

LISTE DES ABREVIATIONS

A β :	Amyloïde Béta
Ach :	Acétylcholine
AChE :	Acétylcholinestérase
AChT :	Acétylcholine Transférase
AINS :	Anti- Inflammatoires Non Stéroïdiens
APP :	Apolipoproteine
ASC :	Aire Sous la Courbe
ATD :	Antidépresseurs
BACE :	Béta-site APP Cleaving Enzym
BDNF :	Brain Derived Neurotrophic Factor
CALHM1 :	Calcium Homeostasis Modulator
ChAT :	Choline Acétyl Transférase
CMax :	Concentration Maximale
DAPT :	3,5Difluorophénacétyl-L-Alanyl-5-Phénylglycine-T-Butylester
DCB :	Dégénérescence Cortico- Basale
DFT :	Démence Fronto-Temporale
DLC :	Démence à Corps de Lewis
DNF :	Dégénérescence Neurofibrillaire
EVA :	Etude du Vieillissement artériel
HAS :	Haute Autorité de Santé
IMAOB :	Inhibiteurs de la Mono-amine-oxydase B
LCR :	liquide Céphalorachidien
LTP :	Long Term Potentiation
MA :	Maladie d'Alzheimer
MMSE :	Mini Mental Statut Examination
NMDA :	N-méthyl –D-aspartate
NGF :	Nerve Growth Factor

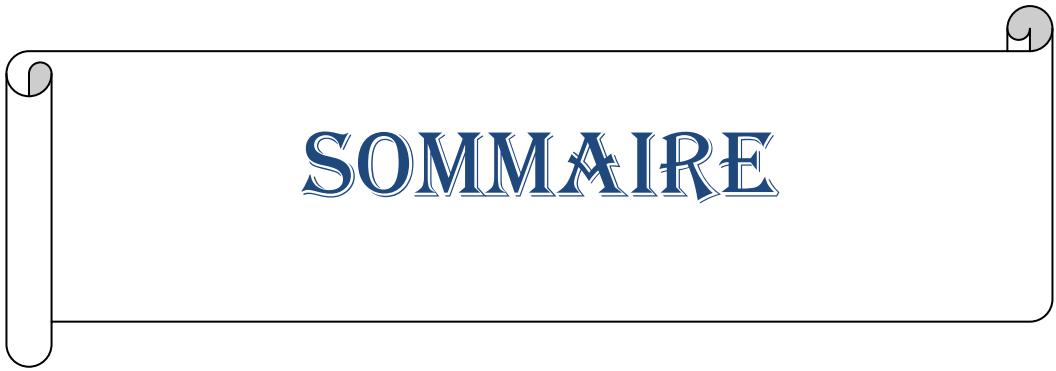
PHF :	Paired Helical Filament
PIB :	Pittsburg Compound-B
PSP :	Paralysis Supranuclear Progressive
RE :	Réticulum Endoplasmique
SIB :	Severe Impairment Battery
SLA :	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNC :	Système Nerveux Central
TAU :	tubule Associated Unit
TEMP :	Tomographie par Emission Monophotonique
TEP :	Tomographie par Emission de Positons

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Présence de plaques séniles entre les cellules nerveuses. En bas à droite, neurones d'un patient sain.....	6
Figure 2 : Disparition de cellules dans un cerveau malade d'Alzheimer (à droite).....	9
Figure 3 : Action des enzymes sur la protéine TAU, Formation de bêta amyloïde.....	13
Figure 4 : Evolution de la maladie d'Alzheimer/Année.....	18
Figure 5: Progression de la maladie au cours du temps.....	20
Figure 6 : Hypothèse du rôle de l'apolipoproteine E4 dans la formation de plaques séniles.....	27
Figure 7 : Les énantiomères du Donépézil /Source Wikipedia/15-04-2013.....	39
Figure 8 : Structure de la Galanthamine : C₁₇H₂₁NO₃.....	46
Figure 9 : Structure de la Rivastigmine	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les autres symptômes de la maladie d'Alzheimer.....	16
Tableau II : Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. Etude coopérative européenne (Taux pour 1 000 personnes – années).....	22
Tableau III : Prévision Du nombre de malades d'Alzheimer en France en 2020 et 2040 (Estimations réalisées sous l'hypothèse d'une prévalence constante de la démence).....	25



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS ET GENERALITES SUR LA MEMOIRE	4
I. DEFINITIONS ET GENERALITES.....	5
I.1 La présence de plaques séniles.....	5
I.2 La dégénérescence neurofibrillaire.....	6
II. LA MEMOIRE.....	7
II.1 Les différents types de mémoire.....	7
II.2 Les troubles de la mémoire.....	9
II.3 L'apraxie gestuelle.....	10
II.4 Les troubles du comportement.....	10
II.5 Rôle des différentes fonctions du système nerveux.....	10
III. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE.....	13
III.1 Les causes.....	13
III.2 Les symptômes [64].....	14
III.3 Evolution de la maladie	17
IV. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE.....	20
IV.1 La Prévalence.....	21
IV.2 Incidence.....	22
IV.3 Les Facteurs de risque.....	24
IV.4 La mortalité	30
IV.5 Coût économique et Social.....	30
IV.6 Les maladies annexes	31
V. DIAGNOSTIC	33
V.1 Le diagnostic clinique :	33
V.2 Le diagnostic para-clinique :	34
DEUXIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET PERSPECTIVES.....	37
I. LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE.....	38

1. Définition.....	67
2. ACTIVITE DES NEUROSTEROIDES CHEZ L'HOMME.....	69
2.1 Biosynthèse de neurostéroïdes dans le cerveau humain âgé	69
2.2 Concentrations cérébrales de neurostéroïdes et relations	70
C. LES STRATEGIES D'AVENIR	71
1. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES	71
1.1. La classification de SCHNEIDER et TARIOT.....	71
1.2. L'immunothérapie proprement dite	75
1.3. Les antiagrégants.....	76
1.4. Les inhibiteurs des sécrétases	76
1.5. La taurine	77
1.6. L'homéopathie dans la MA.....	77
2. LES STRATEGIES PREVENTIVES.....	79
2.1. L'utilisation des antioxydants.....	79
2.2. Le Ginkgo biloba.....	80
2.3. Les statines.....	80
2.4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	81
2.5. L'usage de la vitamine D.....	81
CONCLUSION.....	83
REFERENCES.....	88



INTRODUCTION

En raison du vieillissement de la population, le nombre de patients atteints de formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer est en continue augmentation, nécessitant le développement rapide de thérapeutiques nouvelles, d'autant plus efficaces que le diagnostic pourra être posé précocement.

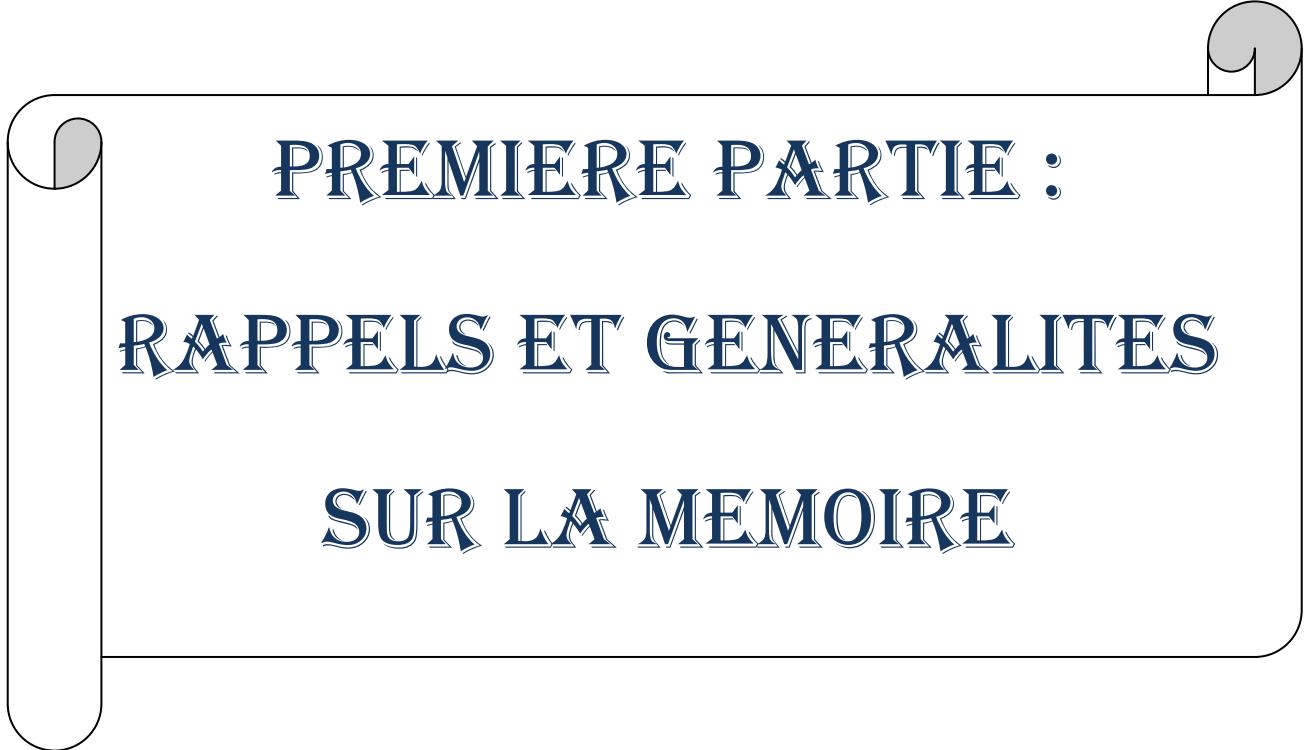
La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative du cerveau qui conduit à la démence. Décrite en 1906 par le neurologue allemand Alois ALZHEIMER, elle représente la majorité des cas de démences en France. Elle se caractérise par la mort des neurones, les cellules du cerveau. Cette mort cellulaire s'amplifie au fur et à mesure que la maladie s'aggrave et peut aboutir à une perte de certaines fonctions du système nerveux central comme la mémoire, le langage, la perception, le raisonnement et l'humeur. On note qu'en France **72 %** des personnes vivant en maison de retraite souffrent de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée. Environ 600 000 personnes en France souffrent de cette maladie et 850 000 d'une maladie apparentée. 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année [38].

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence chez les personnes âgées. Le vieillissement selon le dictionnaire LAROUSSE est une période de vie caractérisée par un ralentissement des fonctions de l'organisme ou tout simplement le fait d'être vieux. Selon le même dictionnaire la sénescence est un vieillissement naturel des tissus et de l'organisme, ou encore une baisse des activités et des performances propres à la période de vie qui suit la maturité. La maladie évolue de manière très silencieuse. Les troubles apparaissent progressivement sur des mois voire des années. Les troubles de la mémoire sont généralement les premiers signes de la maladie. Ce qui peut inquiéter l'entourage du malade, c'est qu'un parent ne se souvient plus d'un événement récent, comme ce qu'il a fait la veille [128].

Face à cette situation, il est impératif de trouver des solutions pour améliorer l'état de santé des malades en leur proposant des traitements adéquats qui pourront apporter des résultats satisfaisant dans les plus brefs délais.

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer s'impose vue l'augmentation du nombre de cas liée au vieillissement de la population mondiale.

Dans ce travail, on fera un rappel sur la mémoire et les autres formes de démence, ensuite on traitera la prise en charge actuelle de la maladie pour enfin parler des perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer.



PREMIERE PARTIE :

RAPPELS ET GENERALITES

SUR LA MEMOIRE

VI. DEFINITIONS ET GENERALITES

Alois ALZHEIMER avait le premier décrit les lésions cérébrales d'une maladie autopsiée en 1906. Deux caractéristiques se retrouvent dans le cerveau des malades : la présence de plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires [128].

I.1 La présence de plaques séniles

Les plaques séniles sont observées au microscope sur des coupes de cerveau de malades. Ce sont de petites sphères comprenant un dépôt dense entouré de prolongement de neurones dégénérés. Le centre de la plaque contient un enchevêtrement de fibrilles. Le principal constituant des plaques séniles est un peptide de (42-43 acides aminés) appelé peptide amyloïde. Le peptide amyloïde est un fragment issu d'une protéine précurseur appelée APP (Amyloïde Precursor Peptide). Il existe deux types de peptides amyloïdes : une forme longue 42-43 acides aminés et une plus courte 40 acides aminés. Les peptides amyloïdes sont présents normalement dans l'organisme et circulent dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sang. Chez les malades, les peptides de 42-43 acides aminés forment les plaques séniles en s'agrégant en feuillet. Lorsque des plaques séniles commencent à se former, elles favorisent le recrutement de nouveaux peptides amyloïdes longs pour former des enchevêtements d'où la multiplication rapide des plaques séniles [128].

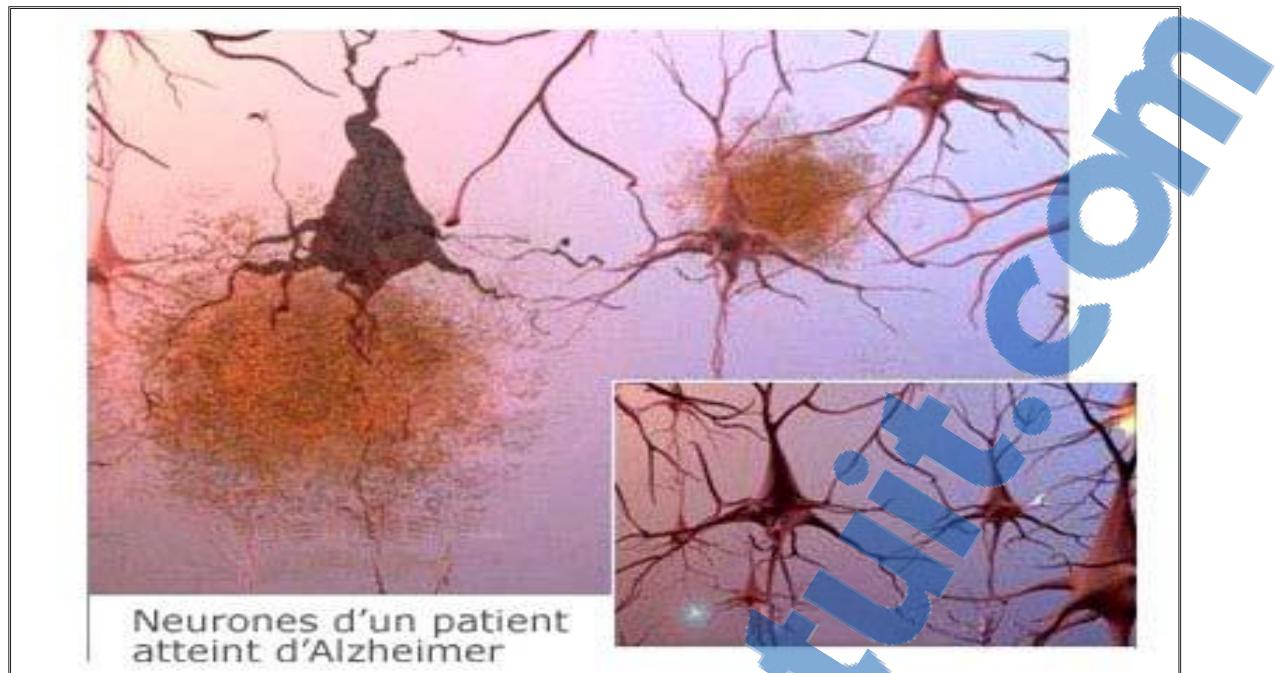


Figure 4 : Présence de plaques séniles entre les cellules nerveuses.

En bas à droite, neurones d'un patient sain.

I.2 La dégénérescence neurofibrillaire

Ce sont des accumulations intra-neuronales d'une protéine physiologique intervenant dans la polymérisation des neurotubules : la protéine Tau (Tubule associated unit). Au cours de la MA, il s'agit d'une protéine anormalement phosphorylée. Les amas sont décelés dans les neurones en dégénérescence et se présentent sous la forme de filaments pathologiques qui s'associent en paires de filaments hélicoïdaux (ou PHF : Paired Helical Filaments).

Les agrégats de protéines TAU peuvent être rencontrés dans d'autres maladies neurodégénératives regroupées sous le terme de tauopathies : démences fronto-temporales avec parkinsonisme liées au chromosome 17 (FTDP-17), dégénérescence cortico-basale (DCB), maladie de Pick, paralysie supra-nucléaire progressive (PSP).

VII. LA MEMOIRE

La mémoire est l'une des fonctions les plus importantes du cerveau. C'est la fonction qui permet de capter, de coder, de conserver et de distribuer les stimulations et les informations que nous percevons. La mémoire est la fonction cognitive dont l'atteinte précoce est la plus fréquente et la plus précise. Dans le cadre des démences, ce trouble s'installe de façon insidieuse, s'aggrave progressivement, pour associer à un manque du mot juste, une baisse de la fluence verbale et des troubles attentionnels. Enfin les désordres cognitifs se complètent avec l'installation d'un syndrome aphaso-apraxo-agnosique.

La mémoire n'est pas unitaire mais multi-systémique. En effet, en première analyse on peut distinguer la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme, la mémoire de travail et la mémoire à long terme [129].

II.1 Les différents types de mémoire

On distingue plusieurs types de mémoire :

- **La mémoire sensorielle** : C'est la mémoire issue des perceptions sensorielles. Elle est extrêmement brève. La mémoire sensorielle visuelle a une persistance comprise entre 300 et 500 millisecondes, celle auditive ne dure guère plus longtemps. La mémoire haptique (sensorielle tactique) semble jouer un rôle moins important. La combinaison de ces différentes informations permet l'identification [129].
- **La mémoire à court terme** : Elle représente aussi la mémoire immédiate sollicitée en permanence. Elle est définie par la faculté de retenir une information pendant un temps très court (quelques dizaines de secondes) et de pouvoir restituer pendant ce délai. Elle est explorée par l'empan mnésique endroit. La tâche consiste à restituer dans l'ordre inverse, une série

d'éléments qui vient d'être énoncée. En générale, nos facultés nous permettent de retenir entre 5 et 9 éléments [129].

- **La mémoire du travail :** c'est un système de stockage qui permet d'effectuer des traitements cognitifs complexes sur les éléments de stockage. L'empan mnésique envers explore cette mémoire, la tache consiste à restituer, dans l'ordre inverse, une série d'éléments qui vient d'être énoncée. Deux exemples illustrent la mémoire du travail. Le numéro de téléphone, que l'on relève sur l'annuaire et que l'on est capable de restituer par cœur, immédiatement sur le cadran téléphonique. Ce dernier acte présente le traitement cognitif. Le numéro n'est pas gardé plus longtemps en mémoire ensuite. D'ailleurs, si une interférence ou une distraction, survient entre la lecture du numéro et la restitution sur le cadran, le numéro est perdu. La traduction simultanée d'un interprète : il doit traduire et restituer la traduction, tout en retenant les informations qui lui parviennent dans le même temps en langue originelle [129].
- **La mémoire à long terme :** Elle peut être séparée entre mémoire implicite (ou procédurale) et mémoire explicite (ou déclarative). La mémoire implicite est la mémoire des processus inconscients, comme les capacités motrices [faire du vélo, nager...]. La mémoire explicite comprend quant à elle la mémoire épisodique [ou autobiographique] et la mémoire sémantique [culture générale]. La mémoire épisodique utilise des réseaux situés dans la partie médiane du cerveau. Ces réseaux constituent le «circuit de Palpez ». L'Hippocampe est le principal élément de ce circuit ; il est situé dans la partie interne de chaque lobe temporal. L'Acétylcholine et le Glutamate sont deux molécules essentielles au fonctionnement de l'hippocampe. La mémoire implicite est indépendante de ce réseau [128].

II.2 Les troubles de la mémoire

L'évaluation de la mémoire est fondamentale dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Pour tester la mémoire de travail des patients, on leur demande de retenir une succession de 5 chiffres et de les réciter dans un sens, puis dans l'autre. La plupart du temps, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer échouent : la mémoire à court terme est affectée. Les malades d'Alzheimer conservent la mémoire implicite, mais leur mémoire explicite est touchée. La mémoire épisodique fait défaut, d'où une désorientation dans le temps et dans l'espace. Par exemple, le malade se perd dans son quartier ou oublie une date importante. La mémoire sémantique est elle aussi touchée. Le malade cherche ses mots, prend un mot pour un autre ou utilise fréquemment les mots «truc» et «machin». Les mots abstraits disparaissent souvent en premier [63].

