réduction significative des agrégats amyloïdes et une amélioration des symptômes cliniques à un stade précoce de la MA [136], [137]. Ce traitement sera étudié en détail dans une section dédiée de cette thèse.

III.1.1.1.3. Prévention de l'agrégation et dissolution des plaques

III.1.1.2. Thérapies anti-tau

Les thérapies ciblant la protéine tau phosphorylée émergent comme une stratégie prometteuse pour ralentir ou inverser la progression de la maladie. Elles visent à prévenir la phosphorylation excessive de tau, à inhiber son agrégation, ou encore à stimuler son élimination via des approches immunothérapeutiques. Bien que ces traitements soient

encore en phase expérimentale, ils offrent une nouvelle perspective pour cibler les mécanismes sous-jacents de la neurodégénérescence dans la MA.

III.1.1.2.1. Inhibiteurs de l'agrégation de tau

Les inhibiteurs de l'agrégation de tau visent à empêcher la formation des enchevêtrements neurofibrillaires qui résultent de l'agrégation de la protéine tau pathologique.

Le bleu de méthylène (BM) est une phénothiazine qui agit principalement en inhibant l'agrégation de la protéine tau et en favorisant l'autophagie neuronale. Il cible également les dysfonctionnements mitochondriaux, protégeant ainsi les cellules nerveuses contre les processus dégénératifs. Cependant, l'utilisation du BM dans les essais cliniques est controversé car ce produit colore les urines en bleu, compromettant ainsi le principe du double-aveugle. Un essai clinique de phase II sur le BM a montré des bénéfices cliniques pour les patients atteints de formes modérées de la maladie, mais pas pour les formes légères. Ces résultats ont toutefois été critiqués pour leur manque de rigueur méthodologique [138].

Le leuco-méthylthioninium bis-hydrométhanesulfonate (LMTM), un dérivé du BM, a été développé pour surmonter les limitations du BM, notamment en améliorant sa biodisponibilité et son profil de sécurité. Les essais cliniques sur le LMTM ont démontré une réduction dose-dépendante de l'atrophie cérébrale et un ralentissement du déclin cognitif chez les patients atteints de formes modérées de la MA. Cependant, les essais de phase III n'ont pas toujours atteint leurs objectifs principaux, en particulier à des doses élevées. En réponse à ces résultats, un nouvel essai de phase II/III, nommé LUCIDITY, a été lancé pour évaluer l'efficacité du LMTM à des doses plus faibles chez des patients à un stade léger de la maladie [139].

Des approches novatrices, telles que l'encapsulation du BM dans des nanoparticules, sont actuellement explorées pour améliorer son absorption dans le cerveau et sa biodisponibilité [138].

III.1.1.2.2. Oligonucléotides antisens

Les oligonucléotides antisens (ASO) représentent une stratégie thérapeutique innovante pour traiter la MA et d'autres tauopathies en ciblant directement l'ARN messager (ARNm) de la protéine tau. Les ASO sont de courtes séquences d'ADN synthétiques conçues pour se lier de manière complémentaire à l'ARNm spécifique de la protéine tau (MAPT). Cette liaison entraîne la dégradation de l'ARNm cible, empêchant ainsi la traduction de tau et réduisant ses niveaux intracellulaires. Contrairement à d'autres approches, cette méthode va diminuer l'ensemble des formes de tau et pas seulement les formes hyperphosphorylées et agrégées responsables de la formation des enchevêtrements neurofibrillaires [140].

Sur le plan clinique, l'oligonucléotide IONIS-MAPTRx est le premier ASO à cibler la protéine tau chez des patients atteints de formes légères de la maladie d'Alzheimer. Les résultats d'une étude de phase 1b ont montré une réduction dose-dépendante des concentrations de tau total et tau phosphorylé dans le LCR, et un profil de sécurité acceptable, bien que des céphalées aient été rapportées comme effet secondaire fréquent [141].

Les ASO offrent plusieurs avantages, notamment leur spécificité ciblée, permettant une réduction précise des niveaux de tau pathologique, et leurs effets durables grâce à une administration intrathécale espacée. Cependant, cette approche présente des défis, tels que

la nécessité d'une administration invasive et la gestion des effets secondaires potentiels. De plus, l'impact à long terme sur les fonctions normales de tau, essentielles à la stabilité des microtubules, reste à évaluer.

III.1.1.2.3. Modifications post-traductionnelles de tau

L'acétylation de la lysine, une modification post-traductionnelle de la protéine tau, constitue un facteur favorisant son agrégation pathologique tout comme la phosphorylation. Ainsi, les inhibiteurs de l'acétylation de tau sont envisagés comme une piste thérapeutique pour la MA [142].

Le nilotinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase c-Abl, utilisé dans le traitement de la leucémie, semble également stimuler l'autophagie intraneuronale, facilitant l'élimination de la protéine tau. Les études précliniques ont montré que le nilotinib réduit les niveaux d'A β , protège les neurones dopaminergiques, améliore les fonctions cognitives et limite la neuroinflammation. En clinique, un essai de phase II a révélé une diminution de la charge amyloïde et une augmentation du volume hippocampique. Les essais de phase III en cours évaluent des doses plus faibles pour minimiser les effets secondaires, tels que des symptômes gastro-intestinaux et des modifications hématologiques [143].

III.1.1.2.4. Immunothérapie

Des études récentes sur des modèles animaux proposent le ciblage des épitopes de tau phosphorylée pour induire des réponses immunitaires capables de favoriser l'élimination de tau pathologique. Sur cette base, plusieurs immunothérapies actives et passives sont actuellement en développement clinique.

III.1.1.2.4.1. Immunothérapie active

Le vaccin AADvac1, évalué dans l'essai de phase 2 ADAMANT, cible la région de liaison aux microtubules de la protéine tau pour ralentir la progression de la MA. Bien toléré, il a montré une réduction significative des biomarqueurs de neurodégénérescence et de neuroinflammation dans le plasma, avec des tendances favorables sur les scores cognitifs et fonctionnels, bien que non significatives. Une réduction de l'atrophie corticale a également été observée chez les patients ayant une forte réponse immunitaire. Ces résultats prometteurs, bien qu'exploratoires, justifient des études supplémentaires pour confirmer son efficacité et évaluer son potentiel dans des approches combinées [144].

III.1.1.2.4.2. Immunothérapie passive

Plusieurs anticorps monoclonaux anti-tau sont en cours de développement dans le cadre d'une immunothérapie passive. Parmi eux, ABBV-8E12, un anticorps humanisé, est actuellement en phase 2 pour évaluer son efficacité chez des patients atteints de formes précoces de la maladie. BIIB092, un anticorps IgG4 ciblant des fragments de tau provenant de patients atteints d'Alzheimer familial, est également en phase 2 pour des patients présentant des troubles cognitifs légers ou des formes légères de la maladie. De même, RO7105705, un anticorps monoclonal anti-tau, est étudié en phase 2 chez des individus atteints de formes prodromales ou légères de la maladie [145], [146], [147].

En parallèle, trois autres anticorps monoclonaux anti-tau sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase 1, témoignant d'un intérêt croissant pour les immunothérapies passives ciblant la protéine tau dans la lutte contre la MA [146].

III.1.1.3. Thérapies ciblant d'autres mécanismes

III.1.1.3.1. Neuroprotection

Plusieurs approches thérapeutiques ciblant la neuroprotection sont en cours d'évaluation. AGB101, une faible dose de lévétiracétam à libération prolongée, agit comme un modulateur de SV2A pour réduire l'hyperactivité neuronale induite par les peptides A β . Initialement approuvé pour une autre indication, il est testé en phase 3 pour les troubles cognitifs légers liés à la MA. Le troriluzole, un modulateur du glutamate visant à abaisser les niveaux synaptiques de glutamate, est également en phase 3, ainsi que l'icosapent-éthyl, une forme purifiée d'acide gras oméga-3 eicosapentaénoïque (EPA), pour son potentiel neuroprotecteur contre les pathologies neuronales associées. En parallèle, plusieurs molécules axées sur la neuroprotection sont en phase 1 et 2, reflétant l'intérêt croissant pour des traitements multifonctionnels dans la lutte contre cette maladie complexe [146].

III.1.1.3.2. Approches anti-inflammatoires

Les inhibiteurs du TNF- α , déjà approuvés pour le traitement de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, sont explorés comme une stratégie thérapeutique potentielle pour la MA. Toutefois, leur efficacité est limitée par leur faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui a conduit au développement d'approches visant soit à cibler l'activité périphérique du TNF- α , soit à modifier ces inhibiteurs pour améliorer leur pénétration dans le cerveau. Des essais à grande échelle sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et leur sécurité dans ce contexte.

Plusieurs molécules sont en cours d'évaluation à différents stades cliniques. En phase 3, on trouve des combinaisons comme ALZT-OP1a et ALZT-OP1b (cromoglycate et ibuprofène), le COR388 (inhibiteur de protéase bactérienne) et le masitinib (modulateur de la neuroinflammation). En phase 2, le jus de sureau noir, riche en antioxydants, et le GRF6019, une fraction protéique plasmatique, sont testés pour leurs effets sur la neuroinflammation. En phase 1, les anticorps monoclonaux AL002 et AL003 sont en cours d'évaluation [146].

III.1.1.3.3. Mécanismes ciblant les facteurs de croissance

Le Fosgonimeton, également connu sous le nom d'ATH-1017, est une molécule ciblant le facteur de croissance des hépatocytes, qui est crucial pour la régénération synaptique et neuronale. Lors d'un essai clinique de phase 1, il a été administré par injection sous-cutanée à 88 participants, dont des sujets sains jeunes, des personnes âgées et des patients atteints de MA légère à modérée.

Les résultats ont montré que Fosgonimeton était sûr et bien toléré à toutes les doses, sans effets secondaires graves. Chez les patients atteints de MA, l'analyse des biomarqueurs neurophysiologiques après un traitement de 8 jours suggère un effet bénéfique sur la connectivité synaptique et les fonctions cognitives. Des études cliniques de phases ultérieures (ACT-AD et LIFT-AD) sont en cours pour évaluer l'efficacité sur une période plus longue et dans une population plus large [146].

III.1.1.3.4. Approches métaboliques

Plusieurs molécules ayant déjà une AMM pour des pathologies liées au métabolisme sont en cours d'évaluation pour la MA.

Une combinaison de losartan, amlodipine, atorvastatine associée à de l'exercice physique est étudiée en phase 3 pour son potentiel à réduire significativement le risque vasculaire et préserver les fonctions cognitives. Le candesartan, un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, fait l'objet d'un essai clinique de phase 2, tout comme le formotérol, un agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques, et l'insuline glulisine administrée par voie intranasale, qui améliore la signalisation de l'insuline dans le cerveau. Enfin, une autre forme d'insuline intranasale, l'insuline asparte, est actuellement évaluée en phase 1 [146].

III.1.1.3.5. Thérapies par cellules souches

Les thérapies à base de cellules souches, notamment les cellules souches mésenchymateuses (MSCs), ciblent plusieurs mécanismes pathologiques clés tels que l'inflammation neurogénique, la dysfonction synaptique, le stress oxydatif et la neurogenèse altérée. Les MSCs, facilement isolées de diverses sources (moelle osseuse, tissu adipeux, cordon ombilical), exercent des effets thérapeutiques principalement par leur sécrétion de molécules bioactives (facteurs neurotrophiques, cytokines). Ces cellules montrent une capacité à réduire les plaques amyloïdes, la phosphorylation de la protéine tau, et à moduler l'inflammation en augmentant la réponse anti-inflammatoire.

Deux traitements sont actuellement évalués dans le cadre de la MA : AstroStem, qui consiste en des cellules souches dérivées de tissu adipeux autologue administrées par voie intraveineuse en 10 injections, et un autre traitement utilisant des cellules souches mésenchymateuses humaines [148], [149].

III.1.2. Innovations technologiques et médicales

Les avancées technologiques et médicales transforment progressivement la prise en charge des patients atteints de la MA. Ces innovations, allant des outils de diagnostic de précision aux thérapies émergentes, offrent de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité de vie des patients et ralentir l'évolution de la maladie.

III.1.2.1. Technologies pour un diagnostic précoce et personnalisé

L'intégration des techniques d'intelligence artificielle dans l'analyse des données d'imagerie cérébrale et des biomarqueurs a ouvert de nouvelles voies pour un diagnostic plus précoce et précis de la MA. Par exemple, les algorithmes d'apprentissage automatique permettent d'identifier des schémas subtils de neurodégénérescence dans les images IRM ou TEP, souvent invisibles à l'œil humain. De plus, l'analyse combinée de données issues du liquide céphalorachidien ($A\beta$, tau) et de biomarqueurs plasmatiques émerge comme une alternative moins invasive et potentiellement plus accessible pour détecter les premiers signes de la maladie. Ces outils technologiques facilitent également la stratification des patients, essentielle pour orienter les traitements en fonction des profils biologiques spécifiques [150].

III.1.2.2. Thérapies numériques et dispositifs connectés

L'essor des thérapies numériques, telles que les applications cognitives et les dispositifs portables, offre des solutions complémentaires pour soutenir les patients dans leur quotidien. Ces technologies incluent des programmes interactifs de stimulation cognitive, des capteurs pour suivre les troubles du sommeil ou les comportements moteurs aberrants, et des plateformes de télémédecine pour un suivi à distance. Par exemple, certains dispositifs permettent de surveiller en temps réel les fonctions cognitives et comportementales, alertant les soignants et professionnels de santé en cas de déclin ou d'anomalie [151], [152].

III.1.2.3. Innovations en pharmacotechnologie et biotechnologie

Sur le plan médical, l'exploration de thérapies ciblant de nouveaux mécanismes pathologiques se poursuit, notamment via l'ingénierie des cellules souches et l'utilisation de vésicules extracellulaires dérivées de cellules mésenchymateuses pour réduire l'inflammation neurogénique et stimuler la neurogenèse [153].

Ces innovations témoignent d'une évolution vers une médecine plus intégrative et personnalisée, qui combine diagnostic précoce, interventions ciblées, et outils technologiques pour maximiser l'efficacité des traitements et optimiser la prise en charge globale des patients atteints de MA.

III.2. Focus sur le lecanemab : Leqembi®

III.2.1. Mécanisme d'action

Le lecanemab, actuellement commercialisé sous le nom de Leqembi® aux Etats-Unis (janvier 2023), au Japon (septembre 2023), en Chine (juin 2024) et en Europe (novembre 2024), est un anticorps monoclonal humanisé conçu pour cibler les protofibrilles amyloïdes solubles, des intermédiaires pathogènes dans la cascade amyloïde de la MA [154], [155]. Contrairement aux plaques amyloïdes insolubles, les protofibrilles sont mobiles, interagissent directement avec les synapses et induisent une toxicité neuronale, jouant ainsi un rôle clé dans la neurodégénérescence et le déclin cognitif caractéristique de la MA [156].

III.2.1.1. Sélectivité pour les protofibrilles

Le lecanemab se distingue par sa forte affinité pour les protofibrilles amyloïdes, environ 2 300 fois supérieure à celle pour les monomères d'A β et environ 10 fois supérieure à celle pour les fibrilles amyloïdes. Cette spécificité permet de réduire efficacement la charge amyloïde cérébrale tout en minimisant les interactions avec les formes amyloïdes non pathogènes, réduisant ainsi le risque d'effets indésirables associés [157].

III.2.1.2. Phagocytose et élimination

Le lecanemab facilite l'élimination des protofibrilles et des petits agrégats amyloïdes grâce à un processus immunitaire médié par les microglies : une fois les protofibrilles identifiées par le lecanemab, ces cellules immunitaires activées absorbent et dégradent les dépôts amyloïdes via la phagocytose. Ce processus contribue à une diminution globale de la charge amyloïde dans le cerveau. Cette action va non seulement réduire les plaques visibles sur les images cérébrales, mais va également agir en amont pour limiter la toxicité induite par les formes solubles [156].

III.2.1.3. Réduction des processus pathologiques secondaires

En ciblant et en éliminant les protofibrilles, le lecanemab atténue plusieurs mécanismes secondaires qui aggravent la progression de la MA :

- Phosphorylation de tau : les protofibrilles amyloïdes favorisent la phosphorylation de la protéine tau, conduisant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires. En réduisant les protofibrilles, le lecanemab limite cette cascade pathologique [156].
- Neuroinflammation : les plaques amyloïdes activent excessivement les microglies et les astrocytes, entraînant une production chronique de cytokines pro-inflammatoires.

En réduisant la charge amyloïde, le lecanemab diminue ces réponses inflammatoires délétères [158].

- Dysfonctionnement synaptique : les protofibrilles altèrent la plasticité synaptique et réduisent la connectivité neuronale. En éliminant ces formes toxiques, le lecanemab favorise la restauration des connexions synaptiques [146].

III.2.1.4. Action précoce dans la cascade amyloïde

L'un des avantages majeurs du lecanemab réside dans son action précoce sur la cascade amyloïde. Contrairement aux traitements ciblant les plaques amyloïdes avancées, il agit en amont pour interrompre la progression des formes solubles toxiques avant qu'elles ne se transforment en dépôts plus complexes et difficiles à traiter. Cela le rend particulièrement adapté aux patients atteints de MA à un stade précoce, où les dommages neuronaux sont encore limités.

III.2.2. Efficacité clinique

III.2.2.1. Analyse de l'essai clinique Study 201

III.2.2.1.1. Contexte et objectifs

L'essai clinique de phase 2 Study 201, débuté en décembre 2012, visait à évaluer le lecanemab (BAN2401) chez des patients atteints de la MA à un stade précoce. Il s'est déroulé sur 117 sites répartis en Amérique du Nord, en Europe et dans la région Asie-Pacifique, durant 18 mois avec des analyses intermédiaires importantes à 12 et 18 mois.

III.2.2.1.2. Méthode de l'essai clinique Study 201

L'essai clinique Study 201 a été conçu comme une étude multicentrique, randomisé, en double aveugle, utilisant une approche bayésienne avec randomisation adaptative. Il a inclus 856 participants atteints de troubles cognitifs légers ou de démence légère liés à la maladie d'Alzheimer, confirmés par des biomarqueurs tels que la TEP amyloïde ou l'analyse du LCR. Parmi les patients, 609 ont reçu le lecanemab et 247 un placebo.

Les doses testées étaient administrées par perfusion intraveineuse selon différents schémas :

- 2,5 mg/kg ; administration bihebdomadaire
- 5 mg/kg ; administration mensuelle ou bihebdomadaire
- 10 mg/kg ; administration mensuelle ou bihebdomadaire

Le critère principal, évalué à 12 mois, portait sur la réduction du déclin cognitif mesuré par le score ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score). Les scores ADCOMS, CDR-SB, et ADAS-Cog14 sont des outils cliniques utilisés pour évaluer la progression de la MA. Le ADCOMS combine plusieurs tests pour détecter précocement les changements cognitifs et fonctionnels. Le CDR SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) évalue les capacités fonctionnelles et cognitives des patients à travers six domaines, offrant une mesure globale de la sévérité de la démence. Enfin, le ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 14) mesure les performances cognitives, y compris la mémoire, le langage, et les compétences visuo-spatiales, sur une échelle plus complète que sa version

initiale. Ces outils sont complémentaires pour suivre la progression de la maladie et l'efficacité des traitements.

L'objectif de l'essai clinique était de démontrer que le lecanemab, à la dose efficace, réduisait d'au moins 25% la progression du déclin cognitif par rapport au placebo, avec une probabilité bayésienne d'au moins 80%. Les critères secondaires, analysés à 18 mois, comprenaient la réduction des plaques amyloïdes détectée par TEP, les modifications des biomarqueurs plasmatiques (tels que le ratio A β 42/40 et la concentration en protéine tau phosphorylée), ainsi que les performances cognitives et fonctionnelles évaluées à l'aide des scores ADCOMS, CDR-SB et ADAS-Cog14 [137].

III.2.2.1.3. Résultats principaux

Les résultats de cet essai clinique ont mis en évidence l'efficacité du lecanemab, bien que le critère principal à 12 mois n'ait pas été atteint. À cette étape, la dose de 10 mg/kg administrée toutes les deux semaines montrait une probabilité de 64% de réduire le déclin cognitif de 25%, ce qui était insuffisant pour atteindre le seuil requis de 80%. Cependant, à 18 mois, les analyses ont révélé des bénéfices significatifs. La dose de 10 mg/kg bihebdomadaire a réduit le déclin cognitif de 27 % sur le score ADCOMS, de 33 % sur le score CDR-SB et de 56 % sur l'ADAS-Cog14, comparativement au placebo.

Ces résultats étaient corroborés par des changements dans les biomarqueurs amyloïdes. Les données de TEP ont montré une réduction dose-dépendante des plaques amyloïdes dans le cerveau. Par ailleurs, le ratio A β 42/40 dans le plasma a augmenté de 14,4 %, indiquant une amélioration significative par rapport au placebo, où aucune augmentation notable n'a été observée. Ces effets ont été observés dès les premiers mois de traitement, et les analyses ont révélé que 81 % des participants sous lecanemab à 10 mg/kg bihebdomadaire présentaient des niveaux amyloïdes cérébraux proches de la normalité à la fin de l'essai, contre seulement 2% dans le groupe placebo [159].

III.2.2.1.4. Effets indésirables rapportés

Le lecanemab a été globalement bien toléré, bien que certains effets indésirables aient été observés, principalement liés aux anomalies d'imagerie associées à l'amyloïde (*amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA). Ces anomalies, fréquentes dans les thérapies ciblant les plaques amyloïdes, sont principalement de deux types : ARIA-E (œdème ou effusion cérébrale) et ARIA-H (hémorragies cérébrales ou microhémorragies).

Les ARIA-E étaient les événements indésirables les plus observés, avec un taux global de 9,9 % chez les participants recevant la dose la plus élevée de lecanemab. La majorité des cas étaient détectés par IRM et restaient asymptomatiques. Cependant, des cas symptomatiques ont été rapportés, incluant des céphalées, une confusion ou des troubles visuels.

Bien que moins fréquentes, des microhémorragies cérébrales (ARIA-H) ont également été rapportées. Ces événements étaient majoritairement bénins et détectés uniquement à l'imagerie sans manifestations cliniques graves.

Les événements indésirables non liés aux ARIA étaient similaires entre les groupes placebo et lecanemab, incluant principalement des réactions locales au site de perfusion et des infections bénignes comme des rhumes [137].

III.2.2.1.5. Conclusion

Bien que le critère principal n'ait pas été atteint à 12 mois, les analyses à 18 mois ont démontré des bénéfices du lecanemab en termes de réduction des plaques amyloïdes et de ralentissement du déclin cognitif. Ces résultats confirment son potentiel en tant que thérapie modifiant l'évolution de la MA et justifient la poursuite des recherches en phase 3, notamment avec l'essai clinique Clarity AD.

III.2.2.2. Analyse de l'essai clinique Clarity AD

III.2.2.2.1. Contexte et objectifs

L'essai clinique de phase 3 Clarity AD s'inscrit dans la continuité de l'étude Study 201. Débuté en mars 2019 et achevé en mars 2021, cet essai a été mené dans 235 centres répartis en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Comme pour Study 201, l'objectif principal était d'examiner l'efficacité du lecanemab pour ralentir le déclin cognitif et fonctionnel tout en évaluant son profil de tolérance [160].

III.2.2.2.2. Méthodologie de l'étude

Clarity AD est un essai clinique de phase 3, conçu comme une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, et contrôlée par placebo. Un total de 1795 participants âgés de 50 à 90 ans ont été inclus dans cette étude, avec un ratio homme/femme d'environ 0,91. Parmi ces participants, 898 ont eu reçu le lecanemab et 897 le placebo [161]. Les patients avaient soit un trouble cognitif léger dû à la MA, soit une démence légère, confirmés par des biomarqueurs amyloïdes (TEP ou LCR).

Une seule posologie a été testée dans cet essai clinique. Les patients recevaient toute les deux semaines une administration par perfusion intraveineuse de lecanemab dosé à 10mg/kg. Les évaluations incluaient des examens cognitifs et fonctionnels, des analyses biologiques et un suivi par imagerie IRM pour surveiller les anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde.