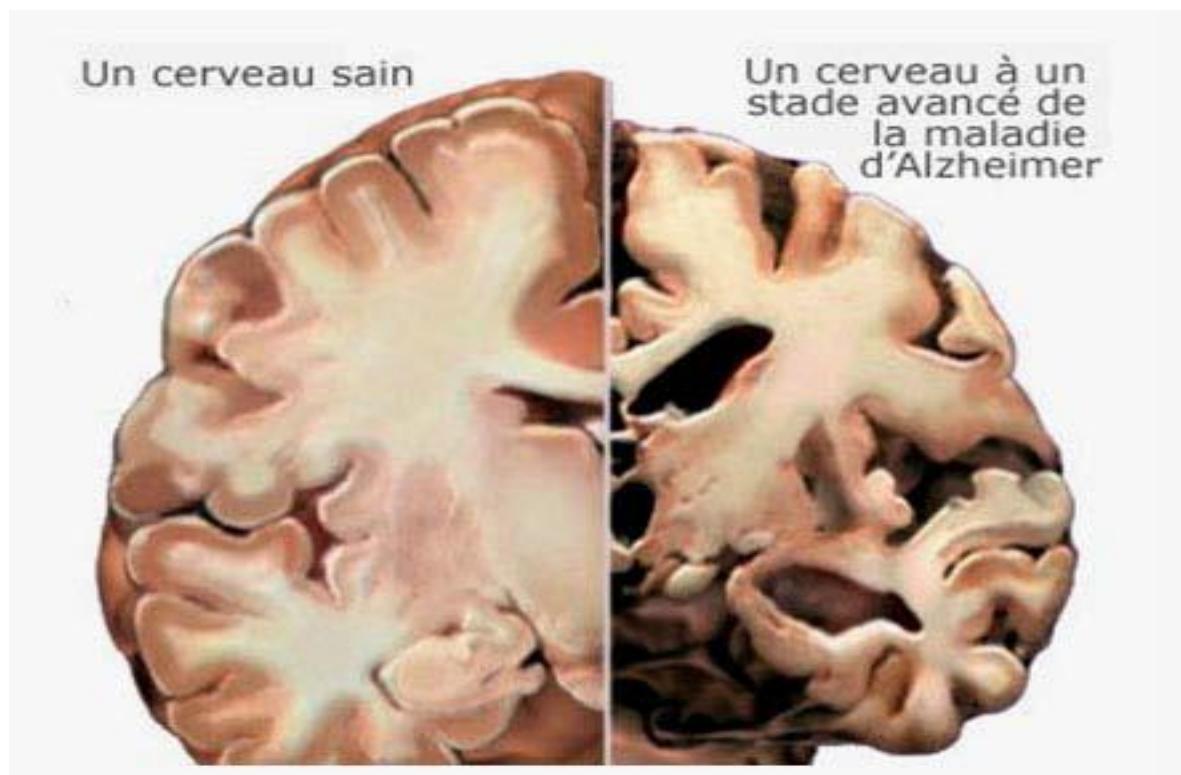


Figure 5 : Disparition de cellules dans un cerveau malade d'Alzheimer (à droite).

II.3 L'apraxie gestuelle

Certains gestes du quotidien sont perturbés chez les malades d’Alzheimer. Le patient n’arrive pas à se servir d’un nouvel ustensile ménager. A la longue l’utilisation des objets de tous les jours (téléphone, brosse à dent, couverts...) devient de plus en plus difficile, d’où une incapacité à se nourrir ou s’habiller seul [63].

II.4 Les troubles du comportement

Les troubles du comportement peuvent être une conséquence des troubles cognitifs. Le malade présente des signes d’agitation voire d’agressivité. Il se dispute avec ses proches ou répète inlassablement les mêmes gestes. Certains malades sont obsédés par le vol et accusent de leur voler des objets, alors qu’en fait ils sont simplement oublié où ils avaient rangé leurs affaires. Des comportements de «dés inhibition» peuvent apparaître. Par exemple, la personne se déshabille en public. Ceci serait dû à une lésion du cerveau dans la zone frontale, une région du cerveau qui permet à chacun de déterminer ce qui relève de l’intime ou non. Enfin, des hallucinations visuelles et auditives interviennent tardivement dans l’évolution de la maladie. Elles seraient provoquées par des lésions cérébrales dans les aires associatives visuelles et auditives. Elles peuvent aussi être la conséquence de la prise de certains médicaments [128].

II.5 Rôle des différentes fonctions du système nerveux

- **Rôle du système cholinergique :** C'est le premier système de neurotransmission dont l'atteinte a été prouvée dans la maladie d’Alzheimer. La dégénérescence du noyau basal de Meynert conduit à la fois à une baisse des concentrations de l’acétylcholine (Ach), de la Choline Acétyl Transférase (ChAT), enzyme de synthèse de l’acétylcholine et de l’acétylcholinestérase (AChE), enzyme de dégradation de l’acétylcholine. La diminution du taux

d'acétylcholine dans le liquide céphalorachidien LCR est corrélée au degré de la démence. Des baisses de la concentration de la ChAT ont été retrouvées dans les amygdales et le néocortex. Les produits destinés au traitement de la MA et les mieux étudiés visent à renforcer la neurotransmission cholinergique du système nerveux central. Un large faisceau d'arguments biologiques et pharmacologiques renforce une implication directe du système cholinergique dans les troubles de la mémoire liés soit à la MA soit à l'âge. Cette hypothèse cholinergique du dysfonctionnement mnésique lié à l'âge a conduit à évaluer en clinique 3 types de cholinomimétiques : les précurseurs de l'acétylcholine, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les agonistes des récepteurs cholinergiques [128].

- **Rôle des systèmes noradrénnergique, adrénnergique, dopaminergique et sérotoninergique** : D'autres neurotransmetteurs impliqués dans l'apprentissage et la mémoire sont également perturbés dans la MA : la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine et la sérotonine [128]. Les concentrations d'adrénaline et de noradrénaline diminuent dans plusieurs régions sous corticales. Cette diminution est corrélée à des pertes neuronales au sein du locus coeruleus et a été associée à des états dépressifs. La dopamine voit sa concentration diminuée dans tout le néocortex et dans les régions sous corticales innervées par le système mésocortico-limbique. Une corrélation a été trouvée entre la perte de neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé et la dépression chez les patients. Les taux de sérotonine seraient plus faibles chez les patients agités ou ayant des signes de psychose. Ces observations font de la dépression et des maladies psychiatriques, des facteurs de risque de démence.
- **Rôle du glutamate** : Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du système nerveux central. C'est le neuromédiateur le plus abondant dans le

système nerveux des mammifères. Il est impliqué dans la cognition, la mémoire, la motricité et dans la plasticité cérébrale. L'un des sous types de récepteurs au glutamate, le récepteur au N-Méthyl-D- Aspartate (NMDA) joue un rôle clé dans la potentialisation à long terme, modèle élémentaire de la mémoire cellulaire [19].

- **Rôle du cholestérol :** Des études récentes montrent une interaction possible entre les taux plasmatiques du cholestérol et la prévalence de la MA [53]. Ces observations montrent que quand la concentration plasmatique du cholestérol augmente, il y'a une augmentation du taux de cholestérol dans le cerveau, une augmentation d'apolipoprotéine E avec comme corollaire une augmentation de la formation de plaques névritiques. La mise en évidence de ces dernières dans le cortex cérébral confirme le diagnostic de la démence [53]. Deux processus dégénératifs caractérisent la MA : l'amyloïdogénése et la dégénérescence neurofibrillaires (DNF) [59, 111].
- **L'amyloïdogénése :** Des mutations pathologiques surviennent sur les gènes APP (qui codent pour la synthèse de la protéine précurseur du peptide béta amyloïde APP) au niveau du chromosome 21, sur le gène Présénile au niveau du chromosome 14 et sur le gène PS2 au niveau du chromosome 1. Ces mutations provoquent un catabolisme aberrant conduisant à la surproduction du peptide amyloïde béta (A béta). C'est un peptide de 40 à 42 acides aminés.

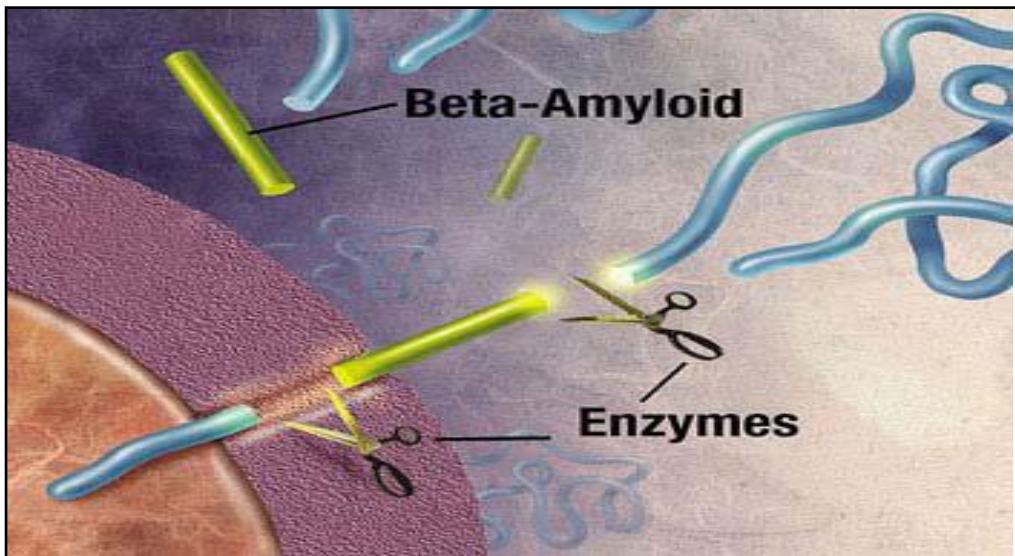


Figure 6 : Action des enzymes sur la protéine TAU, Formation de bêta amyloïde

Les enzymes agissent sur la protéine amyloïde de précurseur et le coupent en fragments de protéine, dont l'un qui s'appelle bêta-amyloïde est crucial dans la formation des plaques séniles en Alzheimer.

VIII. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE.

III.1 Les causes

Les causes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas connues. Dans l'immense majorité des cas, la maladie apparaît en raison d'une combinaison de facteurs de risque. Le vieillissement est le principal facteur. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète, etc.) semblent également contribuer à son développement. Il est aussi possible que des infections ou l'exposition à des produits toxiques jouent un rôle dans certains cas mais aucune preuve formelle n'a été obtenue.

Les facteurs génétiques jouent également un rôle important dans l'apparition de la maladie. Ainsi, certains gènes peuvent augmenter le risque d'être atteint, bien qu'ils ne soient pas directement la cause de la maladie. En effet, les chercheurs ont découvert qu'environ 60 % des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

sont porteuses du **gène Apolipoprotéine E4** ou ApoE4. Un autre gène, le **SORL1**, semble également être souvent impliqué. Cependant, plusieurs individus sont porteurs de ces gènes et n'auront jamais la maladie et, inversement, certaines personnes sans ces gènes peuvent développer la maladie.

Il existe aussi des **formes héréditaires** de la maladie mais qui comptent pour moins de 5 % des cas. Seulement 800 familles ont été répertoriées dans le monde. Les enfants ayant un parent atteint de la maladie d'Alzheimer dans sa forme héréditaire ont 1 risque sur 2 d'avoir eux-mêmes la maladie. Les symptômes de la forme familiale apparaissent de façon précoce, parfois avant 40 ans. Toutefois, même si plusieurs membres d'une même famille sont touchés par cette maladie, cela ne signifie pas forcément qu'il s'agit de la forme héréditaire [130].

III.2 Les symptômes [64]

- **Les pertes de mémoire :** Elles nuisent les activités quotidiennes de la personne. Le plus commun et souvent le premier des symptômes est la perte de mémoire. Bien que la perte de mémoire puisse être légère au début, elle est plus importante que les petits oubliers habituels. Une personne aux prises avec la maladie d'Alzheimer oubliera fréquemment, particulièrement des événements qui se sont produits récemment.
- **Les difficultés à accomplir les tâches familiaires :** La personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut avoir des difficultés à accomplir des tâches familiaires qu'elle a exécutées toute sa vie, comme préparer un repas. Elle peut avoir de la difficulté à utiliser des appareils ménagers.
- **Problèmes de langage :** Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut oublier des mots faciles ou les substituer par des mots qui rendront ses phrases difficiles à comprendre. Il arrive également que la personne utilise un

mot incorrect de même consonance que le mot correct (lion à la place de violon).

- **Désorientation dans l'espace et dans et dans le temps** : il peut arriver qu'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer se perds dans sa propre rue, ne sachant plus comment elle s'est rendu là et comment rentrer chez elle. Elle pourra errer pendant plusieurs heures dans son quartier. Il est également possible qu'elle ait des difficultés à nommer la date du jour.
- **Jugement affaibli** : Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer pourrait avoir un jugement amoindri et, par exemple, ne pas reconnaître un problème de santé qui nécessite d'être traité ou porter des vêtements chauds en pleine canicule.
- **Difficulté à exécuter des tâches abstraites** : Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut avoir d'énormes difficultés à effectuer des tâches abstraites, par exemple, comprendre les chiffres indiqués dans son carnet de chèques ou sur un formulaire d'impôt, planifier un voyage en métro nécessitant une ou plusieurs correspondances.
- **Objets égarés** : Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer pourrait ranger des objets dans des endroits inappropriés (un fer à repasser dans le congélateur ou une montre dans le sucrier).
- **Changement d'humeur et de comportement** : Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut changer d'humeur très rapidement, par exemple, elle pourrait passer du calme aux pleurs et à la colère sans raison apparente.
- **Changement de personnalité** : La personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut devenir confuse, renfermée et méfiante. Au nombre de changements possible, on compte aussi l'apathie, la peur et des comportements qui lui sont inhabituels.

- **Manque d'enthousiasme** : Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut devenir très passive et pourra avoir besoin d'encouragement pour prendre part aux activités.
- **Autres symptômes** : Voici quelques signes de troubles comportementaux et psychologiques pouvant également être observés présentés sous forme de tableau :

Tableau I : Les autres symptômes de la maladie d'Alzheimer

Comportement asocial Par exemple: le sujet est apathique, reste assis sans rien faire, reste indifférent, a peu d'intérêt envers les autres, coupe tout contact avec ses amis, abandonne ses activités de loisirs.	Apparition d'une familiarité excessive
Tristesse	Comportements bruyants
Instabilité émotionnelle	Euphorie, énergie sans limite
Irascibilité voire agressivité verbale et physique	Épisodes de dépression et d'anxiété (le sujet prend conscience de ses troubles cognitifs)
Dés-inhibition sociale	Insomnie
Suspicion	Paranoïa
Comportements craintifs	Hallucinations visuelles, auditives (rares)

III.3 Evolution de la maladie

La maladie d'Alzheimer passe par différentes phases, qui en huit ou douze ans aboutiront au décès du patient. Si l'évolution et la durée varient d'un individu à l'autre, on constate que les cas précoce ont tendance à évoluer plus rapidement. Les différents stades de la maladie d'Alzheimer sont :

- **Stade léger :** Il est caractérisé par des troubles mnésiques et comportementaux, la phase légère est la première phase de la maladie d'Alzheimer. Elle s'étend sur une période de deux à quatre ans. Des troubles de la mémoire récente ou épisodique sont visibles (la mémoire épisodique concerne les éléments récents comme les dernières vacances par exemple. Au contraire la mémoire sémantique regroupe les connaissances générales comme le fait que la terre est ronde). Ces troubles mnésiques sont suffisamment importants pour interférer sur le quotidien du patient. Il peut avoir des problèmes dans la gestion de son budget ou dans sa capacité à utiliser des transports. Des troubles du langage et de l'attention sont également des symptômes d'un début d'Alzheimer. La personne peut oublier certains mots ou avoir des difficultés légères à s'exprimer. Les symptômes de la phase légère peuvent parfois être confondus à une dépression. Conscient de ses difficultés, le patient perd souvent intérêt pour des taches habituelles : jardinage, bricolage, courses ou encore visites des proches.

Evolution de la maladie d'Alzheimer (D'après Feldman et Gracon, 1996)

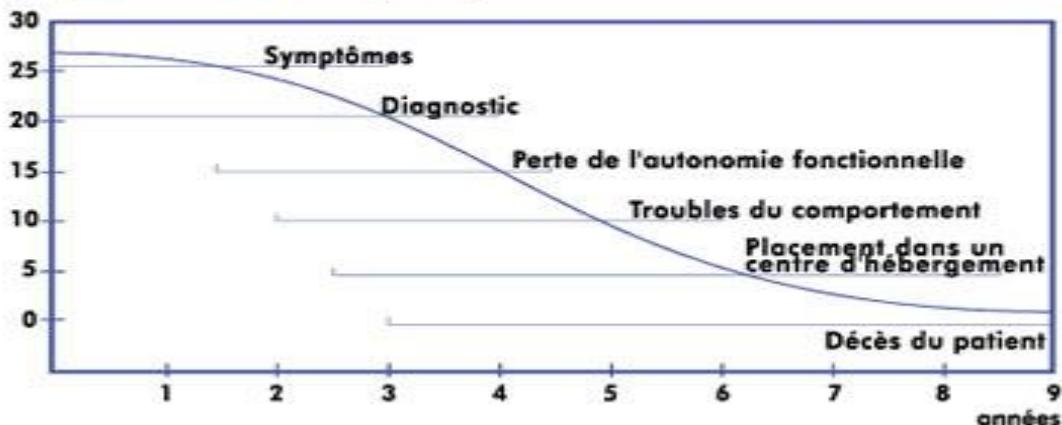


Figure 4 : Evolution de la maladie d'Alzheimer/Année

- **Stade modéré** : Evoluant sur une période de deux à six ans, la phase modérée présente les symptômes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. La perte d'autonomie est significative et les troubles mnésiques et comportementaux s'aggravent. Contrairement au stade précédent, le patient nie ou sous-estime ses difficultés. Il perd ses repères spatiaux et temporels. La présence d'un tiers devient vite indispensable pour gérer le quotidien. En effet, le patient ne reconnaît plus les objets usuels. Par conséquent, son environnement peut être une source d'accidents. En termes de communication, le langage se détériore peu à peu. Le malade ne s'exprime plus de façon spontanée et son discours devient incohérent. Au-delà des troubles mnésiques et comportementaux, on peut observer des modifications de la personnalité, une agressivité, une perte d'intérêt ou encore des troubles de l'alimentation et du sommeil. Le patient commence également à avoir des difficultés à reconnaître ses proches.
- **Stade sévère** : La phase sévère évolue sur deux à quatre ans. Elle est caractérisée par une très grave atteinte de la mémoire. Le phénomène de mémorisation est totalement altéré. En plus des souvenirs récents, le patient

oublie également les évènements survenus tout au long de sa vie. Le langage oral et écrit est dégradé de façon majeure, jusqu'au mutisme. La compréhension est quant à elle définitivement altérée. Les troubles physiques sont eux aussi très importants. Le patient a beaucoup de difficultés à se déplacer et tombe fréquemment. A ce stade, le maintien à domicile devient très compliqué pour l'entourage. Le placement en institution est alors quasiment obligatoire dans les pays qui en sont dotés.

- **Stade terminal :** La phase terminale dure en moyenne deux années. Le patient perd alors toute autonomie. Il ne peut plus communiquer ni se déplacer. L'évolution conduit irrémédiablement le malade vers un état grabataire. Grande fatigue, perte de poids et infections bronchiques entraînent le décès du patient huit à douze ans après le diagnostic de la maladie [61]. A ce stade, chez le patient, on peut également observer des raideurs et des contractions courtes et involontaires des muscles (myoclonies). Après une perte totale de toute autonomie, le malade reste confiné dans son lit ou son fauteuil. Totalement dépendant de son entourage pour les gestes du quotidien, le malade peut souffrir de malnutrition, parfois par refus de s'alimenter ce qui explique la perte de poids. Des complications de la maladie peuvent apparaître, comme des crises d'épilepsie, des fractures dues à des chutes ou des complications causées par l'immobilisation du malade (escarres ou maladie veineuse thromboembolique) [128].