Les critères d'évaluation comprenaient, comme critère principal, la réduction du déclin clinique mesurée par le score CDR-SB à 18 mois. Les critères secondaires incluaient des changements dans les performances cognitives et fonctionnelles évalués par les scores ADCOMS et ADAS-Cog14, ainsi que la réduction des plaques amyloïdes mesurée par TEP et les évolutions des biomarqueurs plasmatiques (ratio A β 42/40 et concentration en protéine tau phosphorylée). Des critères exploratoires, tels que l'évaluation de la qualité de vie et la charge des aidants, ont également été analysés [160].

III.2.2.2.3. Résultats principaux

Au niveau de l'efficacité clinique, il a été constaté à 18 mois :

- Une réduction de 26 % du déclin cognitif par rapport au placebo sur le score CDR-SB ;
- Une réduction de 37 % sur le score ADCOMS ;
- Une réduction de 56 % sur le score ADAS-Cog14.

Concernant les biomarqueurs amyloïdes, une réduction significative des plaques amyloïdes mesurée par TEP a été observée, avec une diminution moyenne de -55,5 centiloïdes (unité

de mesure standardisée utilisée pour quantifier les dépôts de plaques amyloïdes) à 18 mois dans le groupe lecanemab, contre une augmentation de +3,6 centiloïdes dans le groupe placebo. Les analyses plasmatiques ont révélé une augmentation significative du ratio Aβ42/40, signe d'une réduction des agrégats amyloïdes pathologiques.

L'essai clinique a également montré des effets positifs sur la qualité de vie des patients et la charge des aidants. À 18 mois, le déclin de la qualité de vie liée à la santé a été réduit de 49% sur l'échelle EQ-5D-5L et de 56 % sur l'échelle QOL-AD par rapport au placebo. Du côté des aidants, la charge a connu une augmentation de 38 % inférieure à celle observée dans le groupe placebo. Ces résultats soulignent les bénéfices du traitement sur le bien-être des patients et le fardeau ressenti par leurs proches, avec des améliorations statistiquement significatives dès le 6e mois de traitement [161].

III.2.2.2.4. Effets indésirables rapportés

Le lecanemab a été globalement bien toléré, mais certains effets secondaires liés à la réduction des plaques amyloïdes ont été observés :

- Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde :
 - ARIA-H : détectée chez 16,9 % des participants, plus fréquente chez les porteurs de l'allèle ApoE4. De rares cas de complications graves ont été rapportés.
 - ARIA-E : détectée chez 12,6 % des participants.
- Réactions liées aux perfusions : rapportées chez 24,5 % des patients, mais généralement bénignes et transitoires.

Aucun décès directement attribué au lecanemab n'a été signalé durant cette phase de l'étude [161].

III.2.2.2.5. Conclusion

L'étude Clarity AD a confirmé que le lecanemab offre des bénéfices cliniques significatifs en ralentissant la progression de la maladie d'Alzheimer et en réduisant les dépôts amyloïdes cérébraux. Ces effets, combinés à des améliorations de la qualité de vie et à une réduction de la charge des aidants, positionnent le lecanemab comme un traitement prometteur pour la gestion précoce de la MA. Bien que des effets secondaires aient été observés, ceux-ci ont été jugés gérables avec une surveillance adéquate. Ces résultats ouvrent la voie à une adoption clinique plus large.

III.2.3. Autorisation de Mise sur le Marché en Europe

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments innovants, comme le LEQEMBI[®], suit une procédure centralisée supervisée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Cette procédure comprend quatre étapes clés qui garantissent une évaluation scientifique rigoureuse et harmonisée à travers l'Union européenne, permettant ainsi aux traitements approuvés d'être commercialisés simultanément dans tous les États membres.

III.2.3.1.1. Soumission du dossier de demande d'AMM

La première étape de la procédure est la soumission du dossier de demande d'AMM par le laboratoire déposant. Le dossier suit généralement le format CTD (Common Technical Document), divisé en cinq modules :

- Module 1 : Informations administratives et régionales.
- Module 2 : Résumés des données scientifiques (qualité, préclinique, clinique).
- Module 3 : Informations sur la qualité pharmaceutique.
- Module 4 : Informations précliniques.
- Module 5 : Informations cliniques.

Ces différents modules démontrent l'efficacité, la sécurité, et la qualité du médicament, conformément aux normes établies par l'EMA [162]. Pour le LEQEMBI[®], le dossier complet a été soumis en janvier 2023 par le laboratoire Eisai, en collaboration avec Biogen. Ce dossier contenait les données issues des études clés, notamment Study 201 et Clarity AD [155].

III.2.3.1.2. Evaluation par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP)

Le CHMP, principal organe scientifique de l'EMA, examine les données du dossier et émet une recommandation basée sur les résultats des essais cliniques. Cette étape comprend :

- L'analyse de l'efficacité : ralentissement du déclin clinique et réduction des plaques amyloïdes pour le lecanemab ;
- L'évaluation de la tolérance : effets secondaires tels que les ARIA et les réactions aux perfusions ;
- Une analyse bénéfice-risque, cruciale pour les traitements novateurs.

Cette évaluation a commencé en février 2023 pour le LEQEMBI[®] et a duré plus d'un an.

III.2.3.1.3. Recommandations du CHMP

En juillet 2024, le CHMP a estimé que les bénéfices du LEQEMBI[®] sur le ralentissement du déclin cognitif ne compensaient pas les risques d'effets secondaires graves associés au traitement. Bien que les patients sous lecanemab aient montré un déclin cognitif légèrement moins important que ceux du groupe placebo, cette différence a été jugée trop faible pour être cliniquement significative.

Sur le plan de la sécurité, l'effet indésirable le plus préoccupant était la fréquence élevée des ARIA. Si la majorité des cas d'ARIA étaient bénins et asymptomatiques, certains patients ont présenté des complications graves. En raison de ces observations, le CHMP a conclu que les bénéfices cliniques du LEQEMBI[®] n'étaient pas suffisamment significatifs pour compenser les risques liés au traitement. Le comité a donc recommandé de refuser l'AMM dans l'Union européenne lors de cette première évaluation.

Suite à ce refus, le laboratoire Eisai a demandé une réévaluation du LEQEMBI[®] en proposant de restreindre l'utilisation aux patients possédant une ou aucune copie de l'allèle ApoE4 et a fourni des analyses supplémentaires des données issues de l'étude principale, excluant les données de 274 patients porteurs de deux copies du gène ApoE4, considérés comme les plus à risque d'ARIA. Les résultats de ces analyses ont montré que, parmi les patients traités avec le LEQEMBI[®], 8,9 % des patients ayant une seule copie ou aucune copie d'ApoE4 ont

présenté une ARIA-E, contre 12,6 % dans la population globale. De même, 12,9 % des patients de la population restreinte ont présenté une ARIA-H, contre 16,9 % dans la population élargie [163].

Au vu de ces nouveaux résultats, Le CHMP a conclu que les bénéfices du LEQEMBI® l'emportaient sur les risques pour les patients possédant une ou aucune copie d'ApoE4, à condition que des mesures de réduction des risques soient mises en place pour minimiser le risque d'ARIA grave et symptomatique, ainsi que pour surveiller les conséquences des ARIA à long terme. Le comité a donc recommandé l'octroi d'une AMM pour le LEQEMBI® [164].

III.2.3.1.4. Décision finale de la Commission Européenne

Le 14 novembre 2024, suite à l'avis révisé du CHMP, l'EMA a approuvé l'AMM du LEQEMBI® pour le traitement des patients adultes présentant une atteinte cognitive légère ou une démence légère due à la maladie d'Alzheimer, qui sont porteurs d'une ou aucune copie de l'allèle ApoE4 et avec une pathologie amyloïde confirmée. Cette conclusion s'accompagne de l'obligation de mettre en place des mesures pour minimiser les risques d'ARIA graves ou symptomatiques et pour surveiller leurs conséquences à long terme [163].

III.2.4. Indication et modalités d'administration

III.2.4.1. Indications du LEQEMBI®

III.2.4.1.1. Critères cliniques pour la prescription

Le LEQEMBI® est indiqué en Europe pour le traitement des patients adultes présentant un diagnostic clinique de troubles cognitifs légers ou de démence légère liés à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade précoce). Cette indication concerne spécifiquement les patients qui possèdent une ou aucune copie du gène ApoE4. De plus, la présence de dépôts amyloïdes doit être confirmée par des méthodes diagnostiques appropriées.

Il est important de noter que le traitement doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer, avec la possibilité de recourir à des IRM pour surveiller les éventuels effets indésirables de type ARIA liés au traitement. Les perfusions de lecanemab doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés, formés à la reconnaissance et à la gestion des réactions liées à l'injection [164].

III.2.4.1.2. Accessibilité du traitement

En France, le laboratoire Eisai, fabricant du LEQEMBI®, a sollicité un accès précoce auprès de la HAS pour permettre aux patients français d'accéder rapidement au traitement. Ce processus implique une évaluation de l'intérêt clinique du médicament et des négociations sur son prix et son remboursement, ce qui pourrait retarder sa disponibilité effective [165].

Par ailleurs, l'administration du lecanemab nécessite des infrastructures médicales adaptées, notamment pour les perfusions et le suivi, afin de surveiller les effets secondaires potentiels. Ces exigences peuvent limiter l'accès au traitement dans certaines régions dépourvues de telles ressources.

En résumé, malgré l'approbation européenne pour le LEQEMBI®, son accessibilité réelle en France dépend de facteurs tels que les décisions nationales en matière de remboursement,

les coûts associés et la disponibilité des infrastructures médicales nécessaires, entraînant des disparités potentielles dans l'accès au traitement.

III.2.4.2. Modalités d'administration

III.2.4.2.1. Posologie et protocole d'administration

Aux États-Unis, le LEQEMBI® a été autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la maladie d'Alzheimer le 6 janvier 2023. Il est disponible sous forme de solution injectable pour administration intraveineuse. Il existe deux dosages disponibles :

- 500 mg/5 mL (concentration : 100 mg/mL) en flacon unidose ;
- 200 mg/2 mL (concentration : 100 mg/mL) en flacon unidose.

Le traitement est administré par perfusion intraveineuse à une dose recommandée de 10 mg/kg toutes les deux semaines. La perfusion, qui doit durer environ une heure, nécessite la dilution de la solution dans 250 mL de sérum physiologique (NaCl 0,9%). Chaque flacon est conçu pour un usage unique et doit être inspecté visuellement avant utilisation pour vérifier l'absence de particules ou de décoloration [166].

Ces modalités de traitement sont actuellement valables uniquement pour les États-Unis, selon les recommandations établies dans le cadre de l'approbation par la FDA, mais on peut supposer que le protocole sera similaire en Europe.

III.2.4.2.2. Monitoring des patients

Le monitoring des patients sous lecanemab est essentiel pour garantir la sécurité et l'efficacité du traitement. Avant de débiter la thérapie, il est recommandé de réaliser une IRM cérébrale de référence afin de détecter d'éventuelles anomalies préexistantes, telles que des microhémorragies, qui pourraient augmenter le risque d'effets indésirables liés au traitement.

Pendant le traitement, une surveillance régulière par IRM est indispensable, notamment avant les 5e, 7e et 14e perfusions, afin d'identifier et de gérer les ARIA, qui peuvent inclure des œdèmes ou des microhémorragies cérébrales. En cas de symptômes évocateurs, tels que des maux de tête, des troubles neurologiques ou des changements cognitifs, une évaluation clinique approfondie accompagnée d'une IRM est nécessaire. Ces mesures permettent d'adapter la posologie ou de suspendre temporairement le traitement si nécessaire, assurant ainsi une prise en charge optimale et sécurisée des patients [166].

III.2.5. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

III.2.5.1. Effets indésirables

III.2.5.1.1. Effets indésirables fréquents

Les effets indésirables fréquents, bien que généralement légers, sont importants à surveiller pour garantir l'adhésion au traitement. Parmi eux, on retrouve :

- Réactions liées à la perfusion : ces réactions, observées chez environ 25 % des patients dans les essais cliniques, incluent des symptômes comme des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou articulaires, des nausées et une hypotension

transitoire. Ces réactions surviennent le plus souvent lors de la première perfusion et diminuent en fréquence avec les doses suivantes.

- **Céphalées** : signalées chez environ 11 % des patients, les maux de tête sont souvent transitoires et répondent bien à une prise en charge symptomatique.

Le LEQEMBI® peut également causer à une fréquence moindre des effets indésirables mineurs tels que des nausées, de la fatigue, des vertiges, des éruptions cutanées, des symptômes pseudo-grippaux, des douleurs musculaires ou articulaires, et des infections des voies respiratoires supérieures, qui sont généralement transitoires, bien tolérés et rarement graves [160].

III.2.5.1.2. Anomalies liées à l'imagerie amyloïde (ARIA)

Les ARIA représentent des effets indésirables spécifiques au lecanemab. Elles nécessitent une surveillance accrue.

III.2.5.1.2.1. ARIA-E (œdème cérébral)

Ces anomalies, observées chez environ 13 % des patients, sont caractérisées par œdème cérébral ou une effusion vasculaire visibles à l'IRM (Figure 9). Elles sont souvent asymptomatiques, mais peuvent provoquer des symptômes tels que des céphalées, des confusions, des troubles visuels ou une faiblesse musculaire.

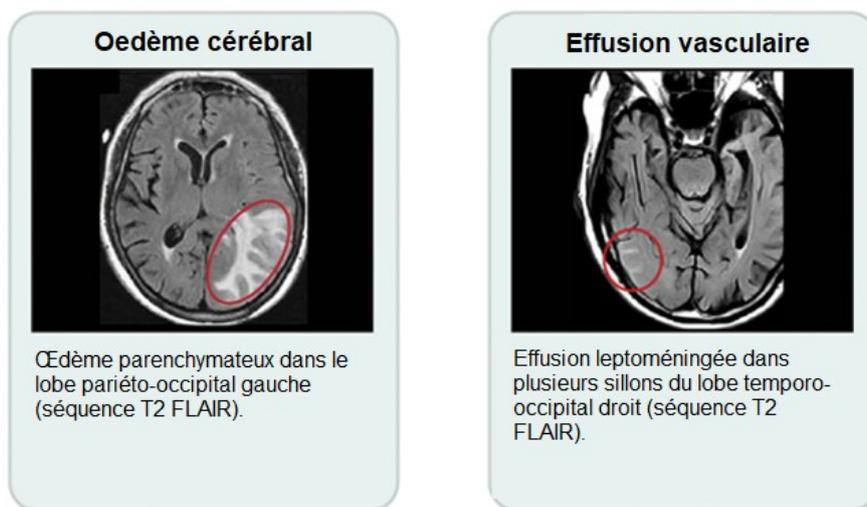


Figure 9 : Principales caractéristiques des ARIA-E [167]

La majorité des ARIA-E se résout spontanément en quelques semaines avec une interruption temporaire du traitement. En cas de symptômes sévères, une évaluation clinique approfondie et un suivi IRM rapproché sont nécessaires.

III.2.5.1.2.2. ARIA-H (Hémorragie cérébrales/ microhémorragies)

Observées chez environ 17 % des patients, elles incluent des microhémorragies et des dépôts d'hémosidérine, détectés par IRM (Figure 10).

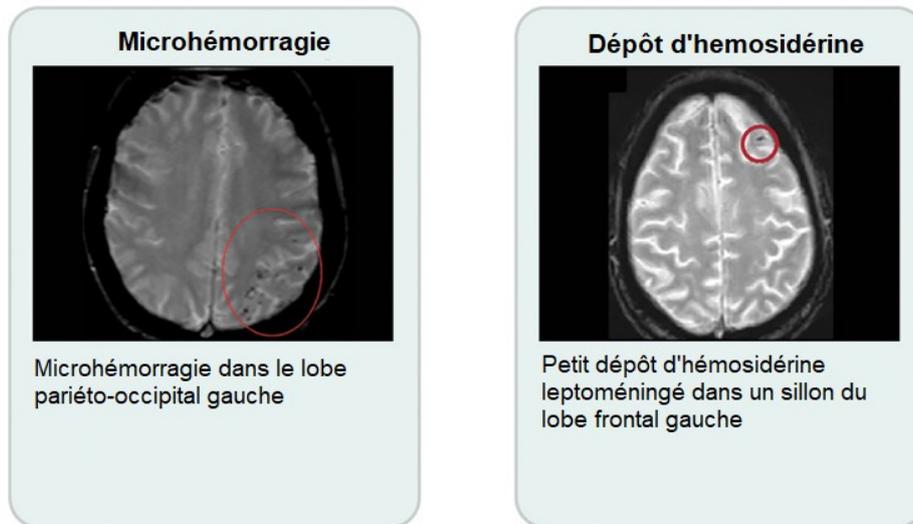


Figure 10 : Principales caractéristiques des ARIA-H [167]

Les hémorragies graves (> 1 cm) sont rares mais peuvent être fatales. Les patients porteurs du gène ApoE4 homozygote présentent un risque accru d'ARIA. Une suspension temporaire ou un arrêt du traitement peut être envisagé selon la gravité.

III.2.5.1.3. Effets indésirables graves

Certains effets indésirables, bien que rares, peuvent être graves et nécessitent une attention immédiate. Parmi ces effets, les ARIA-H, mentionnées précédemment, représentent un risque significatif. Les ARIA-E peuvent également provoquer des complications significatives à une fréquence moindre. Des cas d'effusions vasculaires importantes associées aux ARIA-E ont été signalés. Ces œdèmes cérébraux, bien que généralement réversibles, peuvent engendrer des symptômes neurologiques tels que des convulsions ou des altérations de l'état de conscience.

Les réactions systémiques sévères, comme les allergies graves (anaphylaxie ou angio-œdème), bien que peu fréquentes, imposent des précautions particulières lors des perfusions, qui doivent être réalisées dans un cadre médical permettant une intervention rapide. Ces réactions se traduisent souvent par des symptômes aigus, tels que des gonflements, des difficultés respiratoires, ou des éruptions cutanées généralisées [166].

III.2.5.2. Interactions médicamenteuses identifiées

Le LEQEMBI®, en tant qu'anticorps monoclonal anti-amyloïde, présente un profil pharmacologique spécifique, mais certaines interactions médicamenteuses doivent être prises en compte pour garantir la sécurité des patients. Ces interactions concernent principalement des traitements agissant sur le système vasculaire ou le système nerveux central (SNC).

III.2.5.2.1. Anticoagulants et antithrombotiques

Le risque principal concerne les hémorragies intracrâniennes, notamment en présence d'ARIA-H. Les anticoagulants et les antithrombotiques peuvent aggraver ces saignements, augmentant la gravité des complications.

Il est donc essentiel d'évaluer les antécédents vasculaires du patient avant d'initier le traitement afin d'identifier les risques potentiels liés aux complications vasculaires. Un suivi clinique et radiologique régulier, notamment par IRM, est recommandé pour détecter précocement les ARIA-H. Par ailleurs, l'utilisation concomitante d'anticoagulants ou de traitements antithrombotiques doit être évitée chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragies intracrâniennes [166].

III.2.5.2.2. Médicaments agissant sur le SNC

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine, couramment utilisés dans le traitement de la MA, sont souvent associés au lecanemab [161]. Bien que les données actuelles ne mettent pas en évidence d'interactions pharmacologiques significatives, une surveillance clinique attentive est recommandée pour évaluer les éventuels effets combinés. Il convient de rester vigilant face à l'apparition de symptômes neurologiques ou cognitifs inhabituels.

Concernant les neuroleptiques et les traitements antidépresseurs, aucune interaction n'a encore été documentée, une vigilance accrue est également recommandée pour les patients prenant ces deux traitements simultanément.

III.3. Rôle du pharmacien d'officine

III.3.1. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer

Le vieillissement de la population mondiale et l'augmentation conséquente du nombre de patients atteints de maladies neurodégénératives telles que la MA renforcent le besoin d'une prise en charge adaptée et accessible. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine occupe une place prépondérante en tant qu'acteur de proximité. Il joue un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients et de leurs aidants, non seulement pour optimiser la gestion des traitements, mais aussi pour coordonner les soins avec les autres professionnels de santé.

III.3.1.1. Le pharmacien comme acteur de proximité

En tant qu'interlocuteur accessible et disponible, le pharmacien d'officine est souvent le premier professionnel de santé à être consulté par les patients et leurs proches. Il fournit un accueil bienveillant et une écoute attentive, créant ainsi un climat de confiance. Cette proximité permet de recueillir des informations précieuses sur l'état général du patient, les difficultés qu'il rencontre et les besoins spécifiques des aidants.

Le suivi personnalisé constitue un des axes majeurs de l'intervention du pharmacien. Il s'agit de surveiller l'adhésion au traitement, de repérer d'éventuels effets indésirables et de vérifier les interactions médicamenteuses. Par exemple, la gestion des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine requiert une attention particulière, en raison des possibles interactions avec les anticholinergiques notamment. Il faudra donc être vigilant si le patient mentionne des effets indésirables pouvant être associés à un syndrome cholinergique : constipation prolongée, rétention urinaire, sécheresse buccale... Et prévenir le médecin en conséquence. Le pharmacien pourra également être attentif aux signes d'épuisement chez l'aidant.

Le pharmacien d'officine joue également un rôle préventif en sensibilisant le grand public aux symptômes précoces de la MA, tels que les pertes de mémoire récurrentes ou les difficultés à exécuter des tâches simples. Lorsque des signes d'alerte sont détectés chez un patient ou rapportés par un proche, le pharmacien peut orienter le patient vers un médecin généraliste ou un neurologue, ou même un centre de consultation mémoire. Cette action préventive permet de démarrer la prise en charge le plus tôt possible, optimisant ainsi les chances de ralentir la progression de la maladie.

De plus, le pharmacien joue un rôle d'interface entre les patients et les aidants en orientant vers des associations telles que France Alzheimer ou l'Association des Aidants. Il peut également aiguiller le patient vers des ressources locales d'aide comme la MAIA (Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'Autonomie) [168], [169].

III.3.1.2. Conseils et éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est un élément central dans la prise en charge de la MA. Elle s'articule autour de plusieurs dimensions : explications sur les traitements, sensibilisation à l'importance des interventions non médicamenteuses et accompagnement dans la gestion des troubles associés.

Premièrement, le pharmacien s'assure que le patient et ses aidants comprennent le fonctionnement des traitements. Il n'est pas nécessaire d'expliquer en détail le mécanisme de chacun des médicaments, mais il faut s'assurer que le patient ait acquis les connaissances de bases sur son traitement : la différence entre traitement curatif et symptomatique, principaux effets indésirables et quels sont les signes d'alerte à rapporter au médecin : chutes récurrentes et rapprochées, rétention urinaire et constipation prolongée, troubles visuels importants et troubles de la perception (hallucinations). Expliquer le traitement au patient et aux aidants permet de les inclure et de leur donner un rôle plus actif dans leur maladie, ce qui améliorera l'observance.

Ensuite, le pharmacien joue un rôle de sensibilisation aux interventions non médicamenteuses, qui complètent les traitements pharmacologiques. Il informe les patients des bienfaits des activités de stimulation cognitive, des ateliers de communication ou des exercices physiques adaptés, qui peuvent améliorer leur qualité de vie et renforcer leur autonomie. Il peut fournir des documents adaptés tels que proposé par le Cespharm afin de donner toutes les clés au patient et à ses aidants pour accéder à des interventions de qualité et pour mettre en place des activités de manière la plus adaptée possible [170], [171].

III.3.1.3. Le pharmacien dans la coordination des soins

La coordination des soins est un autre domaine où le pharmacien joue un rôle clé. En tant qu'acteur central du parcours de soin, il collabore avec les médecins traitants, les spécialistes, et les autres professionnels de santé. Cette collaboration peut inclure le partage d'informations sur l'efficacité des traitements ou l'état de santé du patient, tout en respectant le secret professionnel.

Le pharmacien pourra également participer à la mise en place de dispositifs de suivi pour les patients sous nouveaux traitements, comme le lecanemab. Même s'il ne va pas intervenir dans la délivrance du médicament, il pourra expliquer les modalités d'administration et les protocoles de monitoring. Il pourra également assurer un suivi du patient à travers des entretiens au comptoir pour potentiellement détecter et rapporter des effets indésirables.

III.3.2. Perspectives d'avenir pour le pharmacien d'officine

III.3.2.1. Nouvelles missions du pharmacien dans le cadre de la maladie d'Alzheimer

Le rôle du pharmacien d'officine a considérablement évolué, s'adaptant aux besoins croissants de santé publique et à la complexité des parcours de soin. Outre la délivrance des médicaments, le pharmacien est désormais un acteur central dans la prévention, le suivi thérapeutique et l'éducation sanitaire.