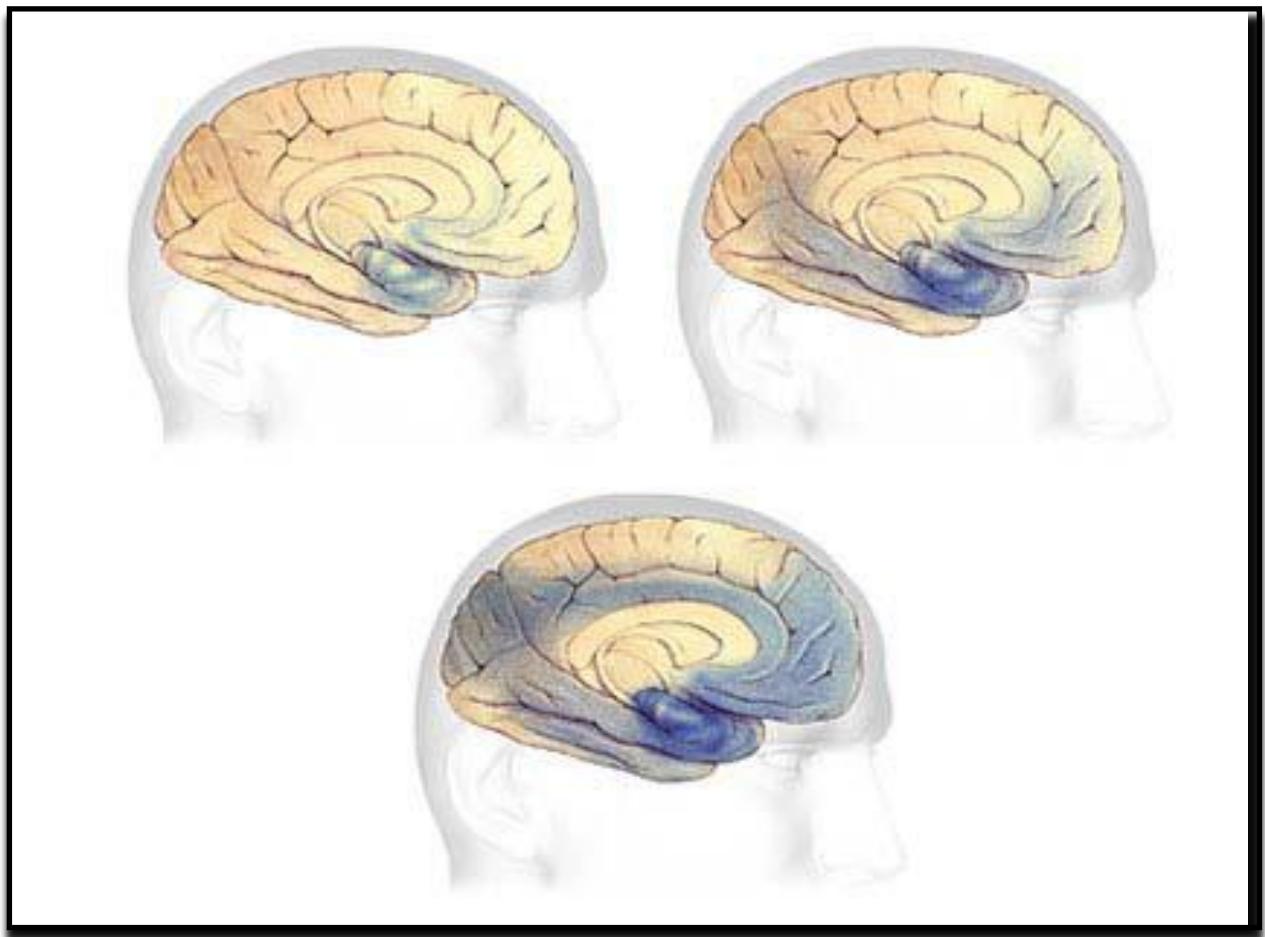


Figure 5: Progression de la maladie au cours du temps

IX. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE

Cent ans après sa description par Alois Alzheimer, la prévalence de la maladie qui porte son nom apparaît en constante augmentation. Parallèlement l'accroissement régulier du nombre de personnes âgées en France pose le problème de la prise en charge de ce nombre croissant de personnes atteintes dans cette population. Il importe alors de connaître la façon la plus précise possible, le nombre de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, les personnes à risque ainsi que de pouvoir disposer de tendances évolutives afin d'évaluer l'importance de l'effort à faire pour la société en termes de prise en charges des patients. Cette connaissance passe par des études épidémiologiques qui nous permettent de

préciser la prévalence, l'incidence et les facteurs de risque de la maladie. La source essentielle des données épidémiologiques françaises sur la maladie d'Alzheimer vient de l'étude PAQUID réalisée en Aquitaine en France [77].

IV.1 La Prévalence

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences du sujet âgé (environ 70 % des cas), les deux autres causes principales étant les démences vasculaires et mixtes. Etroitement liée au vieillissement de la population et à l'allongement de la durée moyenne de vie, cette affection qui touche un peu plus les femmes devrait continuer de progresser dans les prochaines années. D'ores et déjà, après 85 ans, une femme sur 4 et un homme sur 5 sont touchés. Des chiffres qui font de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentées, un enjeu majeur de santé publique.

En France en 2010 le nombre de cas de démence est, évalué entre 750 000 et 850 000 cas selon plus de 1,2% de la population totale. D'ici 2050 ce chiffre devrait être multiplié par 2,4 soit plus de 1 800 000 cas, représentant près de 3% de la population. Au niveau mondial, le nombre de cas de démence a déjà dépassé 24 millions, et près de 4.6 millions de nouveaux cas sont comptabilisés chaque année, correspondant à un nouveau cas tous les 7 secondes soit plus de 80 millions de cas en 2040. Environ 60% des cas vivent dans les pays développés mais le nombre de cas va aussi augmenter très fortement en Chine, Inde et autres pays d'Asie et du Pacifique ouest. Mais attention, toutes ces estimations sont assez imprécises car moins d'un cas de démence sur deux est diagnostiqué et pris en charge. Certaines formes surviennent avant l'âge de 60 ans. Il s'agit de formes rares héréditaires pour lesquelles certains gènes ont pu être identifiés. En France, ces formes précoces concernent 32 000 cas avant 60 ans et 1 000 cas avant 50 ans [32].

IV.2 Incidence

L'incidence de la démence est de 19,4 pour 1 000 personnes-années ; elle augmente avec l'âge [77]. L'incidence de la maladie d'Alzheimer passe de 1,2 à 53,5/ 1 000 personnes-années entre 65 et 69 ans et après 90 ans (voire tableau).

Tableau II : Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. Etude coopérative européenne (Taux pour 1 000 personnes – années)

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

Des méthodes d'analyse de données avec modélisation prenant en compte un certain nombre de problèmes méthodologiques permettent à partir des chiffres d'incidence de l'étude PAQUID et des données de l'INSEE 2004 d'estimer le nombre de nouveaux cas par an en France à 225 000 [27]. Les prévisions pour les décennies à venir sont très pessimistes.

L'incidence de la démence varie selon l'âge. Pour Bachman [10]. Le taux d'incidence est multiplié par 10 entre 65-69 ans et 85-89 ans soit respectivement : 7/1 000 sujets par an et 72,8/1 000 sujets par an. Les chiffres donnés par l'étude Paquid en 1994, sont proches, avec une incidence estimée à 74/1 000 personnes-années après 90 ans. Pour les 85 ans et plus, les données d'incidence s'inscrivent entre deux extrêmes : 60/1 000 et 116/1 000 soit du simple au double.

En ce qui concerne les différentes formes étiologiques, une étude d'incidence annuelle a été menée aux Etats Unis par Hebert [55] avec une estimation de celle-ci pour les décennies à venir. Si le nombre estimé de cas incidents (en milliers) par an est de 150 (IC95% : 32-267) chez les plus de 85 ans en 1995, ce nombre passera à 598 (IC95% : 8-1 188) en 2050. Le point de flexion de la courbe de progression de cette incidence se produira autour des années 2030 lorsque les « baby boomers » (personnes nées entre 1946 et 1964) auront dépassé l'âge de 65 ans. Comparativement aux âges inférieurs (75-84 ans et 65-74 ans), c'est chez les plus de 85 ans que l'augmentation sera la plus nette.

Si la plupart des études avec peu de sujets âgés de 85 ans rapportent peu de lien entre le genre et l'incidence de la maladie d'Alzheimer celles qui incluent un nombre substantiel de sujets âgés de plus de 90 ans montrent une interaction significative entre le genre et l'âge : au delà de 85 ans l'incidence de la maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les femmes que les hommes. Par contre le risque de développer une démence vasculaire à l'âge de 95 ans est similaire dans les deux sexes. Anderson [7] montre que chez les femmes, l'incidence de toutes les formes de démence augmente 2,9/1 000 personnes-années dans le groupe 65-69 ans à 100,9 chez les plus de 90 ans. Il y'a un doublement de l'incidence entre 85 et 90 ans. Chez les hommes, l'incidence passe respectivement de 2,01/1 000 à 53,81/1 000 avec une moindre augmentation au delà de 85 ans.

Au contraire, Jorm [69] montre dans une méta-analyse de 23 études publiées, que l'incidence de la démence augmente de façon exponentielle jusqu'à l'âge de 90 ans et qu'il n'existe aucune différence significative selon le sexe. Par contre il note une incidence plus importante de démence vasculaire chez les hommes plutôt jeunes et davantage de maladie d'Alzheimer chez les femmes plus âgées.

Dans l'étude Paquid, Letenneur [77], quant à lui retrouve une différence d'incidence de la démence en fonction de l'âge chez les femmes et les hommes. L'incidence de la maladie d'Alzheimer était plus élevée chez les hommes que chez les femmes avant 80 ans, mais plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans. Il considère que le sexe féminin est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

IV.3 Les Facteurs de risque

Depuis les deux dernières décennies, la multiplication des travaux épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer menés sur de larges cohortes permet de disposer de données sur la fréquence et d'une vision plus globale des facteurs de risque qui augmentent la probabilité de survenue de la maladie. Toutefois, l'identification précise des facteurs qui vont, potentialiser ou ralentir le processus pathologique de la maladie est encore incomplète. Une des difficultés majeures provient de la définition (syndromique) de la maladie et de son diagnostic. Par ailleurs, il est particulièrement difficile de déterminer la chronologie des relations exposition-maladie. Tant pour les facteurs de risques vasculaires que pour les facteurs de risques liés au mode de vie comme les habitudes alimentaires et les activités physiques, sociales..., il est difficile de déterminer à quelle(s) période(s) de la vie une modification des facteurs de risques pourrait retarder l'apparition de la maladie. Le suivi de plus en plus long des cohortes, la meilleure compréhension du rôle des potentiels facteurs de risques connus à ce jour et de leurs interactions constituent une priorité de

recherche pour un jour pouvoir prévenir efficacement la maladie d'Alzheimer [62].

- **L'âge :** Plus l'âge augmente, plus le risque de développer la maladie d'Alzheimer est grand. La maladie touche 5% des personnes âgées de plus 65 ans et 25% des plus de 80 ans. Seulement 10% des malades d'Alzheimer ont moins de 65 ans. Très rarement, la maladie peut se déclarer dès 30- 40 ans, on parle alors de « malades jeunes ». Une étude réalisée aux Etats Unis, à Rochester, a montré que le nombre de nouveaux cas apparus par an pour 100 000 personnes est de 4 pour la tranche 30-59 ans, 95 pour les 60-69 ans, 530 pour les 70-79 ans et 1430 pour les plus de 80 ans. Comme l'espérance de vie des pays développés continue d'augmenter le nombre de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer risque de fortement augmenter dans les années à venir [128].

Tableau III : Prévision Du nombre de malades d'Alzheimer en France en 2020 et 2040 (Estimations réalisées sous l'hypothèse d'une prévalence constante de la démence).

Age (en années)	2020	2040
65-69	37 489	38 656
70-74	85 823	95 128
75-79	139 663	230 655
80-84	265 151	444 575
85-89	356 114	613 175
90-94	391 907	734 429
95 et plus	1 276 147	2 156 618

- **Le sexe :** Le sexe féminin est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer selon (Letenneur). Selon des chercheurs il existe une étroite liaison entre le sexe et le genre. En effet il existe une interaction significative entre le genre et l'âge : au delà de 85 ans l'incidence de la maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les femmes que les hommes. Par contre le risque de développer une démence vasculaire à l'âge de 95 ans est similaire dans les deux sexes [77].
- **Les facteurs génétiques :** Les gènes responsables des formes précoces de la maladie : Dans certaines familles ou des formes précoces d'Alzheimer sont observées, on trouve des mutations du gène APP qui code pour le précurseur du peptide amyloïde. Des mutations des présénilines ont aussi été observées dans des formes familiales de la maladie d'Alzheimer. Les présénilines interviennent dans la maturation de l'APP. Les présénilines mutantes conduisent à une surproduction du peptide amyloïde sous sa forme longue. L'ensemble de ces mutations représente moins de 1% des cas. Alors que les gènes APP et des présénilines conduisent directement à une surproduction du peptide amyloïde, le gène de l'apolipoprotéine E conduit simplement à un facteur de risque d'apparition de la maladie plus important. Trois versions (ou allèles) de ce gène existent : e2, e3 et e4. Alors que dans la population, on trouve 80% de la variante e3, 15% d'e2, l'allèle e4 est surreprésenté chez les malades d'Alzheimer (40%). Pour une personne portant un allèle e4, le risque de développer la maladie d'Alzheimer est multiplié par 15. L'apolipoprotéine E est impliquée dans le transport sanguin du cholestérol, Elle pourrait jouer le rôle d'un « chaperon » moléculaire qui favoriserait l'agrégation des peptides amyloïdes. L'allèle APO e4 est aussi un facteur de prédisposition pour les maladies cardiovasculaires (infarctus, accident vasculaire cérébral).

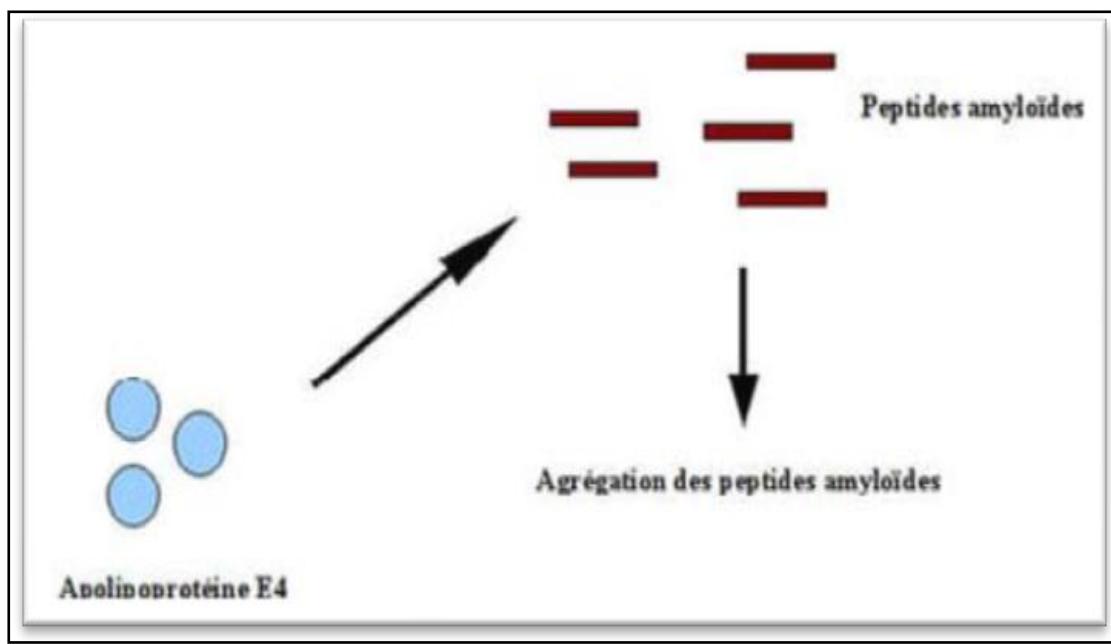


Figure 6 : Hypothèse du rôle de l’apolipoprotéine E4 dans la formation de plaques séniles.

Des études sont en cours pour trouver tous les gènes de prédisposition à l’Alzheimer. En juin 2008, des travaux publiés dans la revue Cell ont montré que le gène CALHM1 (calcium homeostasis modulator 1) constitue un autre facteur de risque pour la maladie d’Alzheimer. CALHM1 est une protéine impliquée dans le transport du calcium dans la cellule [63].

- **Le vieillissement cognitif :** La maladie d’Alzheimer est en fait une pathologie multifactorielle faisant intervenir de multiples facteurs combinés entre eux. Parmi ces facteurs on note le vieillissement cognitif. Le vieillissement cognitif est un facteur hétérogène. Les facteurs de risque du vieillissement cognitif interviennent tout au long du parcours de la vie. Des travaux basés sur une épidémiologie du parcours de vie (life course epidemiology) montrent l’existence de périodes critiques d’exposition, d’effets variables selon la période considérée de la vie ou d’effets cumulés des différents facteurs de risque [51].

- **Le niveau intellectuel** : Un faible niveau d'études a souvent été associé à un risque augmenté de développer une démence dans les études de cohorte [44 et 113]. Cette observation a fait naître l'hypothèse de la réserve cérébrale (ou réserve cognitive) selon laquelle l'entraînement intellectuel, dont le niveau d'études est un indicateur, contribuerait au développement du réseau neuronal via une densification de l'arborescence synaptique et dendritique et une meilleure vascularisation du cerveau. La sollicitation intellectuelle maintiendrait ensuite ce réseau en meilleur état de fonctionnement selon le principe du « use it or lose it ». Outre le niveau de connaissances acquis au cours de la jeunesse, la stimulation intellectuelle (pratique fréquente d'activités intellectuelles telles que la lecture et des jeux de lettres et de chiffres) chez les sujets adultes [124] ou chez des sujets plus âgés [5] est apparue associée à un moindre risque de démence. Plus généralement, une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux Etats-Unis trouve un effet globalement favorable (c'est-à-dire associé à une diminution du risque de démence) de la richesse des activités, que ces activités soient intellectuelles, sociales ou physiques [47]. Des études longitudinales récentes réalisées en population générale ont rapporté une association entre la pratique régulière et/ou soutenue d'une activité physique et un moindre risque de déclin cognitif ou de démence [1, 96].
- **Statut matrimonial** : On peut rapprocher les associations retrouvées entre le risque de démence et le statut matrimonial ou l'importance du réseau social. Les sujets célibataires ou vivants seuls doublent leur risque de développer une démence par rapport à ceux vivant en couple, de même qu'un faible réseau social accroît ce risque.
- **Mode de vie et milieu social** : Parmi les facteurs environnementaux, la nutrition [49] et les apports alimentaires plus particulièrement suscitent

depuis ces dernières années un intérêt croissant, sans doute parce qu'il s'agit d'une « exposition quotidienne », déterminante dans la survenue des pathologies telles que l'hypertension la dyslipidémie ou le diabète, et les maladies cardio-vasculaires qui comme nous l'avons vu sont étroitement associées au risque de survenue de la MA. Plusieurs études de cohorte telles que l'étude PAQUID ou l'Etude du Vieillissement Artériel (EVA) en France ont montré une relation entre l'apport en antioxydants et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif et sont en faveur d'un rôle protecteur des antioxydants vis-à-vis du vieillissement cérébral. Dans l'étude EVA utilisant des dosages d'acides gras dans les membranes des globules rouges, le risque de déclin des fonctions cognitives diminue chez les sujets ayant les taux les plus hauts d'AGPI oméga 3 [57]. Un effet protecteur de la consommation de poisson, aliment riche en d'AGPI oméga 3, sur le risque de démence a été décrit chez des sujets âgés de l'étude PAQUID [11] et plus récemment de l'Etude des 3 Cités (E3C) [12]. Des interactions entre l'apport nutritionnel en lipides et les caractéristiques génétiques (notamment les gènes impliqués dans le métabolisme et le transport lipidique) interviennent probablement, rendant complexe l'observation des associations entre acides gras et risque cognitif. L'association entre les nutriments impliqués dans le cycle de l'homocystéine (vitamines B6, B12 et folates) et le risque de démence ou de déficit cognitif a aussi été exploré dans le cadre d'études longitudinales et d'essais d'intervention avec des résultats discordants.

L'épidémiologie nutritionnelle de la maladie d'Alzheimer fait face à de nombreuses difficultés.