Parmi ses nouvelles missions, les entretiens pharmaceutiques permettent au pharmacien de jouer un rôle actif dans l'accompagnement des patients sous traitement chroniques tels que les anticoagulants oraux ou les corticoïdes inhalés. Dans cette même optique et après l'autorisation de mise sur le marché du LEQEMBI[®], on peut imaginer la mise en place d'entretiens pharmaceutiques ciblant les patients atteints de MA ainsi que leurs aidants afin de leur proposer un suivi dans la prise en charge de leur pathologie chronique. Ces entretiens pourraient inclure différentes parties concernant les principes du traitement, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et signes d'alerte d'effets indésirables graves ainsi que l'observance. Il pourrait également être intéressant d'évaluer l'autonomie du patient au fil des entretiens afin de l'orienter s'il y a besoin d'aménager son domicile par exemple, ou encore proposer une aide extérieure pour diminuer la charge mentale de l'aidant.

La MA est souvent associée à des comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou la dépression, ce qui entraîne une polymédication. Le pharmacien devra aussi jouer un rôle actif dans la réalisation de bilans partagés de médication (BPM) pour identifier les interactions médicamenteuses et optimiser les prescriptions.

III.3.2.2. Intégration des technologies numériques dans le suivi des patients

Les avancées technologiques offrent de nouvelles opportunités pour améliorer le suivi des patients atteints de la MA. Le pharmacien pourra par exemple utiliser le dossier pharmaceutique pour assurer un suivi précis et coordonné des prescriptions, ou encore promouvoir l'utilisation d'outils connectés (piluliers électroniques, dispositifs de suivi à distance) pour améliorer l'observance et surveiller les éventuelles erreurs médicamenteuses.

Conclusion

La maladie d'Alzheimer, pathologie neurodégénérative complexe, reste un défi de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Si les traitements symptomatiques tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine ont marqué une étape importante dans la prise en charge des patients, les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques ouvrent la voie à des approches thérapeutiques ciblées, porteuses d'un grand espoir.

Parmi les nouvelles molécules en cours de développement, le lecanemab (LEQEMBI®) s'impose comme une avancée significative. Les résultats des essais Clarity AD ont montré une réduction notable de l'accumulation amyloïde et une stabilisation du déclin cognitif chez les patients à un stade précoce. Ces avancées soulignent l'importance de cibler les phases initiales de la cascade amyloïde afin de tenter d'infléchir l'évolution de la maladie.

En parallèle, d'autres molécules en phase 3 témoignent de la diversité des approches en cours. Les anticorps anti-tau, visant à prévenir l'agrégation de la protéine tau ou à en faciliter l'élimination, représentent une alternative prometteuse. Les oligonucléotides antisens, modulant l'expression des gènes impliqués dans la production des protéines pathologiques, offrent également une perspective innovante. Enfin, les approches combinant neuroprotection, modulation de l'inflammation et stimulation des mécanismes de réparation neuronale ouvrent des horizons thérapeutiques encore plus larges.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien d'officine, en tant qu'acteur de proximité, s'avère essentiel. Outre sa mission de dispensation et d'accompagnement thérapeutique, il contribue à sensibiliser le grand public, à dépister précocement les troubles cognitifs et à accompagner les patients et leurs proches dans une prise en charge multifactorielle.

Les chercheurs avancent pas à pas vers la découverte d'un traitement curatif ou préventif. Toutefois, ces avancées doivent s'accompagner d'efforts constants pour garantir l'accès équitable aux nouvelles thérapies et promouvoir une prise en charge pluridisciplinaire, centrée sur les besoins du patient. La recherche en cours, soutenue par des innovations technologiques et médicales, pourrait bien redéfinir notre approche de la maladie d'Alzheimer et marquer une étape décisive dans la lutte contre cette pathologie.

Références bibliographiques

- [1] « Alzheimer en quelques chiffres », Fondation Vaincre Alzheimer. Consulté le: 19 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/quelques-chiffres/>
- [2] A. Karenberg et H. Förstl, « Dementia in the Greco-Roman world », *J. Neurol. Sci.*, vol. 244, n° 1, p. 5-9, 2006.
- [3] R. Torack et B. Reisberg, *Alzheimer's Disease: The Standard Reference*. 1983.
- [4] J. E. D. Esquirol, *Des maladies mentales*, vol. 8, 58 vol. 1814.
- [5] « About a peculiar disease of the cerebral cortex. By Alois Alzheimer, 1907 (Translated by L. Jarvik and H. Greenson) », *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 1, n° 1, p. 3-8, 1987.
- [6] « La découverte maladie d'Alzheimer | Vaincre Alzheimer », Fondation Vaincre Alzheimer. Consulté le: 24 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/decouverte/>
- [7] E. Kraepelin, *Clinical Psychiatrie*, vol. 2. 1910.
- [8] M. Goedert, « Oskar Fischer and the study of dementia », *Brain*, vol. 132, n° 4, p. 1102-1111, avr. 2009, doi: 10.1093/brain/awn256.
- [9] E. Universalis, « MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE », Encyclopædia Universalis. Consulté le: 22 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/microscope-electronique/>
- [10] M. Roth, « The natural history of mental disorder in old age », *J. Ment. Sci.*, vol. 101, n° 423, p. 281-301, avr. 1955, doi: 10.1192/bjp.101.423.281.
- [11] G. Blessed, B. E. Tomlinson, et M. Roth, « The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects », *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 114, n° 512, p. 797-811, juill. 1968, doi: 10.1192/bjp.114.512.797.
- [12] P. J. Whitehouse, K. Maurer, et J. F. Ballenger, *Concepts of Alzheimer Disease: Biological, Clinical, and Cultural Perspectives*. JHU Press, 2003.
- [13] R. Katzman, « Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer », *Arch. Neurol.*, vol. 33, n° 4, p. 217-218, avr. 1976, doi: 10.1001/archneur.1976.00500040001001.
- [14] « History of the National Institute on Aging », National Institute on Aging. Consulté le: 14 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nia.nih.gov/about/history>
- [15] « Notre histoire », France Alzheimer. Consulté le: 14 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/association/qui-sommes-nous/notre-histoire/>
- [16] « Notre Fondation - Fondation pour la Recherche sur Alzheimer », Fondation Recherche Alzheimer. Consulté le: 14 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/notre-fondation/>
- [17] « Dementia ». Consulté le: 28 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

- [18] « Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer - comprendre les enjeux », Fondation Recherche Alzheimer. Consulté le: 28 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
- [19] F. Tison, « Chapitre 5 : Les fonctions cognitives », in *Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique*, Elsevier Masson, 2022, p. 47-58.
- [20] D. Muriel, « Gestion des troubles cognitifs associés aux symptômes prolongés de la Covid-19 », 2024.
- [21] É. Siéroff, C. Joly, et H. Lenoir, « Aspects cognitifs des troubles de l'attention dans la maladie d'Alzheimer. | EBSCOhost ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.1684%2Fpnv.2020.0898?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.1684%2Fpnv.2020.0898>
- [22] A. Burns, R. Jacoby, et R. Lewy, « Anomalies comportementales et symptômes psychiatriques dans la maladie d'Alzheimer », *The British Journal of Psychiatry*, p. 25-36, 1990.
- [23] F. Tison, « Chapitre 14 : Prise en charge des troubles psycho-comportementaux dans la maladie d'Alzheimer », in *Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique*, Elsevier Masson, 2022, p. 175-183.
- [24] Q.-F. Zhao *et al.*, « The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis », *J. Affect. Disord.*, vol. 190, p. 264-271, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jad.2015.09.069.
- [25] Haute Autorité de Santé, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie », juill. 2014.
- [26] P. Robert *et al.*, « Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders », *Eur. Psychiatry*, vol. 24, n° 2, p. 98-104, mars 2009, doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.001.
- [27] American Psychiatric Association et American Psychiatric Association, Éd., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*, 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013.
- [28] CNFS, « Échelle de dépression gériatrique (GDS) ». Consulté le: 6 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://cnfs.ca/agees/tests/mesurer-l-affect/echelle-de-depression-geriatrique-gds>
- [29] J.-P. Clément et B. Calvet, « Symptômes psychologiques et comportementaux dans les démences - Troubles neurocognitifs majeurs », in *Psychiatrie de la personne âgée*, Lavoisier, 2019, p. 196-200.
- [30] C. Fischer, « Les idées délirantes dans la maladie d'Alzheimer: une revue de la littérature », p. 11-14, avr. 2004.
- [31] H. D. Ellis et A. W. Young, « Accounting for delusional misidentifications », *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 157, p. 239-248, août 1990, doi: 10.1192/bjp.157.2.239.
- [32] J. Rabinowitz, M. Davidson, P. P. De Deyn, I. Katz, H. Brodaty, et J. Cohen-Mansfield, « Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance », *Am. J. Geriatr.*

Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry, vol. 13, n° 11, p. 991-998, nov. 2005, doi: 10.1176/appi.ajgp.13.11.991.

- [33] C. S. Menegardo *et al.*, « Sundown syndrome in patients with Alzheimer's disease dementia », *Dement. Neuropsychol.*, vol. 13, n° 4, p. 469-474, 2019, doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040015.
- [34] M.-P. Pancrazi et P. Metais, « Maladie d'Alzheimer, diagnostic des troubles psychologiques et comportementaux », *Presse Médicale*, vol. 34, n° 9, p. 661-666, mai 2005, doi: 10.1016/S0755-4982(05)84010-2.
- [35] F. Tison, « Chapitre 2 : Pathogénie et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer », in *Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique*, Elsevier Masson, 2022, p. 17-44.
- [36] M. F. Mendez, « Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants », *Contin. Minneap. Minn*, vol. 25, n° 1, p. 34-51, févr. 2019, doi: 10.1212/CON.0000000000000687.
- [37] P. Abondio *et al.*, « The Genetic Variability of APOE in Different Human Populations and Its Implications for Longevity », *Genes*, vol. 10, n° 3, Art. n° 3, mars 2019, doi: 10.3390/genes10030222.
- [38] J.-C. Lambert *et al.*, « Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease », *Nat. Genet.*, vol. 45, n° 12, p. 1452-1458, déc. 2013, doi: 10.1038/ng.2802.
- [39] I. Piaceri, B. Nacmias, et S. Sorbi, « Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease », *Front. Biosci. Elite Ed.*, vol. 5, n° 1, p. 167-177, janv. 2013, doi: 10.2741/e605.
- [40] R. Cacace, K. Sleegers, et C. Van Broeckhoven, « Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 12, n° 6, p. 733-748, juin 2016, doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.012.
- [41] T. S. Wingo, J. J. Lah, A. I. Levey, et D. J. Cutler, « Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease », *Arch. Neurol.*, vol. 69, n° 1, p. 59-64, janv. 2012, doi: 10.1001/archneurol.2011.221.
- [42] admin, « La maladie d'Alzheimer est-elle héréditaire ? », Fondation Recherche Alzheimer. Consulté le: 20 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/11626/la-maladie-dalzheimer-est-elle-hereditaire/>
- [43] G. G. Glenner et C. W. Wong, « Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 120, n° 3, p. 885-890, mai 1984, doi: 10.1016/s0006-291x(84)80190-4.
- [44] L. Govaerts, J. Schoenen, et D. Bouhy, « PATHOGÉNIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : les mécanismes moléculaires et cellulaires », *Rev Med Liege*.
- [45] S. Jeong, « Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease », *Mol. Cells*, vol. 40, n° 9, p. 613-620, sept. 2017, doi: 10.14348/molcells.2017.0096.
- [46] « Amyloid Precursor Protein ». Consulté le: 19 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.biolegend.com/fr-ch/amyloid-precursor-protein>
- [47] S. Chasseigneaux et B. Allinquant, « Functions of A β , sAPP α and sAPP β : Similarities and differences », *J. Neurochem.*, vol. 120 Suppl 1, p. 99-108, déc. 2011, doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07584.x.

- [48]U. C. Müller, T. Deller, et M. Korte, « Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 18, n° 5, p. 281-298, mai 2017, doi: 10.1038/nrn.2017.29.
- [49]L. Hernandez Zimbron et S. Rivas-Arancibia, « Deciphering an interplay of proteins associated with amyloid β 1-42 peptide and molecular mechanisms of Alzheimer's disease », *Rev. Neurosci.*, vol. 25, juill. 2014, doi: 10.1515/revneuro-2014-0025.
- [50]D. A. McGrowder *et al.*, « Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives », *Brain Sci.*, vol. 11, n° 2, p. 215, févr. 2021, doi: 10.3390/brainsci11020215.
- [51]T. Pflanzner, C. R. Kuhlmann, et C. U. Pietrzik, « Blood-brain-barrier models for the investigation of transporter- and receptor-mediated amyloid- β clearance in Alzheimer's disease », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 7, n° 7, p. 578-590, nov. 2010, doi: 10.2174/156720510793499066.
- [52]Z. Zhao *et al.*, « Central role for PICALM in amyloid- β blood-brain barrier transcytosis and clearance », *Nat. Neurosci.*, vol. 18, n° 7, p. 978-987, juill. 2015, doi: 10.1038/nn.4025.
- [53]S.-M. Kim *et al.*, « TREM2 promotes A β phagocytosis by upregulating C/EBP α -dependent CD36 expression in microglia », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 11118, sept. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-11634-x.
- [54]O. Korvatska *et al.*, « R47H Variant of TREM2 Associated With Alzheimer Disease in a Large Late-Onset Family: Clinical, Genetic, and Neuropathological Study », *JAMA Neurol.*, vol. 72, n° 8, p. 920-927, août 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0979.
- [55]J. Greenwald et R. Riek, « Biology of Amyloid: Structure, Function, and Regulation », *Structure*, vol. 18, n° 10, p. 1244-1260, oct. 2010, doi: 10.1016/j.str.2010.08.009.
- [56]D. Röhr *et al.*, « Label-free vibrational imaging of different A β plaque types in Alzheimer's disease reveals sequential events in plaque development », *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 8, n° 1, p. 222, déc. 2020, doi: 10.1186/s40478-020-01091-5.
- [57]G. Lopez, S. D. Magaki, C. K. Williams, A. Paganini-Hill, et H. V. Vinters, « Characterization of cerebellar amyloid- β deposits in Alzheimer disease », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 83, n° 2, p. 72-78, janv. 2024, doi: 10.1093/jnen/nlad107.
- [58]D. J. Selkoe, « Alzheimer's disease. In the beginning. », *Nature*, vol. 354, n° 6353, p. 432-433, déc. 1991, doi: 10.1038/354432a0.
- [59]G. Paroni, P. Bisceglia, et D. Seripa, « Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease », *J. Alzheimers Dis.*, vol. 68, n° 2, p. 493-510, mars 2019, doi: 10.3233/JAD-180802.
- [60]M. Tolar, J. Hey, A. Power, et S. Abushakra, « Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 12, p. 6355, juin 2021, doi: 10.3390/ijms22126355.
- [61]P. Narayan *et al.*, « Rare individual amyloid- β oligomers act on astrocytes to initiate neuronal damage », *Biochemistry*, vol. 53, n° 15, p. 2442-2453, avr. 2014, doi: 10.1021/bi401606f.

- [62] « Neurofibrillary Tangle - an overview | ScienceDirect Topics ». Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/neurofibrillary-tangle>
- [63] C. M. Moloney, V. J. Lowe, et M. E. Murray, « Visualization of neurofibrillary tangle maturity in Alzheimer's disease: A clinicopathologic perspective for biomarker research », *Alzheimers Dement.*, vol. 17, n° 9, p. 1554-1574, 2021, doi: 10.1002/alz.12321.
- [64] « Tau: A Signaling Hub Protein - PubMed ». Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33815057/>
- [65] « Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration - PubMed ». Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762014/>
- [66] A. Ittner et L. M. Ittner, « Dendritic Tau in Alzheimer's Disease », *Neuron*, vol. 99, n° 1, p. 13-27, juill. 2018, doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.003.
- [67] J. Neddens *et al.*, « Phosphorylation of different tau sites during progression of Alzheimer's disease », *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 6, n° 1, p. 52, juin 2018, doi: 10.1186/s40478-018-0557-6.
- [68] N. Sergeant *et al.*, « Biochemistry of Tau in Alzheimer's disease and related neurological disorders », *Expert Rev. Proteomics*, vol. 5, n° 2, p. 207-224, avr. 2008, doi: 10.1586/14789450.5.2.207.
- [69] H. B. Nygaard, « Targeting Fyn Kinase in Alzheimer's Disease », *Biol. Psychiatry*, vol. 83, n° 4, p. 369-376, févr. 2018, doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.004.
- [70] F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, et C.-X. Gong, « Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation », *Eur. J. Neurosci.*, vol. 22, n° 8, p. 1942-1950, oct. 2005, doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04391.x.
- [71] E. Mandelkow, M. von Bergen, J. Biernat, et E.-M. Mandelkow, « Structural principles of tau and the paired helical filaments of Alzheimer's disease », *Brain Pathol. Zurich Switz.*, vol. 17, n° 1, p. 83-90, janv. 2007, doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00053.x.
- [72] V. Daebel *et al.*, « β -Sheet core of tau paired helical filaments revealed by solid-state NMR », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, n° 34, p. 13982-13989, août 2012, doi: 10.1021/ja305470p.
- [73] D. P. Hanger, A. Seereeram, et W. Noble, « Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease », *Expert Rev. Neurother.*, vol. 9, n° 11, p. 1647-1666, nov. 2009, doi: 10.1586/ern.09.104.
- [74] S. Wegmann, J. Biernat, et E. Mandelkow, « A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease », *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 69, p. 131-138, août 2021, doi: 10.1016/j.conb.2021.03.003.
- [75] M. Colom-Cadena *et al.*, « The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 12, n° 1, p. 21, mars 2020, doi: 10.1186/s13195-020-00588-4.
- [76] S. T. DeKosky et S. W. Scheff, « Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity », *Ann. Neurol.*, vol. 27, n° 5, p. 457-464, mai 1990, doi: 10.1002/ana.410270502.

- [77]R. D. Terry *et al.*, « Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment », *Ann. Neurol.*, vol. 30, n° 4, p. 572-580, oct. 1991, doi: 10.1002/ana.410300410.
- [78]P. T. Francis, A. M. Palmer, M. Snape, et G. K. Wilcock, « The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 66, n° 2, p. 137-147, févr. 1999, doi: 10.1136/jnnp.66.2.137.
- [79]P. Davies, « Challenging the cholinergic hypothesis in Alzheimer disease », *JAMA*, vol. 281, n° 15, p. 1433-1434, avr. 1999, doi: 10.1001/jama.281.15.1433.
- [80]M. Sastre, J. Walter, et S. M. Gentleman, « Interactions between APP secretases and inflammatory mediators », *J. Neuroinflammation*, vol. 5, p. 25, juin 2008, doi: 10.1186/1742-2094-5-25.
- [81]V. H. Perry, J. A. R. Nicoll, et C. Holmes, « Microglia in neurodegenerative disease », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, n° 4, p. 193-201, avr. 2010, doi: 10.1038/nrneurol.2010.17.
- [82]J. W. Kinney, S. M. Bemiller, A. S. Murtishaw, A. M. Leisgang, A. M. Salazar, et B. T. Lamb, « Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 4, n° 1, p. 575-590, 2018, doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014.
- [83]A. Misrani, S. Tabassum, et L. Yang, « Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 13, p. 617588, 2021, doi: 10.3389/fnagi.2021.617588.
- [84]F. Tison, « Chapitre 12 : Histoire naturelle et diagnostic de la maladie d'Alzheimer », in *Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique*, Elsevier Masson, 2022, p. 143-161.
- [85]Haute Autorité de Santé, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge », déc. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf
- [86]A. P. Porsteinsson, R. S. Isaacson, S. Knox, M. N. Sabbagh, et I. Rubino, « Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021 », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 8, n° 3, p. 371-386, 2021, doi: 10.14283/jpad.2021.23.
- [87]J.-B. FRON, « Maladie d'Alzheimer et démences », RecoMédicales. Consulté le: 9 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/maladie-alzheimer/>
- [88]B. Reisberg *et al.*, « The BEHAVE-AD Assessment System: A Perspective, A Commentary on New Findings, and A Historical Review », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 38, n° 1-2, p. 89-146, 2014, doi: 10.1159/000357839.
- [89]L. A *et al.*, « Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge », *Mol. Psychiatry*, vol. 24, n° 8, août 2019, doi: 10.1038/s41380-018-0342-8.
- [90]B. Olsson *et al.*, « CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Neurol.*, vol. 15, n° 7, p. 673-684, juin 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.

- [91] S. Palmqvist *et al.*, « Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders », *JAMA*, vol. 324, n° 8, p. 772-781, août 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12134.
- [92] A. Khan et S. Zubair, « An Improved Multi-Modal based Machine Learning Approach for the Prognosis of Alzheimer's disease », *J. King Saud Univ. - Comput. Inf. Sci.*, vol. 34, n° 6, Part A, p. 2688-2706, juin 2022, doi: 10.1016/j.jksuci.2020.04.004.
- [93] V. Planche et N. Villain, « Les phases prodromique et préclinique de la maladie d'Alzheimer », *Prat. Neurol. - FMC*, vol. 15, n° 1, p. 34-39, mars 2024, doi: 10.1016/j.praneu.2024.01.005.
- [94] H. Amieva *et al.*, « Maladie d'Alzheimer: enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux ».
- [95] R. S. Doody, P. Massman, et J. K. Dunn, « A method for estimating progression rates in Alzheimer disease », *Arch. Neurol.*, vol. 58, n° 3, p. 449-454, mars 2001, doi: 10.1001/archneur.58.3.449.
- [96] « Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: is the early course predictive of the later stages? - PubMed ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15549505/>
- [97] F. Delva *et al.*, « Natural history of functional decline in Alzheimer's disease: a systematic review », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 40, n° 1, p. 57-67, 2014, doi: 10.3233/JAD-131862.
- [98] S. Zhou et G. Huang, « Synthesis and activities of acetylcholinesterase inhibitors », *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 98, n° 6, p. 997-1006, déc. 2021, doi: 10.1111/cbdd.13958.
- [99] « Donépézil : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 28 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/donepezil-17983.html>
- [100] G. Marucci, M. Buccioni, D. D. Ben, C. Lambertucci, R. Volpini, et F. Amenta, « Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease », *Neuropharmacology*, vol. 190, p. 108352, juin 2021, doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108352.
- [101] « Rivastigmine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 28 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rivastigmine-18201.html>
- [102] « Galantamine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 28 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/galantamine-18975.html>
- [103] A. Varadharajan *et al.*, « Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease - A primer on FDA-approved drugs », *J. Neurosci. Rural Pract.*, vol. 14, n° 4, p. 566-573, 2023, doi: 10.25259/JNRP_356_2023.
- [104] « Les médicaments de la maladie d'Alzheimer », VIDAL. Consulté le: 16 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/medicaments.html>
- [105] P. Karimi Tari, C. G. Parsons, G. L. Collingridge, et G. Rammes, « Memantine: Updating a rare success story in pro-cognitive therapeutics », *Neuropharmacology*, vol. 244, p. 109737, févr. 2024, doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109737.