- Même si des études ont mis en évidence des relations protectrices entre certains nutriments et la survenue de la maladie, les individus ne consomment pas des nutriments ou des aliments isolés mais bien des repas entiers ou les nutriments ingérés interagissent de manière complexe.

- Ces repas sont également conditionnés par des habitudes alimentaires qui sont étroitement liées au milieu socioculturel des sujets, à leur mode de vie (activité sportive régulière, consommation de tabac...) mais également à la présence de maladies chroniques.
- Il semble également que les mêmes apports alimentaires n'aient pas le même effet sur le processus cognitif selon le patrimoine génétique des individus. Cette liste non exhaustive explique souvent les résultats discordants entre les études épidémiologiques (études de cohorte et essais randomisés) portant sur les relations entre l'alimentation et la MA [62].

IV.4 La mortalité

Aguerro Torres et al. [4] ont trouvé dans leur étude une mortalité de 2,4% par an. Après analyse des facteurs sociodémographiques et des facteurs de comorbidité, 18% des décès étaient attribués à la démence avec un risque de décès 2 fois plus grand chez les déments que chez les sujets normaux [134]. Les taux de mortalité étaient de 2% pour la MA, et pour les démences vasculaires [45].

IV.5 Coût économique et Social

La démence a un impact considérable sur le système de santé, l'économie mais aussi sur le système social.

Elle représente un défi important pour la société en raison de conséquences majeures en termes de dépendance et de coût.

La démence entraîne une dépendance fonctionnelle [3], une augmentation de l'utilisation des services de santé [40] de l'institutionnalisation [4] et des soins à domicile [36].

Le coût économique est énorme et estimé à 3,9 milliards de dollars au Canada [83]

IV.6 Les maladies annexes

Pendant longtemps la maladie d'Alzheimer a été considérée comme étant l'éthologie quasi exclusive des démences du sujet âgé. Les recherches menées durant ces dernières années ont permis d'identifier et de caractériser d'autres pathologies dégénératives responsables dont la plus fréquente est sans doute la démence avec corps de Lewy (DLC). Le trait commun à ces pathologies neurodégénératives par ailleurs fort différentes est la surproduction d'une protéine (β -amyloïde, tau, synucléine, prion....) et son agrégation conduisant à une réaction tissulaire et à une neurotoxicité agressive ainsi que la mise en évidence dans bon nombre d'entre elles d'un lien avec une mutation génétique [64].

A coté des démences dues à la maladie d'Alzheimer, on distingue d'autres formes de démence :

- **Les démences fronto-temporales** : Ces démences touchent entre 80 000 et 100 000 personnes en France. Cette affection est la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. DFT, plus précoce que la maladie d'Alzheimer débute entre 55 et 60 ans. Elle se caractérise par une atrophie (diminution du volume) des lobes frontaux du cerveau. Les premiers signes se distinguent par une modification de la personnalité et du comportement. Ils se traduisent parfois par une négligence physique et une altération des convenances sociales. Chez la plupart des patients, on observe une apathie. Le sujet n'a alors plus aucun intérêt pour son entourage et peut se montrer agressif. Ce n'est qu'après ces perturbations comportementales, que les troubles de la mémoire et du langage surviennent. Ainsi, contrairement à la maladie d'Alzheimer, l'amnésie n'apparaît qu'au second plan. Les DFT sont donc principalement marquées par des troubles comportementaux. La maladie de Pick est une DFT caractérisée par des lésions particulières « corps de Pick ».

- **Les démences à corps de Lewy :** Ce type de dégénérescence concerne 15% des cas de démence. Elle est provoquée par la présence de corpuscules, appelés corps de Lewy, dans les neurones. Les symptômes sont une association d'un syndrome parkinsonien avec des hallucinations visuelles. La mémoire n'est pas forcément altérée mais l'affection évolue beaucoup plus rapidement que la maladie d'Alzheimer. La démence à corps de Lewy se caractérise par des dépôts anormaux d'une protéine appelée alpha-synucléine à l'intérieur des cellules du cerveau. Ces dépôts sont appelés « corps de Lewy » du nom du chercheur qui fut le premier à les décrire. Le mécanisme à l'origine de ces corps de Lewy est inconnu.
- **Les démences sémantiques :** Contrairement à la maladie d'Alzheimer qui atteint la mémoire des faits récentes ou mémoire épisodique, cette pathologie affecte la mémoire des connaissances acquises ou mémoire sémantique. Les patients ne reconnaissent alors plus les objets du quotidien. Ils vont jusqu'à en oublier leur utilité et peuvent donc facilement se blesser. Cette démence est causée par une lésion dégénérative du lobe fronto-temporal gauche. A mesure que la dégénérescence progresse, les troubles de mémoire s'étendent.
- **L'atrophie lobaire sans démence initiale :** Trois types de symptômes existent. Parmi ces symptômes on peut noter : L'aphasie (perte du langage), l'apraxie (maladresse gestuelle) et l'agnosie (absence de sensation). Dans tous les cas d'atrophie lobaire, la démence s'installe qu'après plusieurs années. Chez les patients atteints du syndrome dit de Mesulam ; c'est l'hémisphère gauche du cerveau qui est touché. Les sujets perdent alors progressivement l'usage de la parole jusqu'au mutisme. Le syndrome de Benson est quant à lui caractérisé par une altération initiale de la vision, puis une évolution en démence. L'autopsie des malades révèle des lésions

identiques à celles de la maladie d'Alzheimer, d'où son nom : « variante visuelle de la maladie d'Alzheimer » [64].

X. DIAGNOSTIC

Un diagnostic précis de la démence permet la détection des troubles potentiellement traitables qui contribuent à la déficience cognitive, comme la dépression, les carences en vitamines, et l'hypothyroïdie, et permet aux patients et à leurs familles de planifier leur avenir et les finances, y compris les directives anticipées de traitement optimal et des soins. Dans la perspective du développement de médicaments modificateurs, le diagnostic précoce et précis et la capacité à fournir un pronostic est essentiel [120].

V.1 Le diagnostic clinique :

Différents tests sont effectués par le médecin :

- **Le questionnaire de Mac Nair :** permet d'évaluer la plainte mnésique du patient. Quand un malade se plaint de troubles de la mémoire, on dit qu'il exprime une « plainte mnésique » par exemple, on demande au patient s'il a des difficultés à se rappeler de l'actualité récente, des numéros de téléphone ou le nom de personnes, ou bien s'il lui arrive d'entrer dans une pièce en ayant oublié ce qu'il venait y faire. Les malades d'Alzheimer n'ont souvent pas conscience de leurs troubles : on parle d'anosognosie.
- **Le bilan neuropsychologique :** Dans l'évaluation neuropsychologique l'épreuve des 5 mots de Dubois [34] est utilisée : après avoir demandé au patient de lire une liste de 5 mots, on redemande régulièrement au patient ces 5 mots. On peut également utiliser le test de Folstein ou MMS (mini mental state). Dans ce test, des questions simples sont posées au patient : En quelle année sommes-nous ? Dans quelle ville sommes-nous ? on peut aussi

demander au patient de compter de 100 à 0 en retirant 7 à chaque étape. Les capacités d'attention sont testées par répétition d'une série de chiffres.

- **Un test de langage** : Dans ce genre de test, on demande au patient de nommer des objets.
- **Un test de praxie** (capacité d'exécuter sur ordre des gestes orientés vers un but déterminé) : On demande au patient de réaliser deux anneaux enlacés avec les pouces et les index des deux mains. En général, un malade d'Alzheimer échoue [63].

V.2 Le diagnostic para-clinique :

- **L'imagerie cérébrale morphologique** : L'imagerie cérébrale fait partie intégrante de l'exploration d'une démence. Elle recherche des causes éventuellement curables, comme les tumeurs, des signes positifs de démence neurodégénératives, comme une atrophie de localisation évocatrice, ou des lésions vasculaires. L'imagerie cérébrale est donc systématique pour toute démence d'installation récente.

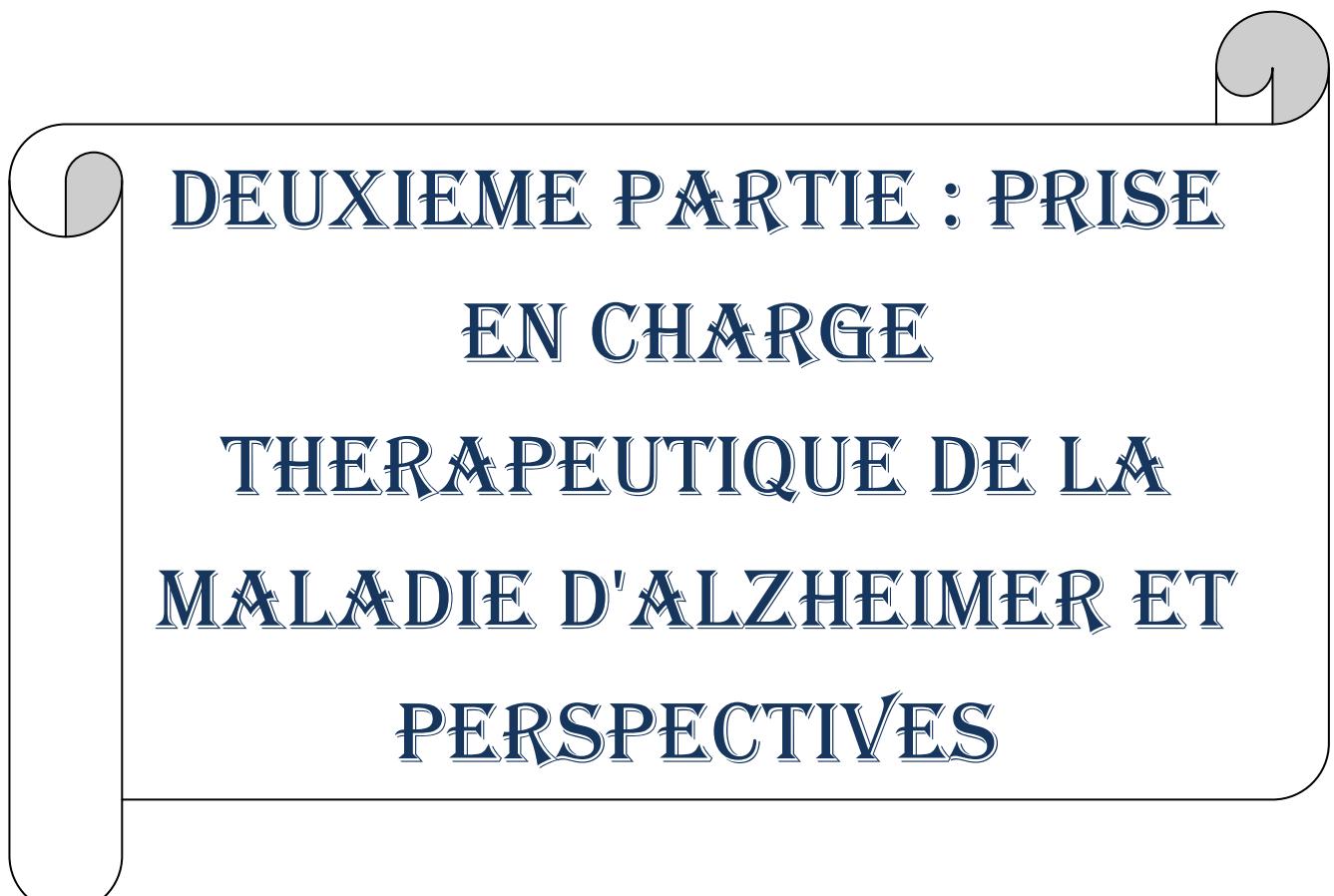
Récemment, un protocole fondé sur les recommandations de la Haute autorité de Santé (HAS) et sur la pratique de nombreux centres d'imagerie français, a été proposé par la Société Française de Neuroradiologie. Cet examen doit permettre de dépister l'ensemble des causes de démences en un temps raisonnable. La réalisation d'un examen d'imagerie morphologique est indispensable pour poser le diagnostic de la MA. La réalisation systématique d'une IRM encéphalique est conseillé ou, par défaut ; en présence de contre-indications, une tomodensitométrie cérébrale sans injection de produits de contraste. L'IRM doit comporter des séquences pondérées en T2 en et/ou FLAIR en coupe axiale, et/ou coronale et T2* en coupe axiale, dont le but est

de ne pas méconnaître d'autres causes responsables de troubles cognitifs et d'évaluer la présence et l'importance de lésions cérébro-vasculaires (mise en évidence éventuelle d'une leucopathie d'origine vasculaire ou de micro-saignements ou microbleeds dans le cadre d'une démarche diagnostique par exclusion). Elle doit également comporter des séquences pondérées en T1 en coupe coronale (perpendiculaire au grand axe hippocampique) afin d'évaluer l'atrophie des structures temporales internes [106].

- **Les bio-marqueur du LCR :** Concernant le bio-marqueurs du LCR, de nombreuses études récentes visent à étudier leur place et leur précision diagnostique dans la MA. Les bio-marqueurs du LCR [17, 18] seraient le reflet des processus pathologiques responsables de la maladie, à savoir l'agrégation des peptides amyloïdes β et l'hyperphosphorylation TAU. Dans la MA, la concentration de peptides amyloïdes b1-42 (Ab42) est abaissée dans le LCR, alors que celle du peptide amyloïdes b1-40 (Ab40) reste normale ou très légèrement abaissée. De plus la concentration des protéines TAU totale (t-tau) et tau phosphorylée (p-tau) est élevée dans le LCR par rapport aux sujets sains [23]. Le ratio Ab42/Ab40 pourrait permettre un diagnostic précoce de la maladie. La sensibilité et la spécificité de ces trois marqueurs sont supérieurs à 85% pour différencier la MA du sujet normal, de la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs liés à l'alcool et des pathologies psychiatriques [20]. Ces trois marqueurs ne sont pas corrélés au stade de sévérité de la maladie ni à sa durée d'évolution et peuvent donc être utilisés pour le diagnostic des stades débutants de la MA [8]. Le profil des bio-marqueurs du LCR est identique quel que soit l'âge de début de la MA : début précoce (inférieur à 65 ans) ou début tardif (supérieur ou égale à 65 ans [112]. Ce pendant les bio-marqueurs du LCR paraissent plus spécifiques chez les sujets jeunes du fait de la présence de lésions neuro-pathologiques

dites spécifiques de la MA que chez certains sujets âgés étiquetés normaux sur le plan neuropsychologique.

- **L'imagerie cérébrale fonctionnelle :** La tomographie par émission mono-photonique (TEMP) et la tomographie par émission de positons (TEP) permettent d'étudier, respectivement la perfusion cérébrale (^{99m} Tc-HMPAO, ECD) et le métabolisme glucidique cérébral (18FFDG). Il est possible également depuis peu de mettre en évidence *in vivo* les agrégats amyloïdes en TEP en utilisant comme radio-traceur le PIB (Pittsburg compound-B). La réalisation d'un examen d'imagerie cérébrale fonctionnelle ne doit pas être systématique, mais réservée aux cas atypiques remplissant les critères diagnostiques actuellement reconnus. Bien que moins sensible que la TEP qui étudie le métabolisme cérébral, la TEMP, qui évalue la perfusion cérébral, est en général préférée du fait de sa plus grande facilité d'accès, en attendant une meilleure disponibilité de la TEP qui est réservée actuellement à la recherche clinique. La TEMP retrouve une hypo-perfusion pariétotemporale, bilatérale et cingulaire postérieure permettant ainsi de discriminer les patients atteints de MA des sujets témoins avec une sensibilité supérieure à 80%. L'utilisation du PIB en TEP met en évidence une augmentation de la rétention du radio-ligand dans la Ma. La rétention du radio-ligand PIB chez les patient atteints de MA (par rapport aux sujets sains) se situe préférentiellement au niveau des régions frontales, cingulaires postérieures, pariétales, temporales latérales et striatales [2]. Contrairement à la TEP au FDG à la TEMP qui signe une atteinte topographique de la maladie, la mise en évidence *in vivo* des agrégats amyloïdes est le reflet indirect du processus neuropathologique sous-jacent à la MA ; sa disponibilité future en fera un outil intéressant pour la réalisation d'un diagnostic précoce de la maladie.



DEUXIÈME PARTIE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET PERSPECTIVES

La maladie d'Alzheimer et les autres maladies responsable de démence représentent un problème considérable de santé publique. Ces maladies sont très fréquentes chez les personnes âgées et l'évolution de la démographie laisse attendre une très forte augmentation du nombre de cas. Les démences évoluent pendant plusieurs années et leurs conséquences sur l'autonomie et la qualité de vie des patients sont sévères, d'où la nécessité d'une prise en charge efficace pour améliorer la santé des malades.

III. LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

C. TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS :

7. Les médicaments du système cholinergique :

1.3. Les précurseurs de l'acétylcholine

La synthèse de l'Ach nécessite deux précurseurs : la choline et l'Acétyl coenzyme A. Une des stratégies visant à corriger le déficit cholinergique est l'administration de ces deux précurseurs aux patients. Seules les administrations de choline et de lécithine contenant de la phosphatidyl choline ont été largement étudiées. L'approche visant à saturer la ChAT avec l'Acétyl coenzyme A est encore inexplorée.

Les résultats des études concernant la choline et la lécithine ont été décevants et cette piste a été abandonnée.

1.4. Les anticholinestérasiques

Le rôle de l'acétylcholine dans la neurobiologie de la mémoire est clairement établi. Vraisemblablement impliquée dans l'apparition des premiers symptômes de la MA, l'atteinte du système cholinergique se traduit par une réduction du taux d'acétylcholine (Ach) dans le cerveau des patients, accompagnée d'une perte de la transmission cholinergique, principalement au niveau de l'hippocampe : plusieurs études ont établi une corrélation entre cette

atteinte et le degré du déclin cognitif. D'autre part, il a été montré que les plaques amyloïdes renfermaient des taux élevés d'acétylcholinestérase, enzyme reconnue responsable d'une accélération de la fibrillogénèse à partir d'A_β42.

Les anticholinestérasiques s'opposent à l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine dans l'espace synaptique et entraînent des effets comparables à ceux du neurotransmetteur, mais plus durables. La tacrine fut la première molécule de cette classe à avoir montré un effet bénéfique sur les fonctions cognitives des sujets atteints de la MA. Toutefois, son utilisation est limitée en raison du risque d'hépato-toxicité.

D'autres anticholinestérasiques sont apparus et regroupent le Donépézil, la Galanthamine et la Rivastigmine.

1.4.1. Le DONEPEZIL : ARICEPT® / PFIZER

a. Structure et caractéristiques physicochimiques :

- Structure :

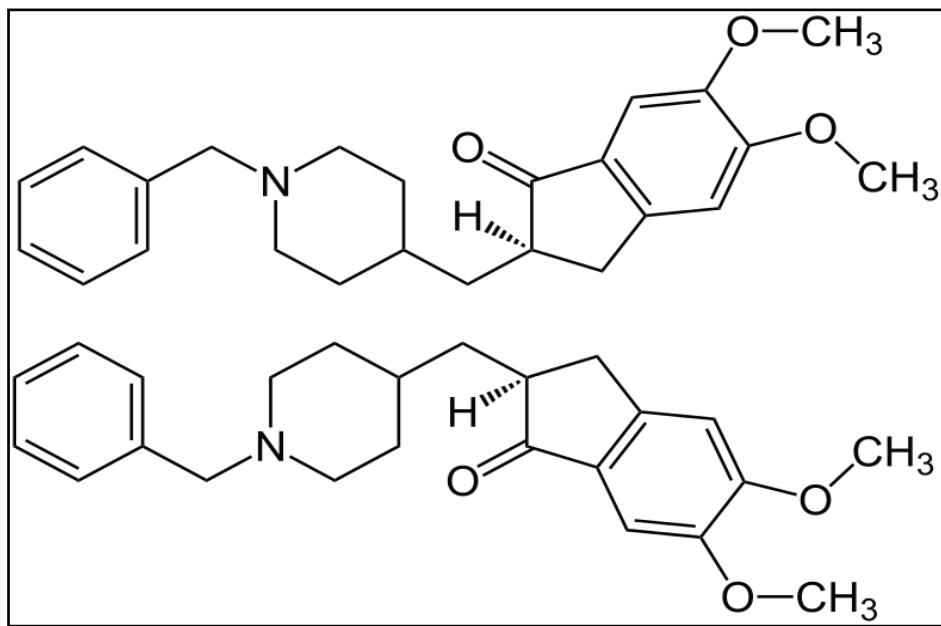


Figure 7 : Les énantiomères du Donépézil /Source Wikipedia/15-04-2013

Formule moléculaire : C₂₄H₂₉NO₃, HCl

- **Caractéristiques physicochimiques**

Le chlorhydrate de Donépézil se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, facilement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'eau et l'acide acétique glacial, peu soluble dans l'éthanol et l'acetonitrile et pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle.