- [106] S. Lovestone *et al.*, « A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 45, n° 1, p. 75-88, 2015, doi: 10.3233/JAD-141959.
- [107] S. Chau, N. Herrmann, M. T. Ruthirakuhan, J. J. Chen, et K. L. Lanctôt, « Latrepirdine for Alzheimer's disease », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2015, n° 4, p. CD009524, avr. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD009524.pub2.
- [108] L. J. S. Sugin, A. Murugesan, M. Bindu, et K. N. Sunil, « Roflumilast: A potential drug for the treatment of cognitive impairment? », *Neurosci. Lett.*, vol. 736, p. 135281, sept. 2020, doi: 10.1016/j.neulet.2020.135281.
- [109] H. Rauchová, « Coenzyme Q10 effects in neurological diseases », *Physiol. Res.*, vol. 70, n° Suppl4, p. S683-S714, déc. 2021, doi: 10.33549/physiolres.934712.
- [110] Haute Autorité de Santé, « Recommandations de bonnes pratiques - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs », 2009, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf
- [111] E. Bertrand et A. Spector, « Guide pratique - Interventions non médicamenteuses et maladie d'Alzheimer », 2021, Consulté le: 6 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/wp-content/uploads/2023/03/2021-guide-interventions-non-medicamenteuses-fr.pdf>
- [112] O. Engasser et A. Quaderi, *Méthodologie des ateliers thérapeutiques auprès des patients atteints de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées*. In Press, 2016.
- [113] G. W. Rebok *et al.*, « Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 62, n° 1, p. 16-24, janv. 2014, doi: 10.1111/jgs.12607.
- [114] « Alzheimer - Connaître les démarches et aides », Vivre avec la maladie d'Alzheimer. Consulté le: 11 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vivre-avec-la-maladie-alzheimer.fr/comprendre/gerer-les-effets-secondaires/>
- [115] « Formation pour les aidants d'un proche atteint de la maladie d'Alzheimer ». Consulté le: 11 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/solutions-pour-les-aidants/trouver-du-soutien/undefinedsolutions-pour-les-aidants/trouver-du-soutien/formation-pour-les-aidants-d-un-proche-atteint-de-la-maladie-d-alzheimer>
- [116] « Groupe de parole pour aidants de jeunes malades d'Alzheimer et apparentées | Gironde.FR ». Consulté le: 12 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gironde.fr/aides-aux-aidants/groupe-de-parole-pour-aidants-de-jeunes-malades-dalzheimer-et-apparentees-1007>
- [117] « Halte relais | Gironde.FR ». Consulté le: 12 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gironde.fr/aides-aux-aidants/halte-relais-857>
- [118] O. McDermott *et al.*, « Psychosocial interventions for people with dementia: a synthesis of systematic reviews », *Aging Ment. Health*, vol. 23, n° 4, p. 393-403, avr. 2019, doi: 10.1080/13607863.2017.1423031.
- [119] S. Wesenberg, C. Mueller, F. Nestmann, et V. Holthoff-Detto, « Effects of an animal-assisted intervention on social behaviour, emotions, and behavioural and psychological

symptoms in nursing home residents with dementia », *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.*, vol. 19, n° 3, p. 219-227, mai 2019, doi: 10.1111/psyg.12385.

- [120] M. L. Yakimicki, N. E. Edwards, E. Richards, et A. M. Beck, « Animal-Assisted Intervention and Dementia: A Systematic Review », *Clin. Nurs. Res.*, vol. 28, n° 1, p. 9-29, janv. 2019, doi: 10.1177/1054773818756987.
- [121] Y. Zhang *et al.*, « Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and meta-analysis », *Ageing Res. Rev.*, vol. 35, p. 1-11, mai 2017, doi: 10.1016/j.arr.2016.12.003.
- [122] L. Clare *et al.*, « Goal-oriented cognitive rehabilitation for early-stage Alzheimer's and related dementias: the GREAT RCT », *Health Technol. Assess. Winch. Engl.*, vol. 23, n° 10, p. 1-242, mars 2019, doi: 10.3310/hta23100.
- [123] S. I. L. de Almeida, M. Gomes da Silva, et A. S. P. de D. Marques, « Home-Based Physical Activity Programs for People With Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis », *The Gerontologist*, vol. 60, n° 8, p. 600-608, nov. 2020, doi: 10.1093/geront/gnz176.
- [124] F. D'Amico *et al.*, « Cost-effectiveness of exercise as a therapy for behavioural and psychological symptoms of dementia within the EVIDEM-E randomised controlled trial », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 31, n° 6, p. 656-665, juin 2016, doi: 10.1002/gps.4376.
- [125] H. Hampel *et al.*, « The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease », *Biol. Psychiatry*, vol. 89, n° 8, p. 745-756, avr. 2021, doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001.
- [126] R. S. Doody *et al.*, « A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 4, p. 341-350, juill. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1210951.
- [127] « EHT0202 in Alzheimer's Disease: a 3-Month, Randomized, Placebo- Controlled, Double-Blind Study | Request PDF », *ResearchGate*, nov. 2024, doi: 10.2174/1567211212226042050.
- [128] R. Taléns-Visconti, J. V. de Julián-Ortiz, O. Vila-Busó, O. Diez-Sales, et A. Nácher, « Intranasal Drug Administration in Alzheimer-Type Dementia: Towards Clinical Applications », *Pharmaceutics*, vol. 15, n° 5, p. 1399, mai 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15051399.
- [129] « ID1201, the ethanolic extract of the fruit of Melia toosendan ameliorates impairments in spatial learning and reduces levels of amyloid beta in 5XFAD mice | Request PDF », *ResearchGate*, oct. 2024, doi: 10.1016/j.neulet.2014.09.036.
- [130] R. Cacabelos, « How plausible is an Alzheimer's disease vaccine? », *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 15, n° 1, p. 1-6, janv. 2020, doi: 10.1080/17460441.2019.1667329.
- [131] I. Petrushina *et al.*, « Characterization and preclinical evaluation of the cGMP grade DNA based vaccine, AV-1959D to enter the first-in-human clinical trials », *Neurobiol. Dis.*, vol. 139, p. 104823, juin 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2020.104823.
- [132] J.-C. Wang, K. Zhu, H.-Y. Zhang, G.-Q. Wang, H.-Y. Liu, et Y.-P. Cao, « Early active immunization with A β 3-10-KLH vaccine reduces tau phosphorylation in the hippocampus and protects cognition of mice », *Neural Regen. Res.*, vol. 15, n° 3, p. 519-527, sept. 2019, doi: 10.4103/1673-5374.266061.

- [133] bwhgive2, « Could a Nasal Vaccine Transform Alzheimer's Disease? », Brigham and Women's Hospital Giving. Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://give.brighamandwomens.org/vaccine-transform-alzheimers-disease/>
- [134] M. Saresella *et al.*, « A potential role for the PD1/PD-L1 pathway in the neuroinflammation of Alzheimer's disease », *Neurobiol. Aging*, vol. 33, n° 3, p. 624.e11-22, mars 2012, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.004.
- [135] Z. Xing *et al.*, « Influenza vaccine combined with moderate-dose PD1 blockade reduces amyloid- β accumulation and improves cognition in APP/PS1 mice », *Brain. Behav. Immun.*, vol. 91, p. 128-141, janv. 2021, doi: 10.1016/j.bbi.2020.09.015.
- [136] S. Sölvander *et al.*, « The A β protofibril selective antibody mAb158 prevents accumulation of A β in astrocytes and rescues neurons from A β -induced cell death », *J. Neuroinflammation*, vol. 15, n° 1, p. 98, mars 2018, doi: 10.1186/s12974-018-1134-4.
- [137] C. J. Swanson *et al.*, « A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 13, n° 1, p. 80, avr. 2021, doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
- [138] M. U. Hashmi *et al.*, « Exploring Methylene Blue and Its Derivatives in Alzheimer's Treatment: A Comprehensive Review of Randomized Control Trials », *Cureus*, vol. 15, n° 10, p. e46732, oct. 2023, doi: 10.7759/cureus.46732.
- [139] C. M. Wischik, P. Bentham, S. Gauthier, S. Miller, K. Kook, et B. O. Schelter, « Oral Tau Aggregation Inhibitor for Alzheimer's Disease: Design, Progress and Basis for Selection of the 16 mg/day Dose in a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Hydromethylthionine Mesylate », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 9, n° 4, p. 780-790, 2022, doi: 10.14283/jpad.2022.63.
- [140] S. M. Gheibi-Hayat et K. Jamialahmadi, « Antisense Oligonucleotide (AS-ODN) Technology: Principle, Mechanism and Challenges », *Biotechnol. Appl. Biochem.*, vol. 68, n° 5, p. 1086-1094, oct. 2021, doi: 10.1002/bab.2028.
- [141] C. J. Mummery *et al.*, « Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial », *Nat. Med.*, vol. 29, n° 6, p. 1437-1447, juin 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02326-3.
- [142] K. G. Yiannopoulou et S. G. Papageorgiou, « Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update », *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, vol. 12, p. 1179573520907397, févr. 2020, doi: 10.1177/1179573520907397.
- [143] A. Nobili, M. D'Amelio, et M. T. Viscomi, « Nilotinib: from animal-based studies to clinical investigation in Alzheimer's disease patients », *Neural Regen. Res.*, vol. 18, n° 4, p. 803-804, avr. 2023, doi: 10.4103/1673-5374.350700.
- [144] B. Kovacech *et al.*, « Post hoc analysis of ADAMANT, a phase 2 clinical trial of active tau immunotherapy with AADvac1 in patients with Alzheimer's disease, positive for plasma p-tau217 », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 16, n° 1, p. 254, nov. 2024, doi: 10.1186/s13195-024-01620-7.
- [145] T. West *et al.*, « Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 4, n° 4, p. 236-241, 2017, doi: 10.14283/jpad.2017.36.

- [146] J. Cummings, Y. Zhou, G. Lee, K. Zhong, J. Fonseca, et F. Cheng, « Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024 », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 10, n° 2, p. e12465, 2024, doi: 10.1002/trc2.12465.
- [147] R. Doody, « Developing Disease-Modifying Treatments in Alzheimer's Disease - A Perspective from Roche and Genentech », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 4, n° 4, p. 264-272, 2017, doi: 10.14283/jpad.2017.40.
- [148] X.-Y. Liu, L.-P. Yang, et L. Zhao, « Stem cell therapy for Alzheimer's disease », *World J. Stem Cells*, vol. 12, n° 8, p. 787-802, août 2020, doi: 10.4252/wjsc.v12.i8.787.
- [149] R. G. de J. Gonçalves, J. F. Vasques, A. J. da Silva-Junior, F. Gubert, et R. Mendez-Otero, « Mesenchymal stem cell- and extracellular vesicle-based therapies for Alzheimer's disease: progress, advantages, and challenges », *Neural Regen. Res.*, vol. 18, n° 8, p. 1645-1651, nov. 2022, doi: 10.4103/1673-5374.361546.
- [150] L. M. Winchester *et al.*, « Artificial intelligence for biomarker discovery in Alzheimer's disease and dementia », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 19, n° 12, p. 5860-5871, déc. 2023, doi: 10.1002/alz.13390.
- [151] Y. Khazaal, « Les apps : quel potentiel d'innovations en santé mentale? », *Rev Med Suisse*, n° 15, sept. 2019, [En ligne]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/410555/3599418/RMS_663_1650.pdf
- [152] E. Fernández, M. L. Bringas, S. Salazar, D. Rodríguez, M. E. García, et M. Torres, « Clinical impact of RehaCom software for cognitive rehabilitation of patients with acquired brain injury », *MEDICC Rev.*, vol. 14, n° 4, p. 32-35, oct. 2012, doi: 10.37757/MR2012V14.N4.8.
- [153] J. Cummings, G. Lee, A. Ritter, M. Sabbagh, et K. Zhong, « Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019 », *Alzheimers Dement. N. Y. N.*, vol. 5, p. 272-293, 2019, doi: 10.1016/j.trci.2019.05.008.
- [154] « Eisai and Biogen launch Alzheimer's drug Leqembi in China », *Reuters*, 28 juin 2024. Consulté le: 20 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/eisai-biogen-launch-alzheimers-drug-leqembi-china-2024-06-28/>
- [155] « Eisai submits marketing authorisation application for Lecanemab to the European Medicines Agency », déc. 2024, Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/news/eisai-submits-marketing-authorisation-application-lecanemab-european-medicines-agency?language_content_entity=en
- [156] T. Niidome, Y. Ishikawa, T. Ogawa, M. Nakagawa, et Y. Nakamura, « [Mechanism of action and clinical trial results of Lecanemab (Leqembi® 200 mg, 500 mg for Intravenous Infusion), a novel treatment for Alzheimer's disease] », *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacol. Jpn.*, vol. 159, n° 3, p. 173-181, 2024, doi: 10.1254/fpj.24005.
- [157] S. M. Hoy, « Lecanemab: First Approval », *Drugs*, vol. 83, n° 4, p. 359-365, mars 2023, doi: 10.1007/s40265-023-01851-2.
- [158] C. H. van Dyck *et al.*, « Lecanemab in Early Alzheimer's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 388, n° 1, p. 9-21, janv. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
- [159] E. McDade *et al.*, « Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label

extension of the phase 2 proof-of-concept study », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 14, n° 1, p. 191, déc. 2022, doi: 10.1186/s13195-022-01124-2.

- [160] S. Cohen *et al.*, « Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 10, n° 4, p. 771-777, 2023, doi: 10.14283/jpad.2023.123.
- [161] L. S. Honig *et al.*, « Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 16, n° 1, p. 105, mai 2024, doi: 10.1186/s13195-024-01441-8.
- [162] « Modalités de soumission pour une AMM », ANSM. Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/modalites-de-soumission-pour-une-amm>
- [163] « Leqembi recommended for treatment of early Alzheimer's disease | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recommended-treatment-early-alzheimers-disease>
- [164] « Leqembi | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
- [165] F. V. Alzheimer, « Alzheimer : le Leqembi® autorisé en Europe », Fondation Vaincre Alzheimer. Consulté le: 9 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/2024/11/15/leqembi-alzheimer-autorisation-europe/>
- [166] Food and Drug Administration, « Leqembi - Full Prescribing Information ». 11 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.leqembi.com/en/-/media/Files/Leqembi/Prescribing-Information.pdf?hash=5deab3d7-c731-44fc-8acc-2c49ee44822c&utm_source=digital&utm_medium=url_redirect&utm_campaign=yscb_wallet_card
- [167] H. Hampel, A. Elhage, M. Cho, L. G. Apostolova, J. A. R. Nicoll, et A. Atri, « Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics », *Brain*, vol. 146, n° 11, p. 4414-4424, juin 2023, doi: 10.1093/brain/awad188.
- [168] « La méthode d'action pour l'intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'autonomie (MAIA) ». Consulté le: 12 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/a-domicile-moins-60-ans/dispositifs-daccompagnement-scenario-6-1/soins-et-accompagnement-au-domicile-scenario-6-1/les-gestionnaires-de-cas-maia/?gad_source=1&gclid=CjwKCAiA7Y28BhAnEiwAAoOJUEIDAHKZkYp8omSSb0gBiheHeyHTZjSCqfAym8NwVGi9d7-i3kDVAXoCSWYQAvD_BwE
- [169] « Premiers repères sur la maladie d'Alzheimer », France Alzheimer. Consulté le: 24 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/premiers-reperes-maladie/>
- [170] « Cespharm - Travail de l'équilibre chez les séniors et les personnes âgées - guide ». Consulté le: 12 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/travail-de-l-equilibre-chez-les-seniors-et-les-personnes-agees-guide>

- [171] « Cespharm - Bouger en toute sérénité - seniors - brochure ». Consulté le: 12 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/bouger-en-toute-serenite-seniors-brochure2>
- [172] J. Sevigny *et al.*, « The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease », *Nature*, vol. 537, n° 7618, p. 50-56, sept. 2016, doi: 10.1038/nature19323.
- [173] S. Salloway *et al.*, « Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 4, p. 322-333, janv. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1304839.
- [174] D.-Q. Liu *et al.*, « Yeast-Based A β 1-15 Vaccine Elicits Strong Immunogenicity and Attenuates Neuropathology and Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice », *Vaccines*, vol. 8, n° 3, p. 351, juill. 2020, doi: 10.3390/vaccines8030351.
- [175] R. S. Doody *et al.*, « Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 4, p. 311-321, janv. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1312889.
- [176] S. Ostrowitzki *et al.*, « A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 9, n° 1, p. 95, déc. 2017, doi: 10.1186/s13195-017-0318-y.
- [177] J. L. Cummings *et al.*, « ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 90, n° 21, p. e1889-e1897, mai 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000005550.

Annexes

Annexe 1. Le QPC : Questionnaire de Plainte Cognitive.....	90
Annexe 2. Le MMSE : Mini Mental State Examination.....	91
Annexe 3. Evaluation des Activité de la vie quotidienne par l'ADL (Activities of Daily Living)	92
Annexe 4. Évaluation de l'autonomie aux activités instrumentales de la vie quotidienne par l'IADL (Instrumental Activities of Daily Living).....	93
Annexe 5. Informations issues des essais cliniques sur les traitements par anticorps monoclonaux contre la maladie d'Alzheimer et leurs résultats.....	94

Annexe 1. Le QPC : Questionnaire de Plainte Cognitive

Source : site du Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives (GRECO) – lien : https://www.site-greco.net/?pageID=greco_accueil

QUESTIONNAIRE de Plainte Cognitive (QPC)

A . Avez-vous ressenti un **changement** de votre mémoire dans les six derniers mois écoulés :
OUI NON

B . Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne **moins bien** que celle des sujets de votre âge :
OUI NON

Avez-vous ces six derniers mois (et ce, de façon plus importante qu'avant) (question que l'on repose avant chaque item)

1. RESSENTI l' impression d'**enregistrer moins bien** les événements et/ou entendu plus souvent vos proches dire " je te l'ai déjà dit "...

OUI NON

2. OUBLIE un **rendez-vous important**

OUI NON

3. PERDU **vos affaires** plus souvent et/ou plus longtemps que d'habitude

OUI NON

4. RESSENTI des difficultés plus grandes à vous **orienter** et/ou le sentiment de ne pas connaître un endroit où vos proches vous ont dit que vous étiez déjà venu

OUI NON

5. OUBLIE **complètement un événement** y compris lorsque vos proches vous l'ont raconté et/ou lorsque vous avez pu revoir des photos de celui-ci

OUI NON

6. RESSENTI l'impression de **chercher les mots** en parlant (sauf les noms propres) et d'être obligés d'utiliser d'autres mots, de vous arrêter de parler ou de dire plus souvent que d'ordinaire " truc " ou " machin "

OUI NON

7. REDUIT **certaines activités** (ou demandé de l'aide à un proche) **de peur de vous tromper** :activités personnelles (papiers administratifs, factures, déclaration d'impôt, etc....) ou associatives

OUI NON

8. OBSERVE une modification de **vos caractère** avec un repli sur soi, une réduction des contacts avec autrui voire le sentiment d'avoir moins d'intérêt pour les choses ou moins d'initiative.

OUI NON

Bilan ou surveillance à instituer

Score=3 ou +

Et/ou une réponse " oui " à la question 5

Et/ou deux réponses " oui " aux questions : A,4,5,7,8.

Annexe 2. Le MMSE : Mini Mental State Examination

Source : site du Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives (GRECO) – lien : https://www.site-greco.net/?pageID=greco_accueil

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation / 10

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. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

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

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

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où 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 province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

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

11. Cigare	<i>Citron</i>	<i>Fauteuil</i>	<input type="checkbox"/>
12. Fleur	<i>Clé</i>	<i>Tulipe</i>	<input type="checkbox"/>
13. Porte	<i>Ballon</i>	<i>Canard</i>	<input type="checkbox"/>

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

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

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

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

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

11. Cigare	<i>Citron</i>	<i>Fauteuil</i>	<input type="checkbox"/>
12. Fleur	<i>Clé</i>	<i>Tulipe</i>	<input type="checkbox"/>
13. Porte	<i>Ballon</i>	<i>Canard</i>	<input type="checkbox"/>

Langage / 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet : 28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : 29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Le test est constitué de 30 questions, faisant appel à différentes fonctions cognitives. Chaque réponse exacte vaut 1 point, d'où une note finale sur 30.

Niveau de détérioration intellectuelle	Score réalisé (sur 30)
Mineure	De 15 à 21 points
Modérée	De 5 à 15 points
Sévère	De 0 à 5 points

Annexe 3. Evaluation des Activité de la vie quotidienne par l'ADL (Activities of Daily Living)

Source : site de l'Agence Régionale de Santé de Nouvelle-Aquitaine – lien : https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-07/AAC_SSIAD_ES_MND_2019_NA_Annexe_6_1_Echelle_ADL.pdf

Echelle d'autonomie (ADL)

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

Annexe 4. Évaluation de l'autonomie aux activités instrumentales de la vie quotidienne par l'IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

Source : site du gérontopôle du CHU de Toulouse – lien : <https://www.gerontopolesud.fr/D%C3%A9tection-de-la-fragilit%C3%A9/ressources-documentaires>

IADL: INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Echelle de LAWTON)

Evaluation du niveau de dépendance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne

1. Aptitude à utiliser le téléphone		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Se sert normalement du téléphone	1	
2. Compose quelques numéros très connus	1	
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1	
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0	
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0	
2. Courses		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Fait les courses	1	
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0	
3. Doit être accompagné pour faire ses courses	0	
4. Complètement incapable de faire ses courses	0	
3. Préparation des aliments		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas		
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1	
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0	
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0	
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0	
4. Entretien ménager		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères		
1. Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1	
2. Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1	
3. Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1	
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1	
5. Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0	
5. Blanchisserie		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie		
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1	
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1	
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0	
6. Moyens de transport		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1	
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1	
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1	
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0	
7. Responsabilité à l'égard de son traitement		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1	
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0	
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0	
8. Aptitude à manipuler l'argent		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent		
1. Gère ses finances de façon autonome	1	
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1	
3. Incapable de manipuler l'argent	0	
Total score IADL/8	
Nombre items non applicables/8	

Annexe 5. Informations issues des essais cliniques sur les traitements par anticorps monoclonaux contre la maladie d'Alzheimer et leurs résultats.

Source : Valiukas Z, Ephraim R, Tangalakis K, Davidson M, Apostolopoulos V, Feehan J. Immunotherapies for Alzheimer's Disease-A Review. *Vaccines* (Basel). 2022 Sep 14;10(9):1527. doi: 10.3390/vaccines10091527. PMID: 36146605; PMCID: PMC9503401.

Réf.	Molécule	Phase	Cible	Participants	Résultats
[172]	Aducanumab	Ib	A β	197	Baisse de concentration du peptide A β . Pas d'amélioration cognitive.
[173], [174]	Bapineuzumab	III	A β	1121, 1331	Concentration du peptide A β inchangée. Pas d'amélioration cognitive.
[175]	Solanezumab	III	A β	2052	Baisse de concentration du peptide A β_{40} , concentration en peptide A β_{42} inchangée. Pas d'amélioration cognitive.
[176]	Gantenerumab	III	A β	799	Étude interrompue en raison de l'absence d'effet sur la cognition ou les dépôts d'A β .
[177]	Crenezumab	II	A β	448	Augmentation de la concentration du peptide A β dans le LCR. Pas d'amélioration cognitive.
[137]	Lecanemab	II	A β	854	Réduction de la concentration en peptide A β . Ralentissement du déclin cognitif sur une période de 18 mois, tout en n'atteignant pas les objectifs principaux à 12 mois.

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.

La maladie d'Alzheimer : état des lieux des traitements d'hier à aujourd'hui, perspectives futures et rôle du pharmacien d'officine

La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de santé publique, avec une prévalence en augmentation constante en France et dans le monde. Si la prise en charge actuelle repose sur des médicaments symptomatiques, tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA, ainsi que sur des interventions non médicamenteuses visant à améliorer la qualité de vie des patients, on constate des avancées majeures dans les traitements innovants. Parmi eux, le lecanemab (LEQEMBI®), une immunothérapie ciblant les protofibrilles amyloïdes, ayant obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe en novembre 2024. Le rôle du pharmacien d'officine est également mis en lumière, en tant qu'acteur clé pour optimiser les traitements, sensibiliser les patients et coordonner les soins, renforçant ainsi son importance dans la prise en charge de cette pathologie en constante évolution.

Mots-clés : maladie d'Alzheimer, nouveaux traitements, lecanemab, Study 201, Clarity AD, ARIA

Alzheimer's disease: a review of treatments from past to present, future perspectives, and the role of community pharmacists

Alzheimer's disease is a major public health issue, with a steadily increasing prevalence in France and worldwide. While current management relies on symptomatic medications, such as acetylcholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists, as well as non-drug interventions aimed at improving patients' quality of life, significant progress has been made in innovative treatments. Among these is lecanemab (LEQEMBI®), an immunotherapy targeting amyloid protofibrils, which received marketing authorization in Europe in november 2024. The role of community pharmacists is also highlighted, as they are key players in optimizing treatments, raising patient awareness, and coordinating care, further emphasizing their importance in managing this continuously evolving condition.

Keywords : Alzheimer's disease, new treatments, lecanemab, Study 201, Clarity AD, ARIA