- b. Mode d'action et propriétés pharmacocinétiques**

- **Mode d'action :**

Le chlorhydrate de Donépézil est un dérivé de la pipéridine qui inhibe de façon réversible l'acétylcholinestérase (AChE). La dégénérescence des neurones cholinergiques qui partent de la base du cerveau antérieur et gagnent le cortex cérébral et l'hippocampe est l'un des signes pathologiques constants de la maladie d'Alzheimer. On estime que l'altération de la fonction de ces neurones serait à l'origine de certaines des manifestations de la démence. On suppose que le Donépézil exerce ses effets thérapeutiques en stimulant la fonction cholinergique : il inhibe de façon réversible l'hydrolyse de l'acétylcholine (Ach) par l'AChE, faisant ainsi augmenter la concentration d'Ach.

Ce pendant rien ne prouve que le Donépézil modifie l'évolution du processus dégénératif associé à la démence.

- **Propriétés Pharmacocinétiques :**

Absorption : Le Donépézil est bien absorbé à la suite de son administration par voie orale : sa biodisponibilité relative est de 100 % et il atteint sa concentration plasmatique maximale (Cmax) en 3 à 4 heures. La concentration plasmatique et l'aire sous la courbe de cette concentration en fonction du temps (ASC)

augmentent proportionnellement à la dose pour la gamme des doses étudiées allant de 1 à 10 mg. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est de 70 heures environ et la clairance plasmatique apparente moyenne (Cl/F), de 0,13 L/h/kg. Après l'administration de doses multiples, le Donépézil s'accumule pour atteindre une concentration plasmatique de 4 à 7 fois plus élevée; l'état d'équilibre est atteint en l'espace de 15 jours.

Distribution : Le chlorhydrate de Donépézil se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 96 % environ, principalement aux albumines (75 %) et à l' α 1-glycoprotéine acide (21 %) pour la gamme des concentrations de 2 à 1000 ng/mL.

Biotransformation et excrétion : Le chlorhydrate de Donépézil est largement métabolisé; il est également excrété sous forme inchangée dans l'urine. La biotransformation du chlorhydrate de Donépézil se fait lentement et elle ne semble pas atteindre de point de saturation. On compte 4 métabolites principaux, dont 2 se sont révélés actifs, et plusieurs métabolites secondaires qui n'ont pas encore été tous identifiés. Le Donépézil est métabolisé par les iso-enzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 et il subit une glucurononoconjugaison. Après l'administration d'une seule dose de 5 mg de chlorhydrate de Donépézil marqué au C₁₄, on a enregistré une radioactivité plasmatique, exprimée en pourcentage de la dose administrée, principalement sous forme de chlorhydrate de Donépézil inchangé (53 %) et sous forme de 6-O-desméthyl-Donépézil (11 %); on a rapporté que cette dernière molécule inhibe l'AChE dans la même proportion que le Donépézil in vitro et que sa concentration plasmatique équivaut à 20 % de celle du Donépézil. Environ 57 % de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans l'urine et 15 % dans les fèces (pour un total de 72 % de la dose administrée), en l'espace de 10 jours. Approximativement 8 % du Donépézil

marqué n'a pas été récupéré; environ 17 % de la dose administrée de Donépézil récupérée dans l'urine l'a été sous forme inchangée [90].

c. Posologie et mode d'administration

- Considérations posologiques**

Le traitement par ARICEPT (chlorhydrate de Donépézil) ou ARICEPT RDT devrait être prescrit par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel spécialiste).

Populations particulières : En présence d'une des maladies chroniques courantes chez les personnes âgées, on ne doit administrer ARICEPT aux patients atteints d'Alzheimer qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages, et on doit exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. On recommande de faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ARICEPT chez ces populations de patients. Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes de faible poids, chez les patients de 85 ans ou plus et chez les femmes.

- Posologie recommandée et réglage posologique**

Adultes : La dose initiale recommandée d'ARICEPT ou d'ARICEPT RDT est de 5 mg une fois par jour. On devra maintenir cette dose durant 4 à 6 semaines avant de l'augmenter si on le juge nécessaire, afin d'éviter ou de réduire la fréquence des effets indésirables les plus courants et de laisser le temps aux concentrations plasmatiques d'atteindre l'état d'équilibre. Le médecin peut, s'il le juge nécessaire, porter la dose à 10 mg par jour, après 4 à 6 semaines de traitement par la dose de 5 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour. On doit surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables au moment de la mise en route du traitement ou de toute augmentation de la dose.

Populations particulières : Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes de faible poids, chez les femmes et chez les patients de 85 ans ou plus. Chez les femmes âgées de faible poids, il ne faut pas dépasser la dose de 5 mg/jour. Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, il peut être nécessaire de superviser l'administration de ce médicament, comme de tout autre médicament.

On recommande de prendre ARICEPT une fois par jour, le matin ou le soir. Le médicament peut être pris à jeun ou avec des aliments.

- **Administration**

Les comprimés ARICEPT doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Le patient doit placer le comprimé ARICEPT RDT sur sa langue et le laisser se dissoudre avant de l'avaler avec de l'eau [91].

- d. Contre-indications :**

ARICEPT (chlorhydrate de Donépézil) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce produit ou à d'autres dérivés de la pipéridine [92].

- e. Les effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus fréquents c'est-à-dire ceux dont la fréquence s'est chiffrée à 5% au moins, chez les patients recevant 10 mg/jour d'ARICEPT, tout en étant 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo s'expliquent facilement par les effets cholinomimétiques d'ARICEPT. Il s'agit des effets suivants : nausées, diarrhée, insomnie, vomissements, crampes musculaires, fatigue et anorexie.

Ces effets se sont révélés généralement bénins et transitoires : ils se sont résorbés graduellement durant le traitement par ARICEPT et sans nécessiter de réglage posologique [92].

f. Interactions médicamenteux

- **Administration concomitante avec d'autres médicaments**

Avec les anticholinergiques : À cause de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'entraver l'action des médicaments anticholinergiques.

Avec les cholinomimétiques et les autres inhibiteurs de la cholinestérase : On peut s'attendre à un effet synergique quand les inhibiteurs de la cholinestérase sont administrés en concomitance avec de la succinylcholine ou des curarisants similaires, ou avec des agents cholinergiques comme le béthanéchol.

Avec les psychotropes : Dans les essais cliniques comparatifs, peu de patients étaient traités par des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants. Par conséquent, on dispose de peu de renseignements sur l'interaction d'ARICEPT avec ces médicaments.

- **Interactions médicament-médicament :**

On a mené des études de pharmacocinétique, de courte durée uniquement, sur l'administration d'une dose unique chez des volontaires jeunes, pour évaluer le potentiel d'interaction d'ARICEPT avec la théophylline, la cimétidine, la Warfarine et la Digoxine. On n'a décelé aucun effet d'importance sur la pharmacocinétique de ces médicaments. De telles études n'ont pas été menées auprès de patients âgés.

Médicaments à fort taux de fixation aux protéines plasmatiques : On a effectué des études in vitro du taux de déplacement du Donépézil, un médicament fortement lié (96%), et d'autres médicaments, comme le furosémide, la Digoxine et la Warfarine. A des concentrations variant entre 0,3 et 10 µg/mL, le Donépézil n'a pas affecté le taux de fixation du furosémide (5 µg/mL), de la Digoxine (2 ng/mL) ni de la Warfarine (3 µg/mL) à l'albumine

humaine. De même, le taux de fixation du Donépézil à l'albumine humaine n'a pas été affecté par le furosémide, la Digoxine ni la Warfarine.

Les effets d'ARICEPT sur la biotransformation d'autres médicaments : Des études in vitro démontrent un faible taux de fixation du Donépézil aux iso-enzymes CYP 3A4 et 2D6 (Ki moyenne d'environ 50 à 130 µM), ce qui, compte tenu de la concentration plasmatique thérapeutique du Donépézil (164 nM), est signe d'une faible probabilité d'interférence. Lors d'une étude de pharmacocinétique, l'administration d'ARICEPT à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/jour durant 7 jours, n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur la pharmacocinétique du Kétoconazole. Aucun autre essai in vivo n'a été mené pour évaluer l'effet d'ARICEPT sur la clairance des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP 3A4 (cisapride, terfénadine, etc.) et CYP 2D6 (imipramine, etc.).

On ignore si ARICEPT peut agir comme inducteur enzymatique.

Effet des autres médicaments sur la biotransformation d'ARICEPT : Le kétoconazole et la Quinidine, qui inhibent respectivement les enzymes 3A4 et 2D6 du CYP450, inhibent la biotransformation du Donépézil in vitro. Lors d'une étude de pharmacocinétique, après avoir administré ARICEPT et du kétoconazole à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/jour et de 200 mg/jour, respectivement, durant 7 jours, on a observé une concentration plasmatique moyenne de Donépézil de 30 à 36 % plus élevée environ que lorsque celui-ci est administré seul. Les inducteurs des enzymes CYP 2D6 et CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, dexaméthasone, rifampicine (ou rifampine), phénobarbital, etc.) pourraient faire augmenter la vitesse d'élimination d'ARICEPT.

Des études de pharmacocinétique ont démontré que la biotransformation d'ARICEPT n'est pas affectée de façon notable par l'administration concomitante de Digoxine ou de cimétidine [93].

1.4.2. La GALANTHAMINE : REMINYL®

a. Structure :

Figure 8 : Structure de la Galanthamine : C₁₇H₂₁NO₃

b. Propriétés physicochimiques :

La galanthamine est une poudre cristalline blanche, peu soluble dans l'eau chaude, facilement soluble dans l'alcool, l'acétone et le chloroforme, soluble dans le benzène et l'éther éthylique.

c. Mécanisme d'action :

La galanthamine se caractérise par un double mécanisme d'action.

- Activité anticholinestérasique :**

C'est un inhibiteur compétitif réversible agissant préférentiellement sur AChE. Les données cristallographiques ont permis de préciser les interactions conduisant à la stabilisation de la galanthamine au sein de la structure enzymatique

- **Activité modulatrice à l'égard des récepteurs muscariniques :**

Plusieurs travaux ont suggéré que l'action bénéfique des inhibiteurs d'AChE au cours de la MA pouvait être associée à l'activation des récepteurs muscariniques M1 au niveau du cortex et de l'hippocampe. Les effets semblent complexes et pourraient dépasser le cadre purement symptomatique de la maladie.

Indirectement, les AChE posséderaient une composante inhibitrice sur la production d'A β . En effet, selon des études *in vitro*, la stimulation des récepteurs M1 et M3 orienterait préférentiellement le métabolisme de l'APP selon la voie non amyloidogène c'est-à-dire en favorisant la sécrétion du fragment soluble sAPP α au détriment de A β .

d. Présentation et posologie :

La galanthamine est commercialisée sous le nom de REMINYL, sous forme de comprimés pelliculés dosés à 4 mg, 8 mg et 12 mg et sous forme de solution buvable 4 mg/ml.

Elle est administrée avec une posologie initiale de 4 mg deux fois par jour (lors du petit déjeuner et du diner) pendant 4 semaines et une posologie d'entretien avec 8 mg deux fois par jour pendant au moins un mois. Il est possible d'augmenter jusqu'à 12 mg deux fois par jour.

Il faut noter qu'il n'a pas d'effet rebond à l'arrêt brusque du traitement.

e. Effets indésirables :

Les plus fréquents sont : troubles digestifs, anorexie, asthénie, perte de poids, vertiges, céphalées, somnolence, confusion, rhinite...

f. Efficacité de la galanthamine :

Trois essais contrôlés randomisés ont comparé la galanthamine avec un placebo. Les doses utilisées sont de 4 à 16 mg par jour. Toutes les études ont montré une amélioration de la fonction cognitive, de l'impression globale de changement, du comportement et des activités de la vie quotidienne.

Une autre étude a montré que la galanthamine a retardé l'émergence des symptômes neuropsychiatriques chez les patients déments de types Alzheimer légers à modérément sévères. Après cinq mois, les patients traités par la galanthamine ne révèlent pas de nouveaux symptômes tandis que ces symptômes s'empirent dans le groupe traité par le placebo.

Une période d'extension ouverte de cette étude a montré que les fonctions cognitives et les activités de la vie quotidienne sont préservées chez les patients traités par 12 mg deux fois par jour pendant 12 mois sans interruption. Comme pour les autres inhibiteurs de la cholinestérase, les principaux effets secondaires sont gastro-intestinaux. Lors d'un essai clinique randomisé dans lequel les doses de 8 à 24 mg ont été administrées pendant 2 semaines, le taux de patient ayant des effets gastro-intestinaux était de 17 à 37%. Le taux d'abandon était de 10 à 23 [60].

1.4.3. La RIVASTIGMINE : EXELON®

a. Structure et propriétés physicochimiques :

- **Structure :**

Figure 9 : Structure de la Rivastigmine

(N-éthyl-N-méthyl-3-[1-(diméthylamino)éthyl]- phénylcarbamate.

Formule brute : C₁₄H₂₂N₂O₂

- **Propriétés Physicochimiques :** La Rivastigmine existe sous forme de poudre cristalline blanche. Elle est très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et l'acétonitrile, faiblement soluble dans le N-octanol et insoluble dans l'acétate d'éthyle.

b. Classe pharmaco-thérapeutique et mode d'action:

La Rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyle et de la butyryl-cholinestérase, de type carbamate : on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La Rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson.

La Rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40% de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans les 1,5 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la Rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyryl-cholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par Rivastigmine, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

c. Posologie :

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. La rivastigmine sera administrée en deux prises

quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. Les gélules doivent être avalées entières.

Dose initiale : 1,5 mg deux fois par jour.

Ajustement posologique : La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique. En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple les tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée ou, le traitement pourra être arrêté.

Dose d'entretien : La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour ; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour [65].

d. Présentation :

La Rivastigmine est commercialisée sous le nom d'EXELON, sous forme de gélules de 1,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg et 6 mg :

e. Effets secondaires :

Les plus fréquents sont les troubles digestifs, agitation, confusion, vertige.

8. La cible glutaminergique : LA MEMANTINE (EBIXA®)

Un autre mécanisme pathogénique de la maladie d'Alzheimer serait une suractivité des neurones glutaminergiques. Un dysfonctionnement de la neurotransmission glutaminergique, en particulier au niveau des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) contribuerait à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie [17, 88, 125]. Aux autres médicaments des classes des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase indiqués dans les stades légers à modérément sévères de la maladie s'ajoute désormais un médicament antagoniste non compétitif des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate, la Mémantine (Ebixa®). La démonstration de l'efficacité de la Mémantine dans les stades modérément sévères à sévères de la MA dans des essais de contrôles offre donc pour la première fois une possibilité de traitement symptomatique aux stades sévères de la MA et une éventuelle possibilité de bithérapie substitutive [46].

2.5 La Mémantine : antagoniste des récepteurs NMDA

Le glutamate (Glu) est le principal représentant des acides aminés excitateurs. Son rôle de médiateur dans la transmission synaptique rapide excitatrice s'exerce sur les récepteurs-canaux ioniques dans la plupart des synapses du système nerveux central. Trois sous-types de récepteurs du glutamate portent les noms de leur agoniste sélectif : AMPA, NMDA et Kainate. Les récepteurs AMPA sont perméables à la fois aux ions Na⁺ et K⁺. Leur activation a pour effet de provoquer une entrée d'ions Na⁺ dans la cellule (et une sortie d'ions K⁺), ce qui entraîne une dépolarisation rapide et massive. Les récepteur AMPA coexistent avec les récepteurs NMDA dans un grand nombre de synapses du cerveau. Ces deux types de récepteurs, AMPA et NMDA, sont impliqués dans la plupart des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) déclenchés par le glutamate. Les récepteurs NMDA présentent cependant deux différences importantes avec les récepteurs AMPA : ils sont perméables aux ions Na⁺

(comme les récepteurs AMPA), mais aussi aux ions Ca++ ; le courant ionique entrant par les canaux dépend aussi du potentiel de membrane post-synaptique. Les ions Ca++ intracellulaires ont démontré un rôle majeur dans le fonctionnement neuronal. Par cette action au niveau des ions Ca++ intracellulaires, l'activation des récepteurs NMDA est susceptibles de provoquer les changements considérables et de caractère durable dans le neurone post-synaptique. Ainsi, les conséquences de l'afflux d'ions Ca++ à travers les récepteurs NMDA ont pu être impliquées dans certains processus de mémorisation tels que la potentialisation à long terme (LTP) et de la plasticité cérébrale. Mais, à l'inverse, une libération excessive de glutamate a été associée à la dégénérescence neuronale dans divers états aigus ou chroniques de souffrance cérébrale tels que l'hypoxie, l'ischémie, l'accident vasculaire cérébral, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou la maladie d'Alzheimer [17, 25, 89, 125]

2.6 Efficacité de la Mémantine

Les premières études d'efficacité de la Mémantine répondant à des critères méthodologiques stricts (études contrôlées, randomisées contre placebo) ont été menées en Allemagne, dès le début des années 1990, chez des patients le plus souvent en institution gériatrique, présentant des démences de types Alzheimer et/ou des démences vasculaires à des stades légers à modérés. L'efficacité symptomatique de la Mémantine administrée à des posologies de 10 à 30mg/jour, durant 4 à 6 semaines y apparaît supérieure à celle du placebo sur des critères principaux tels que l'évolution du score à l'échelle d'évaluation clinique gériatrique de Sandoz (SCAG = Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) [31, 50, 86].

Plus récemment, l'efficacité de la Mémantine a été évaluée spécifiquement chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à des stades plus avancés de leur maladie et sur des durées prolongées de traitement [43, 97, 100, 119, 125].

Les données de ces différentes études ont conduit à son acceptation par l'Agence Européenne du médicament dans l'indication « maladie Alzheimer dans les formes modérément sévères à sévères ».

Le principal essai clinique (« étude pivotale ») portant sur ce groupe de patients ambulatoires a montré des effets bénéfiques d'un traitement par Mémantine comparativement au placebo sur une période de traitement de 6 mois.

Cette étude randomisée multicentrique en double insu *versus* placebo a inclus un total de 252 patients ambulatoires (33 % d'hommes, 67 % de femmes), d'âge moyen 76 ans (126 dans le groupe Mémantine, 126 dans le groupe placebo).

Les patients répondaient aux critères de définition de sévérité de la maladie suivants : score total au MMSE compris entre 3 et 14, score à la GDS égal à 5 ou 6, score à la FAST supérieur ou égal à 6 [46, 97, 98, 99]. Le score moyen au MMSE lors de l'évaluation initiale était de 7,9. La posologie était de 10 mg de Mémantine deux fois par jour. Les paramètres primaires d'efficacité incluaient une évaluation globale effectuée à partir du « *Clinicians Interview-Based Impression of Change* » (CIBIC-plus) et une évaluation fonctionnelle à partir des « *Activities of Daily Living Inventory* » (ADCS-ADLsev). La cognition a été évaluée comme critère secondaire d'efficacité par la « *Severe Impairment Battery* » (SIB) (ÉVALUATION COGNITIVE DES DÉMENCES SÉVÈRES SIB) [85].

À la 28e semaine (6 mois), les résultats dans ces différents domaines favorisent la Mémantine par rapport au placebo (analyse des cas observés pour CIBIC-plus : p = 0,025 ; ADCS-ADLsev : p = 0,003 ; SIB : p = 0,002).

La dégradation dans la réalisation des activités de la vie quotidienne observée dans le groupe Mémantine est inférieure (- 2,49) à celle observée dans le groupe placebo (- 5,86) (p = 0,003) ; de même, des différences atteignant le seuil de significativité ont été observées dans le groupe Mémantine dans l'appréciation du changement par le clinicien (p = 0,025) et dans l'évaluation des capacités cognitives (score à la SIB). À 6 mois de traitement, le taux de répondeurs était

de 29 % dans le groupe Mémantine *versus* 10 % dans le groupe placebo ($p = 0,0004$), la réponse ayant été définie prospectivement comme une stabilisation ou une amélioration dans deux domaines indépendants. Sur la base d'un triple critère (réponse définie comme une stabilisation ou une amélioration dans les trois domaines : cognition, domaine fonctionnel et domaine global), 11 % de répondreurs à la Mémantine *versus* 6 % avec le placebo ont été observés ($p = 0,17$) [97].

La tolérance et la sécurité d'emploi de la Mémantine sont apparues de bonne qualité dans cette étude à 6 mois : l'incidence des effets indésirables observés dans le groupe traité par Mémantine ne différait pas de celle du groupe recevant le placebo.

Les résultats de cette étude pivotale plaident donc en faveur d'une efficacité et d'une bonne tolérance de la Mémantine dans le traitement des troubles cognitifs, fonctionnels et globaux des patients atteints de la MA dans ses formes modérément sévères à sévères [101].

2.7 Présentation et posologie :

La Mémantine est présentée sous forme de comprimé pelliculé dosé à 10 mg de chlorhydrate de Mémantine et sous forme de solution buvable en goutte dosée à 10 mg de solution. Elle est commercialisée sous le nom d'EBIXA®.

Elle est administrée à la dose quotidienne maximale de 20 mg/jour. Cette dose est atteinte par une progression de 5 mg par semaine au cours des 3 premières semaines. A partir de la quatrième semaine, la dose de 20 mg /jour peut être atteinte.

2.8 Effets indésirables

La fréquence globale des effets indésirables ne différait pas de celle observée sous placébo.

Les plus fréquents sont : hallucination, convulsion, vertige, céphalées et fatigue. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %.

9. L'association Mémantine et inhibiteur de la ChE

Les résultats d'une étude randomisée multicentrique de 6 mois impliquant 404 patients déments de type Alzheimer à un stade modérément sévère à sévère ont été publiés. Cette étude a comparé le traitement Mémantine/donépézil avec le traitement placebo/donépézil. Les patients bénéficiant de la Mémantine ont montré une amélioration statistiquement significative de leur cognition et une diminution significative de leur déclin dans les activités de la vie quotidienne par rapport aux patients ayant reçu le placebo. Une différence significative en ce qui concerne l'état global et les troubles comportementaux a été observée en faveur du groupe traité par l'association Mémantine/donépézil. L'incidence d'effets secondaires était similaire dans les deux groupes. Cependant seule la confusion était significativement plus importante dans le groupe avec Mémantine. L'innocuité et la tolérance de l'association Mémantine et inhibiteur ChE ont été démontrées.

10. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

L'inflammation contribue à la perte neuronale cérébrale au cours de la maladie d'Alzheimer. La suppression pharmacologique de l'inflammation cérébrale aurait été supposée être un moyen de ralentir la progression de la maladie. Les résultats des études effectuées à ce propos ne permettent pas de démontrer l'intérêt des AINS dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Toutefois les AINS peuvent être associés à un traitement par un inhibiteur de la ChE ou par la Mémantine [56].

11.Les bloqueurs des canaux calciques :

En bloquant les canaux calciques, les inhibiteurs calciques réduisent l'entrée du calcium dans les neurones et diminuent ainsi l'excitabilité neuronale. Il pourrait théoriquement s'avérer utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en diminuant l'excès de stimulation à l'origine de phénomène excito-toxique. De plus, la diminution du taux calcique entraîne une diminution de l'activité de la ChE. Seulement, leur action est trop courte pour un traitement qui doit se faire à long terme, ce qui réduit leur utilisation.

12.L'utilisation de la vitamine D :

Des études ont montré que la vitamine D peut être un élément essentiel pour la santé cognitive des femmes à mesure qu'elles vieillissent. D'autres études révèlent que de faible taux de vitamines D chez les femmes âgées sont associées à des risques plus élevés de déficience cognitive globale et un risque accru de déclin cognitif global [67].

A coté des troubles cognitifs, les troubles comportementaux posent également d'énormes problèmes aux patients et à leurs proches. Ceci est à l'origine de la prise en charge des troubles comportementaux dans la maladie d'Alzheimer.

D. TRAITEMENT DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX :

Les troubles comportementaux sont très fréquents dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. Ils peuvent compliquer le tableau cognitif et leur prise en charge est nécessaire. Il s'agit essentiellement de l'anxiété, de la dépression, des troubles du sommeil et des hallucinations [76].

6. L'ANXIETE :

Les troubles anxieux peuvent être traités par plusieurs types de médicaments comme les anxiolytiques (essentiellement benzodiazépines et

buspirone), certains antidépresseurs et d'autres médicaments (pré gabaline). Les premiers anxiolytiques (tranquillisants) utilisés étaient des médicaments sédatifs puissants qui soulageaient l'anxiété en réduisant l'état de vigilance du patient. L'angoisse diminuait au prix d'une somnolence plus ou moins permanente. Depuis une trentaine d'années, des médicaments mieux ciblés sont apparus. Ils soulagent les symptômes anxieux sans entraîner de tels effets indésirables.

Les médicaments ne doivent être prescrits que dans les cas où les troubles anxieux deviennent invalidants et entravent la vie quotidienne. Les anxiolytiques sont prescrits pour une durée limitée dans le but de soulager rapidement les symptômes.

Au sein de la longue liste de médicaments anxiolytiques, les benzodiazépines à durée d'action courte ou moyenne sont privilégiés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Exemple : Alprazolam Xanax, Flunitrazepam Rohypnol, Narcozep, Bromazépam (Lexomil®)...

7. LA DEPRESSION :

La dépression est l'une des conséquences de la démence qui nécessite la mise en place rapide d'un traitement adapté. La prise en charge psychothérapeutique et la prescription de médicaments antidépresseurs sont les deux types de traitement préconisés par les médecins. Les modalités de prescription varient selon la sévérité des symptômes. Le traitement fait appel aux antidépresseurs (ATD) inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Exemples : La Fluoxétine (Prozac) et la Paroxétine (Déroxat).

Il est vivement déconseillé d'utiliser les ATD anticholinergiques qui en inhibant la recapture de l'Ach diminuent son taux davantage son taux dans le cerveau et compliquent le déficit cholinergique, donc les troubles cognitifs.

8. LES TROUBLES DU SOMMEIL :

Il faut chercher et traiter les causes (anxiété, douleur...), et adapter l'hygiène de vie (chambre calme, éviter les longues siestes). On peut utiliser éventuellement

- Le méprobamate (Equanil®)
- Le zopiclone (Imovane®)
- Le bromazépam (Lexomil®)

9. LES HALLUCINATIONS :

L'**hallucination** est une altération des sens de la vue et de l'ouïe qui fait voir ou entendre des choses qui n'existent pas, comme le fait de percevoir un bruit dans une pièce tout à fait silencieuse. De tels phénomènes touchent parfois aussi l'odorat, le goût et le toucher.

Si les hallucinations sont précoces, il s'agit d'une démence à corps de Lewy qui répond pratiquement aux mêmes traitements que la maladie d'Alzheimer. Elles sont à traiter, car mal tolérées par le patient. Dans ce cas il faut privilégier les nouveaux neuroleptiques qui ont moins d'effets secondaires.

Exemple : La Rispéridone (Risperdal®).

10. COMMENT FAIRE FACE AUX AUTRES TROUBLES COMPORTEMENTAUX

❖ Faire face à l'incapacité à reconnaître les personnes et les objets :

Avant tout, essayez d'offrir votre aide sans attirer l'attention sur les erreurs. Si la personne se trompe d'objet, le plus simple est de lui donner l'objet approprié, de lui expliquer et de lui montrer comment on l'utilise, sans attirer l'attention sur l'erreur. Si elle n'accepte pas votre explication, il ne faut pas insister. Si la parole est inefficace, aidez la personne à retrouver le geste qui convient à l'objet : une fois ce geste " initié ", elle continue par elle-même machinalement. Si la personne malade ne reconnaît plus une autre personne ou si elle mélange les noms, ne soyez pas tenté de la reprendre : vous risquez d'attirer inutilement l'attention sur une erreur, d'autant plus que la personne va probablement tout oublier aussitôt après. Il est préférable de respecter sa vision des choses et de prêter attention à ce qu'elle essaie de dire. Si elle ne reconnaît personne, elle peut se sentir effrayée ou inquiète, rassurez-la. En effet, si la personne ne reconnaît pas ses proches, elle se voit entourée d'étrangers et n'est pas confiante. En soulignant les particularités d'un objet ou celles d'une personne, sa voix par exemple, vous créerez tout un ensemble de repères rassurants. Ne soyez pas blessé si la personne malade ne vous reconnaît pas, mais rassurez-la plutôt. Vous vous sentirez blessé que la personne malade ne vous reconnaisse plus, mais pensez qu'elle ne vous a pas oublié et qu'elle ne vous rejette pas. À sa façon, elle vous donnera de nombreux autres témoignages de tendresse et d'affection.

❖ Faire face à un comportement agressif

Restez calme et rassurant. Il vaut mieux garder son calme, pour ne pas perdre le contrôle de la situation. Ce ne sera certainement pas facile, surtout si la personne malade se met à crier et vous menace. Rappelez-vous que ses paroles et ses actions ne vous visent pas personnellement, elles sont liées à la maladie. La personne se sent probablement aussi fâchée ou effrayée que vous-même. Votre rôle est de la rassurer. Vous y parviendrez peut-être par la parole, par des gestes apaisants et, si elle s'en inquiète, en lui expliquant ce qui se passe.

- Proposez une activité : Vous pouvez désarmer l'agressivité d'une personne en lui offrant une activité qui lui plaît habituellement, comme d'aller boire quelque chose ou de se promener un peu.
- Veillez à votre propre sécurité : Les personnes malades ont des comportements bien plus étranges que vous ne l'imaginez, surtout quand elles se sentent menacées ou si elles sont énervées. Vous devez donc disposer d'un moyen de fuir et l'utiliser en cas de besoin. Un spécialiste vous apprendra à vous libérer au cas où la personne vous serre trop. Cela vous donnera confiance en vous et vous aidera à garder votre calme. Si vous effectuez ce mouvement en douceur, il se transformera même en un geste de soin. Vous ne devez pas vous sentir coupable en veillant à votre propre sécurité, car si vous ne réussissez pas à rassurer ou à distraire la personne, vous ne pourrez plus faire grand-chose. En quittant la pièce, vous donnerez à la personne malade le temps et l'espace voulus pour se calmer, et vous resterez capable de poursuivre votre aide. Vous ne pourriez plus le faire si vous étiez blessé. Il vaut mieux prévenir les visiteurs en leur expliquant que la personne peut se montrer agressive et que ce ne sera pas de leur faute si cela arrive.

Parlez de ce qui s'est produit et informez le médecin : Après un incident causé par l'agressivité, il vaudra mieux en parler à une personne de confiance. Même si vous pensez avoir bien géré cette situation de violence, elle peut vous avoir fortement marqué. Une phrase ou un geste de la personne malade vous tracasseront continuellement, ou vous appréhenderez le retour de pareilles scènes. Un incident de ce genre réveille même des souvenirs pénibles d'expériences personnelles antérieures sans aucun rapport direct avec l'événement. Si le problème devient incontrôlable ou si vous avez peur, n'hésitez pas à consulter un médecin. Il vous conseillera et prescrira des médicaments s'il y a lieu.

❖ **Faire face aux cramponnements et aux poursuites**

Rassurez la personne malade en lui disant que vous reviendrez dans peu de temps La personne malade doit être rassurée, avec des mots qu'elle peut comprendre, sur votre retour et le moment de votre retour. Comme sa perception du temps est erronée, elle ne comprend pas forcément : pour elle, cinq minutes sont aussi longues que cinq heures. Arrangez-vous pour que quelqu'un reste auprès de la personne pendant votre absence. Si vous trouvez quelqu'un à qui la personne malade fait confiance, vous aurez plus de chances qu'elle vous laisse partir sans vouloir vous suivre. Vous ne devez pas vous sentir coupable ou égoïste en agissant ainsi. Vous avez le droit de vous accorder du temps libre, veillez à l'obtenir. On ne dispose pas partout d'un accueil de jour, mais des voisins ou des amis seraient prêts à vous aider de temps à autre. Efforcez-vous de le leur demander.

- Trouvez-lui une occupation : Détournez l'attention de la personne par une activité simple qu'elle accomplit volontiers seule. L'utilité de la tâche et la qualité de l'exécution sont secondaires. Elle ne s'accrochera plus à vous pendant ce temps. Votre patience sera cependant mise à l'épreuve si votre

mari cire les chaussures toute la journée ou si votre mère repasse la même chemise pendant deux heures... Si le problème persiste et si vous pensez que la personne a peur, parlez-en à votre médecin.

❖ **Faire face à la perte ou à la dissimulation d'objets et aux fausses accusations :**

- Rassurez la personne malade et aidez-la à retrouver les objets égarés La personne malade peut être terriblement inquiète et accuser quelqu'un de l'avoir volée. Rassurez-la en lui disant que vous retrouverez ce qui a été perdu et qu'il n'y a pas de voleurs dans la maison. Il suffira sans doute que l'objet réapparaisse pour résoudre le problème. Il importe également de rester calme, afin d'éviter une réaction exagérée.
- Essayez de ne pas vous sentir personnellement visé : Il est difficile de ne pas se sentir offensé ou personnellement visé par une accusation. Vous devez vous rappeler que la personne malade ne veut pas vous offenser et que son comportement résulte tout simplement de sa maladie. On peut éventuellement comprendre l'origine de ces fausses accusations : la personne croit qu'elle a rangé un objet dans un endroit, mais elle a oublié qu'elle l'a déplacé ou qu'elle l'a donné à quelqu'un. Pour elle, l'objet a donc été enlevé ou volé. La personne peut être plus méfiante qu'elle ne l'était avant le début de la maladie et elle sera facilement prête à croire qu'on la vole.

❖ **Faire face aux questions répétitives :**

- Noter la réponse et attirer l'attention de la personne lorsqu'elle pose la question : Vous verrez vous-même si la réponse que vous donnez résout le problème. Mais au lieu de répéter continuellement la même réponse, vous pourrez la noter et la montrer à la personne malade. N'oubliez pas pourtant que sa capacité de lire va se ralentir avec le temps et que ces

notes ne seront pas toujours utiles. Pour vous, c'est sans doute un soulagement, mais les questions répétitives sont souvent un signe d'anxiété ou d'insécurité, et lui écrire les réponses ne suffira pas forcément à rassurer la personne.

- Rassurez la personne tout en lui répondant : La personne malade pourra vous demander sans fin l'heure qu'il est. Peut-être craint-elle d'arriver en retard à un rendez-vous. Il est primordial de la rassurer en lui disant qu'elle n'arrivera pas en retard, le fait de connaître l'heure exacte n'étant pas essentiel. Il sera plus efficace de rassurer la personne en lui disant que vous veillerez à ce qu'elle arrive à l'heure que de lui rappeler constamment l'heure exacte.
- Ignorez la question et interrompez la situation : Si toutes ces suggestions échouent, il vous restera la solution d'ignorer la question tout simplement. La personne saisira peut-être qu'elle n'aura pas de réponse et s'arrêtera de vous questionner. Tantôt cette façon d'agir se révèle efficace, tantôt elle provoque de la colère. Si rien ne réussit, vous débloquerez la situation en quittant la pièce, ne serait-ce que pour quelques minutes.

❖ Faire face à un comportement sexuel déplacé :

- Restez calme et essayez de ne pas vous montrer choqué ou gêné : Face à un comportement sexuel déplacé, vous devez essayer de garder votre calme. Vous pouvez être choqué, mais rappelez-vous qu'il s'agit d'une conséquence de la maladie et que la personne malade n'a pas l'intention, elle, d'être impudique. Elle ne se rend pas compte de ses gestes, parce qu'elle a perdu sa retenue et qu'elle a oublié ce qu'implique un comportement convenable.
- La masturbation en public : Une personne malade qui se masturbe en public peut avoir perdu sa réserve et sa pudeur ou avoir oublié les conventions qui veulent que ce soit fait dans l'intimité. Elle agit par pur

plaisir. Mais pour éviter que d'autres personnes ne soient scandalisées, essayez de la persuader de faire autre chose, de la distraire ou de lui donner un objet à manipuler, comme un mouchoir. Si vous échouez, essayez d'éloigner la personne et de l'emmener ailleurs, sans exercer une contrainte qui entraînerait une réaction violente.

- Que faire si la personne malade fait des avances sexuelles déplacées : Essayez de rester calme et doux. Faites comprendre à la personne que ses avances ne sont pas appréciées, en lui suggérant qu'elle a sans doute commis une erreur. Ne vous sentez pas personnellement visé par ses avances et gardez-vous de penser que vous y êtes pour quelque chose. Ce comportement résulte de la maladie et vous ne l'avez pas provoqué. La personne malade vous aura confondu avec quelqu'un d'autre. Un homme malade peut donc confondre sa fille avec sa femme, parce que sa fille ressemble à sa femme lorsqu'elle était jeune et qu'il se souvient très bien de son épouse dans la fleur de l'âge. Si la personne fait des avances déplacées, il est prudent d'en parler à un interlocuteur auquel vous faites confiance. Car même si vous avez réussi à gérer la situation, vous ne serez peut-être pas conscient d'être profondément affecté.
- Cherchez à trouver une explication possible à ce comportement : Il existe souvent une explication simple à un comportement qui semble d'ordre sexuel. Il peut s'agir de la seule façon de communiquer un besoin ou de faire face à une situation particulière. Si vous réussissez à ne pas être distrait ou dérangé par ce type de comportement, vous comprendrez ce dont la personne a besoin. Ce que vous pouvez prendre pour de la masturbation peut être une tentative pour se débarrasser de ses vêtements avant d'aller aux toilettes : une femme qui relève sa jupe ou un homme qui ouvre sa braguette. Cela vous paraît indécent, alors que la personne a seulement trop chaud et essaie de se rafraîchir un peu. Une infection des voies urinaires peut facilement provoquer des démangeaisons. Les

attouchements intimes peuvent exprimer un besoin de sécurité et de contact humain.

IV. LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :

D. LES CIBLES MOLECULAIRES :

Elles reposent surtout sur les cibles telles que le peptide A, la protéine Tau ou sur les voies moléculaires favorisant le neurodégénérescence.

3. Cible Amyloïde

La réduction de la synthèse du peptide A, qui est un métabolite normal des neurones, mais avec une très faible production, est un axe majeur de recherche. Des inhibiteurs de la β ou de la γ -sécrétases, qui sont les protéases coupant l'APP en A β , sont actuellement en cours de d'exploration de même que les activateurs de l' α -sécrétase qui coupe le peptide A β proche de son milieu, prévenant ainsi sa formation. Des molécules comme les agonistes muscariniques, statines ou les œstrogènes pourraient aussi avoir une activité comparable. Des composés réduisant la production d'APP sont aussi en cours d'études, de même que des molécules augmentant la dégradation du peptide A β ou empêchant son agrégation. Des études expérimentales ont aussi montré que la vaccination par le peptide A β ou l'immunothérapie passive par des anticorps anti-A β induisait une diminution des plaques séniles chez les souris transgéniques. Un premier protocole clinique a été réalisé au début des années 2000, mais la survenue de méningo-encéphalites graves a obligé les promoteurs à un arrêt de l'étude. De nouveaux protocoles thérapeutiques sont en cours avec des peptides plus petits qui seraient moins responsables de réactions immunitaires.

La réduction de la toxicité directe du peptide A β , comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, est aussi une voie prometteuse de recherche, mais n'ont pas atteint le stade de développement clinique [6].

4. Cible TAU

L'approche expérimentale et clinique est comparable à celle utilisé pour le peptide A β bien que les études soient un moins avancées. La diminution de la protection ou la dégradation ou de la phosphorylation de tau, par les inhibiteurs de la Gsk3 kinase par exemple, est une voie de recherche actuelle. Il est intéressant de noter que le lithium, utilisé dans le traitement des maladies bipolaires, est aussi un puissant inhibiteur de la Gsk3 kinase et de la phosphorylation de tau. De même le clivage du tau par des caspases engendre des formes qui s'agrègent plus facilement et les inhibiteurs de caspases pro-apoptiques pourraient représenter une double potentialité protectrice en bloquant les voies de mort cellulaire et de formation des tubules neurofibrillaires [118].

E. UTILISATION DES NEUROSTEROÏDES

3. Définition

Le terme de « neurostéroïdes » a été introduit il y'a une vingtaine d'années pour définir les stéroïdes présents dans le cerveau de rat, indépendamment de l'activité des glandes endocrines steroidogénés (gonades et glandes surrénales). Par la suite le concept de neurostéroïdes a évolué et désigne actuellement des stéroïdes synthétisés dans le système nerveux à partir du cholestérol. Ainsi, il ne fait pas référence à une catégorie chimique particulière de stéroïdes, mais à leur lieu de synthèse : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique [16, 108].

La présence et/ou l'activité de plusieurs enzymes steroidogénés sont démontrées dans le SNC chez les mammifères, les amphibiens et les oiseaux [48].

Certains neurostéroïdes sont également qualifiées de « neuroactifs ». La notion de « stéroïdes neuroactifs » est née de la démonstration d'une régulation rapide de la transmission nerveuse par les stéroïdes. De façon plus générale, elle concerne la modulation de fonctions du système nerveux par les stéroïdes quelle

que soit leur origine (centrale ou périphérique). Les stéroïdes neuroactifs ne sont donc pas tous des neurostéroïdes et tous les neurostéroïdes ne sont nécessairement actifs. Un nombre considérable d'études chez l'animal montre que les neurostéroïdes neuroactifs exercent des activités pléiotropes au sein du système nerveux, par des mécanismes paracrines et/ou autocrines, à la différence du mode endocrine des hormones stéroïdes sexuelles et surrénaлиennes. Ces travaux ont révélé leurs effets psychopharmacologiques et comportementaux sur des fonctions incluant la mémoire, l'anxiété, la réponse au stress, le sommeil, ainsi que des effets neurotrophiques/ neuroprotecteurs [109].

Les fonctions cérébrales des neurostéroïdes sont applicables chez l'humain. Les connaissances sont encore fragmentaires, compte tenu des difficultés méthodologiques et éthiques inhérentes à notre espèce, en particulier sur du tissu cérébral âge provenant de patients dont l'état neurologique et endocrinologique est établi au moment du décès. Néanmoins, des travaux récents indiquent la présence de plusieurs neurostéroïdes et l'expression d'enzymes steroidogénés dans des échantillons de cerveaux humains, en particulier de patients âgés atteints de la maladie d'Alzheimer [114]. Ils évoquent la possibilité du rôle des neurostéroïdes dans la protection des neurones endommagés par la présence de plaques séniles (dépôt de peptides beta-amyloïdes) et de dégénérescence neurofibrillaire (accumulation de protéine tau hyperphosphorylées), et en conséquence, dans la correction des facultés mnésiques diminuées [73, 110].

Dans cette brève revue, est décrite les données expérimentales qui démontrent les actions bénéfiques sur la mémoire et les effets neuroprotecteurs de certains neurostéroïdes, ainsi que les aspects physiopathologiques et biochimiques en relation avec le vieillissement et la maladie d'Alzheimer. Les stéroïdes mis en cause sont principalement la prégnénolone (PREG), la déhydroépiandrosterone (DHEA) et leurs dérives esters sulfates respectifs, SPREG et SDHEA ; la progestérone (PROG) et son métabolite 3α , 5α -tétra hydrogène (3α , 5α THPROG

ou allopregnanolone); ou encore les dérives 7 α -hydroxyles de la PREG et de la DHEA, 7 α -OH-PREG et 7 α -OH-DHEA.

L'activité des neurostéroïdes a été étudiée chez les animaux et chez l'homme, précisément chez l'homme âgé.

4. ACTIVITE DES NEUROSTEROIDES CHEZ L'HOMME

Les études épidémiologiques concluent à une diminution significative au cours du vieillissement des taux sanguins de PREG, SPREG, DHEA, SDHEA, 7 α -OH-DHEA. Cependant, celles qui ont recherché une relation entre ces taux circulants et la maladie d'Alzheimer demeurent controversées. Or si les taux circulants de certains stéroïdes sont considérés comme des marqueurs biologiques de l'âge, il est très probable qu'ils ne reflètent que très imparfaitement leurs taux dans le cerveau. L'obtention de données rigoureuses sur les concentrations de stéroïdes dans le cerveau humain s'avère essentielle.

2.3 Biosynthèse de neurostéroïdes dans le cerveau humain âgé

Les études biochimiques, d'immunohistochimie et de biologie moléculaire ont établi l'existence d'enzymes steroidogéniques telles que le cytochrome P450scc, la 5 α -réductase, la 3 α -hydroxy-stéroïde oxydo-réductase, la 17s-hydroxy-stéroïde oxydo-réductase et la 7 α -hydroxylase dans le SNC humain. De nombreuses inconnues persistent concernant la neurostroidogénése dans le cerveau âgé. Néanmoins, il a récemment été montré que l'expression des ARNm de la 7 α -hydroxylase est particulièrement diminuée dans le gyrus dentelé de patients Alzheimer [123]. De plus, une production significativement élevée de 7 α -OH-DHEA dans le cortex frontal et de Δ 5-androsténe-3s, 17s-diol (ADIOL) dans le cervelet et le striatum, comparés aux autres régions, est obtenue *in vitro* à partir de la DHEA, aussi bien chez des patients Alzheimer que chez des sujets non déments [123]. Ces données suggèrent que la production de 7 α -OH-DHEA et

d'ADIOL dans le SNC humain peut avoir une importance locale, en contribuant au contrôle de la disponibilité et des activités de la DHEA dans le cerveau.

2.4 Concentrations cérébrales de neurostéroïdes et relations avec les marqueurs biochimiques de la maladie d'Alzheimer

Deux études avaient déjà rapporté les taux des stéroïdes PREG, SPREG, DHEA, SDHEA et allopregnanolone (mesurés par RIA) dans des échantillons de cerveau humain [54, 72]. Cependant, dans ces travaux, l'âge des sujets variait de 2 à 85 ans et le statut neurologique des sujets âgés n'était pas indiqué.

Récemment, nous avons déterminé, par une méthodologie basée sur la spectrométrie de masse, les concentrations de 8 neurostéroïdes (PREG, SPREG, DHEA, SDHEA, progestérone et allopregnanolone, 7 α -OH-PREG et 7 α -OH-DHEA) dans des échantillons individuels de plusieurs régions cérébrales (hippocampe, amygdale, cortex frontal, striatum, hypothalamus et cervelet) de patients âgés (76-91 ans) souffrant de la maladie d'Alzheimer en comparaison avec des patients contrôlés non-déments. Le diagnostic avait préalablement été établi selon les critères du DSMIII-R (Mental Diagnosis and Statistical Manual Disorders, 3rd Edition, revised) pour la démence et du NINCDS-ARDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and related Disorders Association) pour la maladie d'Alzheimer, et confirmé par l'examen histologique post-mortem des cerveaux par la classification des plaques amyloïdes selon les critères du CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) et des stades de la dégénérescence neurofibrillaire (selon Braak et Braak).

De façon générale, les concentrations de tous les stéroïdes mesures sont plus faibles chez les patients Alzheimer comparées à celles des sujets contrôlés. De plus, celles de SPREG et SDHEA sont significativement diminuées dans le striatum, l'hypothalamus et le cervelet des patients Alzheimer, et cette baisse est inversement corrélée avec des concentrations élevées de la protéine tau

hyperphosphorylée dans ces régions et de la protéine beta-amyloïde corticale [23].

Nos résultats récents [123] indiquent que les concentrations de 7 α -OH-PREG dans l'hypothalamus et l'amygdale sont également inversement corrélées aux protéines tau hyperphosphorylée et beta-amyloïde, alors que pour les concentrations de 7 α -OH-DHEA, ni différence régionale, ni relation avec les deux marqueurs biochimiques de la maladie d'Alzheimer ne sont observées.

L'ensemble de ces données suggère un rôle neuroprotecteur du SPREG, du SDHEA et de la 7 α -OH-PREG dans la maladie d'Alzheimer.

F. LES STRATEGIES D'AVENIR

3. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

3.1. La classification de SCHNEIDER et TARIOT

De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation. Nous utiliserons la classification en fonction de leurs mécanismes d'action, empruntée à Schneider et Tariot [107].

- Le traitement du déficit cholinergique : choline, lécithine, autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase telle ? que la tacrine (suronacrine, velnacrine [Mentane®], synapton, heptyl-physostigmine, métrifonate, ENA 7 13, E-2020, MDL 73.745), agonistes et antagonistes muscariniques (ENS 163, PD129409, LY 246078, AF102B), autres agonistes indirects de l'acétylcholine (DuP 996, ondansétron). L'utilisation d'antagonistes de la galanine qui inhiberait la libération d'acétylcholine est le thème de recherche d'une équipe de l'université Rockefeller aux Etats-Unis [58].

- Le traitement du déficit dopaminergique : IMAOB (Sélégiline [Déprényl®], Lazabémide, MDL 72,974A). Burke et al (24) ont montré que le Déprényl® semblait avoir une légère efficacité au bout de 15 mois chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer de sévérité moyenne.
- Le traitement du déficit sérotoninergique : Citalopram
- Les substances augmentant le métabolisme cellulaire : dihydroergotoxine (Hydergine®), nicergoline (Sermion®), substances nootropes (piracétam [Nootropyl®, Gabacet®], oxiracétam, pramiractam, aniracétam, CI 933, BMY 21.502) alcaloïdes de la vincamine (vincocétine).
- Les stabilisateurs de membranes : Le ganglioside GM1 et la phosphatidylsérine sont utilisés. Svennerholm [117] a montré qu'une administration de GM1 en intra-ventriculaire aurait une action bénéfique chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- Les facteurs de croissance : L'équipe d'Olsen [13] a constaté de meilleures performances mnésiques chez un malade traité pendant 3 mois par du NGF (nerve growth factor) en perfusion intracérébrale. Le NGF ne pénètre pas la barrière hémato-encéphalique, sauf si la protéine est fixée à un anticorps anti-récepteur de la transferrine [48]. C'est pourquoi deux laboratoires, Genetech et Synergen, en collaboration avec les laboratoires Syntex, vont entreprendre des essais thérapeutiques dans ce sens.
- Les traitements immunologique et anti-inflammatoire comme l'indométacine et la prednisone : Des études épidémiologiques ont montré

qu'il existait une corrélation négative entre la consommation d'anti-inflammatoires et la survenue de la maladie d'Alzheimer [21].

- Les agents chélateurs comme la desferrioxamine [29]: Le silicate d'aluminium a été retrouvé à des concentrations élevées au sein de la dégénérescence neurofibrillaire, mais les études épidémiologiques ont montré que l'utilisation de médicaments à base d'aluminium ne semblait pas augmenter le risque de maladie d'Alzheimer.
- Les antagonistes des canaux calciques comme la nimodipine [121] : Après un essai positif aux Etats-Unis, une étude en phase III, réalisée en collaboration par les laboratoires Bayer-Pharma et Specia, est actuellement en cours en France.
- Les acides aminés excitateurs comme la milacémide [35]: On connaît leur rôle dans le processus de mémorisation. Mais un excès d'acides aminés excitateurs peut également conduire à une neurotoxicité, par le biais possible d'une entrée massive de calcium dans la cellule. Lawlor et Davis [75] penchent en faveur d'une augmentation de la fonction glutaminergique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- Les piégeurs des radicaux libres : les travaux de Behl et al [18] suggèrent que l'utilisation de piégeurs des radicaux libres inhibe la toxicité de la protéine bêta- amyloïde sur des cultures de cellules nerveuses.
- Les autres voies d'avenir :
 - ✓ Les médicaments pouvant interférer dans le dépôt de la protéine amyloïde ou l'agrégation des protéines tau.

- ✓ La thérapie génique : Le chromosome 21 a été associé à la forme précoce de la maladie d'Alzheimer familiale. Il existerait une anomalie du gène codant pour le précurseur de la protéine béta-amyloïde située sur ce chromosome. Le chromosome 14 a été associé à certaines formes précoces familiales de la maladie d'Alzheimer. Le gène codant pour l'apoE4, situé sur le chromosome 19, est le premier gène à avoir été associé à la forme tardive commune de la maladie d'Alzheimer. Le tiers environ des patients atteints de maladie d'Alzheimer ont le gène de l'apoE4. Strittmatter et al. [115] ont démontré que les homozygotes pour le gène avaient huit fois plus de risque de développer la maladie que les patients homozygotes pour l'apoE3. L'équipe de Kuusisto [71] a montré que l'allèle epsilon 4 de l'apoprotéine E4 est deux fois plus fréquent dans une population atteinte de la maladie d'Alzheimer comparée à la population non démente de même âge. De l'apoprotéine a été retrouvée dans les plaques séniles et au niveau de la dégénérescence neurofibrillaire. L'apoprotéine E3 liée à la protéine tau et non à l'E4 [116] si bien que, si l'E3 venait à manquer, on observait la mort neuronale par dégénérescence neurofibrillaire. Il a été également montré que l'E4 se lie à la protéine amyloïde, la rendant insoluble. C'est pourquoi le dépistage génétique, en tenant compte des problèmes éthiques qu'il pourrait soulever, donnerait la possibilité de suivre une population à risque et de lui proposer une thérapeutique adaptée le plus tôt possible, avant l'installation de lésions cérébrales irréversibles. Il reste cependant à isoler les gènes responsables et à définir la population à risque. Ceci ne peut être envisagé actuellement, en l'absence de traitement curatif ;

- ✓ la transplantation neuronale : des greffes de fibroblastes produisant du NGF ont été tentées avec succès par l'équipé de Kordower [70].

3.2. L'immunothérapie proprement dite :

Sur des souris transgéniques exprimant la MA, l'immunisation active et passive utilisant le peptide A β 42 entraîne une diminution des dépôts de peptide A β , une diminution du nombre de plaques amyloïdes et une amélioration des performances cognitives [33, 102]. Cet effet peut être expliqué de deux manières : la première hypothèse suppose que l'anticorps anti-A β se lie au peptide A β en périphérie, ce qui modifie l'équilibre dynamique de ce peptide dans le cerveau, le LCR et le plasma ; la deuxième hypothèse propose que l'anticorps anti-A β traverse la barrière hémato-encéphalique, se lie aux plaques A β , et entraîne leur dégradation par les cellules microgliales. L'utilisation d'un vaccin anti-A β adapté pour l'homme, AN-1792, a donné de bons résultats au début des essais, puis des cas de méningo-encéphalites sont apparus, entraînant l'arrêt de cet essai. Cependant, les recherches continuent afin de trouver une immunisation efficace et anodine [102].

Des anticorps particuliers à une seule chaîne, appelés « intra-corps », permettent de limiter la production du peptide A β selon des expériences sur des cellules embryonnaires de rein humain.

Un intra-corps sFvb1 se fixe à côté du site de clivage de la β sécrétase au niveau de l'APP dans le réticulum endoplasmique (RE). Cet intra-corps inhibe, de ce fait, le clivage de l'APP par la β sécrétase. Un autre intra-corps sFvb1-KDEL contient une séquence qui entraîne sa rétention dans le RE et, par conséquent, celle de l'APP par le RE [84].

3.3. Les antiagrégants :

Des molécules peptidiques ont été synthétisées et utilisées pour bloquer l'agrégation du peptide A β . Ces molécules sont capables de se lier au peptide A β sous la configuration en feuillets β , empêchant la formation de plaques amyloïdes. D'autres substances non peptidiques, des aminopyrazoles Trimer et Ampox, sont capables de se lier au peptide A β *in vitro* selon la même configuration, retardant ainsi l'agrégation des peptides A β .

Cependant, il n'y a aucune donnée sur la toxicité des complexes formés entre le peptide et l'inhibiteur. Aussi, des études sont nécessaires sur des cultures cellulaires et sur des souris pour compléter ces résultats [105]. Une autre substance, l'apomorphine, ainsi que ses dérivés permettent d'empêcher l'agrégation fibrillaire du peptide A β *in vitro*. Cette substance se lie au peptide A β et favorise son agrégation en oligomères, entraînant l'accumulation de protofibrilles. La présence de deux groupements hydroxyle dans la molécule d'apomorphine est nécessaire à sa capacité d'inhiber l'agrégation du peptide A β . L'utilisation de cette substance *in vivo* permettra d'identifier la forme responsable de la toxicité du peptide β A et d'explorer son intérêt dans le traitement antiagrégant de la MA [74]. Enfin, une neuropeptidase appelée « insulysine » permet de dégrader le peptide A β en plusieurs fragments, par un clivage en des sites précis du peptide. Les produits obtenus ne sont pas toxiques et ne participent pas à la formation ou au développement de la plaque amyloïde, propriétés qui pourraient faire utiliser ces peptidases comme moyen thérapeutique dans le traitement de la MA [82].

3.4. Les inhibiteurs des sécrétases :

Le gène codant pour la β sécrétase BACE (β -site APP cleaving enzyme) a été récemment localisé. Une étude explorant l'importance de l'activité β sécrétase de ce gène et les conséquences de son inhibition sur le pronostic vital, a utilisé un modèle de souris chez lesquelles le gène BACE a été supprimé. L'examen des

souris porteuses des modifications génétiques n'a révélé aucune différence entre leur état de santé et celui des souris témoins. Aussi, la mesure de l'activité β sécrétase au niveau des cultures de cellules corticales obtenues à partir des fœtus de ces mêmes souris a révélé une diminution de cette activité. Le taux du peptide A β était également diminué dans ces cultures. Ainsi, la BACE est la principale β -sécrétase dans le tissu cérébral chez la souris. Ces données permettent d'orienter les recherches vers des substances qui peuvent inhiber la β sécrétase, et ainsi constituer un bon moyen thérapeutique dans la MA [104]. Un inhibiteur de la γ -sécrétase (GSI), appelé N-[N-(3,5-difluorophénacétyl)-L-alanyl]-S-phénylglycine-t-butylester (DAPT), a été testé sur des souris transgéniques exprimant le peptide A β en grandes quantités. Le DAPT administré avant l'exercice, par voie orale, a entraîné une diminution du taux du peptide A β et une amélioration des performances cognitives des souris [26].

3.5. La taurine :

On a démontré sur des cultures de cellules rétiniennes que la toxicité du peptide A β met en jeu les récepteurs au glutamate, et que la taurine protège les neurones contre cette toxicité en activant le récepteur GABA. Cette neuroprotection est obtenue également avec l'utilisation du GABA et des autres agonistes des récepteurs GABA, comme le phénobarbital et la mélatonine.

C'est pourquoi des études sur l'efficacité de la taurine ou les agonistes GABA dans le traitement de la MA sont nécessaires pour pouvoir proposer ces substances comme moyens thérapeutiques de la MA [78].

3.6. L'homéopathie dans la MA :

Des travaux répétés en clinique et en sciences fondamentales concernant des substances en très hautes dilutions ne permettent plus de réduire l'ensemble des résultats à placebo ou à artefacts [14]. D'autant que, curieusement, les propriétés auxquelles, l'homéopathie fait appel, correspondent.

L'homéopathie est régulièrement confortée par les découvertes en neurogériatrie et en alzheimérologie.

- Plasticité et réversibilité des phénomènes biologiques : l'hippocampe fait preuve de plasticité : on connaît son étonnant développement chez les chauffeurs de taxi. L'entraînement physique possède le même effet : il augmente le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) circulant, un facteur neurotrophique essentiel lié aux variations de volume de la partie antérieure de l'hippocampe. Des travaux récents ont montré que les fibroblastes de sujets très âgés, dont ceux d'un centenaire, peuvent retourner à l'état de cellules pluripotentes [101].
- Nécessité de la prise en compte de la globalité réactionnelle de l'organisme. Nous avons déjà signalé que diabète, insuline et maladie d'Alzheimer sont liés. Le prion est probablement aussi lié à l'Alzheimer [22].
- Inversion des effets d'une même substance selon la dose. Selon la concentration, la protéine beta-amyloïde provoque des effets inverses : elle est délétère aux concentrations nano-molaires, alors qu'aux concentrations pico-molaires (qui sont celles du cerveau normal) il apparaît, sur les cellules en culture, qu'elle protège les neurones et qu'elle favorise la mémoire [132]. Des travaux plus récents ont confirmé ces données sur la long term potentiation (LTP), support physiologique de la mémoire.
- Nécessité de raisonner en termes de régulation-équilibration (homéostasie) : Non seulement pour comprendre les phénomènes physiopathologiques de la maladie, mais aussi pour les corriger. À propos

de l'action inverse, selon la dilution, de la protéine β amyloïde, Yves Christen écrit que celle-ci exercerait donc plutôt « une fonction régulatrice [...] cadrant assez bien avec la capacité de l'organisme à mettre en place une forme d'allostasie lorsqu'il subit une perturbation ».

4. LES STRATEGIES PREVENTIVES :

4.1. L'utilisation des antioxydants

Au cours de la MA, la perte neuronale est due au stress oxydatif et la toxicité du peptide β A se fait par l'intermédiaire des radicaux libres. Les mitochondries seraient l'élément cible des radicaux libres. Le dysfonctionnement mitochondrial entraîne une diminution de la sécrétion de l'APP et une augmentation de la production des dérivés amyloïdogéniques qui sont des métabolites intermédiaires dans la production de peptide β A. Les radicaux libres inhibent également l'activité des protéasomes dont le rôle est d'éliminer les protéines intermédiaires du métabolisme afin de maintenir la survie neuronale et la mémoire à long terme. L'utilisation de la vitamine E à des doses thérapeutiques a permis de ralentir la progression de la MA. Cependant, il est recommandé d'utiliser une supplémentation de plusieurs antioxydants à des doses moyennes, plutôt qu'un seul à dose élevée à cause de la toxicité engendrée. Ainsi, il est préférable d'associer de la vitamine E sous la forme de d- α -tocophéryl succinate et d- α -tocophérol, la vitamine C, la vitamine A, le β -carotène, la vitamine D et la vitamine B12. La supplémentation par la vitamine B12 augmente l'activité de l'acétylcholine transférase dans les neurones de chats et améliore les fonctions cognitives chez les personnes atteintes de MA. Le coenzyme Q10, la NADH et le glutathion associé au sélénium pourraient avoir un intérêt dans la prévention et éventuellement dans le traitement de la MA [52, 94].

On a constaté récemment que la mélatonine possédait des propriétés anti-oxydantes. Sur des cultures de cellules de neuroblaste, l'ajout de mélatonine

prévient la mort cellulaire induite par l'exposition au peptide A β . Ceci est possible en empêchant la peroxydation lipidique induite par le peptide β A ou due à l'inhibition de la supéroxyde dismutase. La mélatonine bloque, également, l'augmentation du taux intracellulaire de calcium, induite par le peptide A β . D'autres études sont nécessaires pour explorer l'intérêt de son utilisation thérapeutique au cours de la MA [87].

4.2. Le Ginkgo biloba

Il s'agit d'une substance extraite de l'arbre Ginkgo biloba qui possède des propriétés anti-oxydantes, neuroprotectrices et cholinergiques.

Des études ont montré un effet significatif sur l'amélioration des fonctions cognitives chez les personnes atteintes de démence.

Grâce à sa propriété d'anti-oxydante, il est utilisé dans la prévention de la MA [81].

4.3. Les statines :

Les statines permettent de diminuer le risque de survenue de la MA et de ralentir le déclin cognitif au cours de cette maladie [30]. Dans une étude concernant la relation entre les statines et le peptide β A, on a constaté, sur des cultures cellulaires de rat, une diminution du taux intracellulaire et extracellulaire du peptide β A40 de 40-50% et du peptide β A42 de 29-33%. Cet effet est dû au traitement de ces cellules par la lovastatine ou la simvastatine. Le même effet a été obtenu sur des cellules contenant une mutation de l'APP. L'utilisation de la simvastatine *in vivo* chez le cochon d'Inde a montré une diminution du taux du peptide β A40 et β A42 dans le LCR et dans le tissu cérébral [42]. Une analyse des études explorant les effets des hypolipémiants en général, et ceux des statines en particulier, sur la diminution du risque de survenue des troubles cognitifs a montré la supériorité des statines. Ceci laisse supposer que l'effet protecteur de ces dernières ne se limite pas uniquement à la diminution du taux de cholestérol, mais aussi à leurs propriétés anti-oxydantes et anti-

inflammatoires [39]. Cependant, certaines études n'ont pas pu prouver l'intérêt de l'utilisation des statines dans la prévention de la MA [131].

4.4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Peut-on prévenir la maladie d'Alzheimer avec des anti-inflammatoires ? La question a nourri une polémique, mais il semblerait que l'équipe de Bas in't Veld, du département d'épidémiologie et de bio-statistiques de l'hôpital Erasme à Rotterdam, ait enfin réussi à en démêler le fil, et réponde à la question par l'affirmative.

La discussion trouve son origine dans une série d'observations qui montrent, autour des lésions typiques de la maladie - les plaques amyloïdes -, la présence de marqueurs de l'inflammation tels que des anticorps et des cellules microgliales. L'inflammation est-elle la cause ou la conséquence de la maladie ? La question reste posée. Mais dans le doute les médecins imaginent rapidement que les anti-inflammatoires, et en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS, dont font partie l'aspirine et l'ibuprofène, puissent bénéficier aux patients. Depuis le début des années 1990, plusieurs études se succèdent, qui appuient ou au contraire infirment la relation entre AINS et une occurrence moindre ou retardée de la maladie d'Alzheimer. En 1998, Bas in't Veld participe à une étude aux résultats ambigus, qui révèle néanmoins partiellement la clé de l'énigme : l'effet des AINS ne serait tangible que si le médicament est utilisé pendant au moins deux ans avant l'apparition des premiers symptômes cliniques de démence.

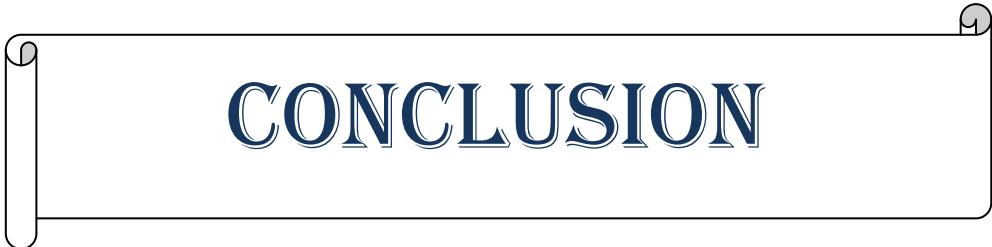
C'est aujourd'hui chose vérifiée. L'équipe néerlandaise a dépouillé les résultats d'une étude énorme : un ensemble de presque 7 000 personnes de plus de 55 ans, ne montrant initialement aucun symptôme de démence, ont été suivies pendant 8 ans, du 1er janvier 1991 au 31 décembre 1998. Ce travail présente deux qualités particulièrement remarquables. Tout d'abord, un groupe homogène. Les personnes étudiées habitaient toutes Ommoord, dans la banlieue de Rotterdam.

De plus, la prise de médicament ne fut pas évaluée au moyen de questionnaires pas toujours fiables, mais via les fichiers informatiques des pharmacies. Aux Pays-Bas, celles-ci stockent en effet toutes les informations relatives aux médicaments délivrés par leurs soins.

Les résultats sont clairs : la prise régulière d'AINS, pendant une durée cumulée de deux ans ou plus, et au moins deux ans avant la période d'apparition des symptômes cliniques, divise par cinq le risque de contracter la maladie. Cette protection existe quelle que soit la dose journalière, ou la molécule utilisée. Une exception toutefois, l'aspirine, dont la consommation ne semble pas entraîner de diminution du risque. Mais comme le fait remarquer John Breitner, de la faculté de médecine Johns Hopkins, cela tient probablement à un défaut du protocole. En effet, les pharmacies néerlandaises ne gardent de trace que des médicaments distribués sur ordonnance, ce qui n'est pas le cas de l'aspirine. Une incohérence qui a probablement empêché d'observer les effets de la molécule. Une autre catégorie d'AINS n'apparaît pas dans l'étude, parce qu'ils n'étaient pas disponibles à l'époque : les nouveaux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2. Il serait important de vérifier qu'ils disposent de cette propriété protectrice, car à la différence des AINS classiques, ils ne provoquent ni ulcères ni hémorragies intestinales [15].

4.5. L'usage de la vitamine D :

Deux nouvelles études figurant dans les revues de la série gérontologie A : Sciences biologiques et sciences médicales montrent que la vitamine D peut être un élément essentiel pour la santé cognitive des femmes à mesure qu'elles vieillissent. Un taux supérieur en vitamine D alimentaire est associé à un risque moindre de développer la maladie d'Alzheimer.



CONCLUSION

L'évolution démographique de la population mondiale aboutit à un vieillissement démographique croissant. Sous la déferlante du vieillissement démographique, la maladie d'Alzheimer, dont l'âge est un facteur incontestable de risque, est devenue l'une des principales causes de démence de la personne âgée dans le monde.

La lutte contre la maladie d'Alzheimer est l'un des principaux objectifs de la santé publique. Actuellement, quelque 36 millions d'individus sont atteints de maladie d'Alzheimer au niveau mondial et on estime approximativement que 25% des personnes atteignant l'âge de 90 ans vont souffrir de cette cruelle affection.

La question qui revient sans cesse est : allons-nous tous souffrir de la maladie d'Alzheimer ?

Toutes les stratégies thérapeutiques visant à prévenir ou ralentir le déclin cognitif et fonctionnel ont été à ce jour décevants.

Plusieurs études récentes utilisant des anticorps dirigés contre les plaques de beta-amyloïde afin de réveiller le système immunitaire et d'assurer une clearance de ces plaques suscitaient beaucoup d'espoirs au sein de la communauté médicale. Malheureusement, trois industries pharmaceutiques (Johnson&Johnson, Pfizer et Eli Lilly) viennent d'annoncer l'absence d'impact de cette immunothérapie (bapineuzumab, solanezumab) sur la progression de la maladie d'Alzheimer en comparaison au placebo [68]. Des experts évoquent que ces stratégies thérapeutiques interviennent trop tardivement dans l'évolution de la maladie. Est-ce que ces médicaments devraient être administrés très tôt par analogie à un traitement hypolipémiant préventif de l'athérosclérose? Cette question reste sans réponse et les échecs thérapeutiques sont décevants pour les patients, leur famille et la communauté médicale.

Toutefois, une récente et remarquable observation scientifique suscite une lueur d'espoir en relation avec la maladie d'Alzheimer. Dans une issue de *Nature* parue en août 2012, T. Jonsson et co-auteurs ont décrit l'identification d'une

mutation dans le gène codant pour la protéine précurseur de la β -amyloïde (APP) qui est associée à une protection très significative du risque de développer une maladie d'Alzheimer ou tout autre trouble cognitif [68].

La maladie d'Alzheimer n'est plus une maladie que l'on ne traite pas. Les traitements symptomatiques, actuellement axés, pour l'essentiel, sur la compensation du déficit cholinergique ont montré, sous essais contrôlés, une amélioration modérée mais significative des fonctions cognitives, des activités de la vie quotidienne et du jugement global porté sur le patient par ses proches et le médecin. Des médicaments tels que la Mémantine agissant sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs seront développés dans l'avenir. Les effets de ces traitements, non négligeables, resteront cependant limités puisqu'ils n'ont pas d'action sur la dégénérescence et la mort neuronale. D'autres pistes thérapeutiques, issues de la constatation épidémiologique de la réduction du risque de maladie d'Alzheimer chez les patients traités pour une autre affection, fournissent des indications pour la prévention.

Même si l'espoir est considérable en ce qui concerne l'évolution de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, il serait préférable d'insister sur sa prévention.

A l'étape actuelle des connaissances, la seule prévention possible est la prise en charge précoce et sérieuse des facteurs. Il importe donc de déterminer les charges à risques. Il s'agit des personnes en âges avancés (à partir de la soixantaine), des personnes ayant un parent (au premier degré) atteint de la MA, de trisomie 21 ou de la maladie de parkinson, des personnes ayant une maladie cardiovasculaire, des personnes dont le gène de l'apolipoprotéine E porte l'allèle E4 et des personnes souffrant d'une pathologie psychiatrique. Les personnes souffrant d'une MCI, de la trisomie 21 ou de la maladie de parkinson sont aussi des personnes à risque. Il est donc souhaitable de détecter le plus tôt

possible les sujets présentant ces facteurs de risque afin de démarrer une prise en charge précoce et correcte.

Dans le cadre de la prévention, plusieurs produits sont proposés :

- De l'EGB (Extrait de Ginko Biloba)
- Des antioxydants
- Des hormones...

Plusieurs actions préventives contre la formation de plaque amyloïde sont envisagées. Ces actions concernent le clivage enzymatique de la protéine précurseur du peptide β amyloïde, l'agrégation du peptide amyloïde en plaque amyloïde, et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Le mécanisme de la prévention reste encore spéculatif.

Pour une prise en charge adéquate des symptômes de la maladie d'Alzheimer, il serait louable de formuler quelques recommandations.

- Instaurer le traitement le plus précocement possible, ce qui suppose un diagnostic précoce,
- Privilégier le traitement des symptômes les plus perturbants,
- Eviter les médicaments anticholinergiques dans la maladie d'Alzheimer,
- Eviter les benzodiazépines le plus possible, car aggravant les troubles cognitifs,
- Ne pas combiner plusieurs anticholinestérasiques,
- Limiter et contrôler l'automédication,
- Veiller sur l'observance du traitement,
- Eviter la consommation injustifiée de médicaments,
- Essayer la Mémantine dans la phase de début et comparer les résultats à ceux obtenus dans les démences sévères,
- Trouver d'autres molécules agissant sur les récepteurs NMDA,

- Explorer la piste visant à saturer l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine,
- Pousser plus loin les études sur l'Acéroline (agoniste muscarinique),
- Ne pas fumer car non seulement le tabac ne protège pas mais la mortalité au sein des fumeurs déments est plus élevée.
- Ne pas consommer d'alcool pour prévenir ou soigner la démence car cela est inutile.
- Avoir des activités physiques et sociales régulières.
- Former le personnel de santé pour un dépistage et une prise en charge précoce et corrects.
- Entreprendre des recherches sur la greffe neuronale.

REFERENCES

1. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *Jama* 2004;292:1447-1453
2. Ackermann U, et al (2007) Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia *Neurology* 68:1718–1725
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé. Recommandations pratiques pour diagnostiquer la MA : [http : www.
Anaes.fr](http://www.Anaes.fr) 2000
4. Aguerro Torres II; Fratiglioni L; Guo et al. Dementia as the major cause of functional dependance in the elderly; 3-year follow-up data from a population-based study. *J Public Health* 1998; 88: 1452-145
5. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: Results from the Three-City Study. *Neurology* 2009;73:854-861
6. Akiyama H, Barger S, Barnum S. Inflammation and Alzheimer. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.
7. Andersen K., Launer L.J., Dewey M.E. ET al. *Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. Neurology* 1999; 53:1992-7.

8. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, et al (1999) Cerebrospinal fluid beta-amyloid (1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol* 56:673-680
9. Ankri J. & Poupart M. *Prevalence and Incidence of dementia in the very elderly: a literature review. Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:349-60
10. Bachman D.L., Wolf P.A., Linn R.T. et al. *Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. Neurology* 1993; 43:515-9.
11. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *Bmj* 2002;325:932-933
12. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007;69:1921-1930
13. Barinaga ,M. Neurotrophic factors enter the clinic. *Scie,lcc* 1994;264:7724
14. Barret-Connor E, Stuenkel CA. *Hormone replacement therapy (HRT). Risks and benefits. Int J Epidemiol* 2001; 30: 423-6.
15. Bas in't Veld et al., *N. Eng. J. Med.*, 345, 1515, 2001

16.Baulieu EE.*Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system.* Recent Prog Horm Res 1997; 52: 1-32

17.Bear MF, Connors BW, Paradiso M. Neurotransmetteurs : Organisation anatomo-biochimique du système nerveux, in Neurosciences. À la découverte du cerveau, Éditions Pradel, traduction et adaptation française, André Nieoullon, 1997 : 122-150.

18.Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. Cell 1994;77:817-27

19.Belmin Joel. Le glutamate un neurotransmetteur impliqué dans le vieillissement cérébral et la MA. La revue de Gériatrie 2003 ; 28 (6 : 493-499)

20.Blennow K, Hampel H (2003) CSF markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2:605–613

21.Breitner JCS, Gau BA, Welsh KA et al. Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. Neurology 1994;44:227-32

22.Brinton RD.*Impact of estrogen therapy on Alzheimer's disease: a fork in the road?* CNS Drugs 2004; 18: 405-22.

23.Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al (2002) Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. Arch Neurol 59:1267–1272

- 24.Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP, Bayer BL, Ranno AE, Willcockson NK. L deprenyl in the treatment of mild dementia of the Alzheimer type: results of a 15.month trial. J Anz Gvrintr Sot, 1993;41:121Y-25
- 25.Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. Int J Geriat Psychiatry 1999; 14: 3-47.
- 26.*Comery TA, Martone RL, Aschmies S, et al. Acute γ -secretase inhibition improves contextual fear conditioning in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci 2005; 25: 8898-902.*
- 27.Comenges D., Joly P., Letenieur L. & Dartigues JF. *Incidence and mortality of Alzheimer's disease or dementia using an illness death model. Stat Med 2004, 23: 199-210.*
- 28.Comenges D., Joly P., Letenieur L. & Dartigues JF. *Incidence and mortality of Alzheimer's disease or dementia using an illness-death model. Stat Med 2004, 23: 199-210.73*
- 29.Crapper-McLachlInn DR, Dalton AJ, Kruck TP rr al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. Lancet 1991;337:1304-8
- 30.Dekosky ST. *Statin therapy in the treatment of Alzheimer disease:what is the rationale? Am J Med 2005; 118 (Suppl 12A): 48-53.*

- 31.Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome-A double-blind, placebo-controlled trial. Arzneim-Forsch/drug Res 1991 ; 41 (II) : 773-80.
- 32.Dr Claude BERR, Directeur de recherche Inserm, Inserm U888,
Pathologies du système nerveux : Recherche épidémiologique et clinique. Université Montpellier 1, CMRR Languedoc-Roussillon, CHU Montpellier, Juin 2010
- 33.Du Y,Wei X,Dodel R,et al.Human anti- β -amyloid antibodies block β -amyloid fibril formation and prevent β -amyloid-induced neurotoxicity. Brain 2003; 126: 1935-9.
- 34.Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. « Les cinq mots » épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Presse medicale 2002;31:1696–9.
- 35.Dysken MW, Mendels J, Le Witt P et al. Milacemide: a placebo-controlled study in senile dementia of the Alzheimer type. J Am Geriatr Sot 1992; 40:503-6
- 36.Eaker ED ; Mickel SF ; Chyou PH ; et al. Alzheimer's disease or other dementia and medical care utilization, Ann Epidemiology 2002; 12: 3945
- 37.Epidémiologie de la MA, C. BERR. Le concours médical, 6/6/98 120-122

38.Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés, C. Helmer, F. Pasquier et J-F Dartigues, Medecine Sciences, mars 2006.

39.*Eтminan M, Gill S, Samii A. The role of lipid-lowering drugs in cognitive function: a meta-analysis of observational studies. Pharmacotherapy 2003; 23: 726-30.*

40.Evans DA ; Funkenstein HH ; Albert MS ; Scherr PA ; Cook NR ; Chown MJ ; Hebert LE ; Hennekens CH ; Taylor JO (1989). Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA* 262 : 2551-2556.

41.Évaluation cognitive des démences sévères SIB
(Severe Impairment Battery), Version française GRECO, Éditions et Applications Psychologiques, EAP, 2001.

42.*Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β-amyloid peptides Aβ42 and Aβ40 in vitro and in vivo. PNAS 2001; 98: 5856-61.*

43.Ferris SH, SchmidT F, Doody R *et al.* Long-term treatment with the NMDA antagonist, memantine : results of a 24-week, open-label extension study in advanced Alzheimer's disease, presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology.
Waikoloa Village, December 9-13, 2001

- 44.Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:195-204
- 45.F. Forrette, H. Becker. La maladie d'Alzheimer un fléau mondial aussi important que le cancer.
- 46.Folstein MF, Folstein SE, McHUGH PR. « Mini Mental State » : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975; 12: 189-98.
- 47.Fratiglioni L, Paillard Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology* 2004;3:343-353
- 48.Friden PM, Walus LR, Watson P et al. Blood-brain barrier penetration and in vivo activity of NGF conjugate. *Science* 1993; 259:373-7
- 49.Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 2007;11:132-152
- 50.Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome-a double-blind placebo-controlled study. *Arzneim-Forsch/drug Res* 1992; 42 (II): 904-12.
- 51.Goustafson. A life-course approach to the etiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol* 2006;5(1):87-96.

52. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 630S-6S.

53. Haley R.W, MD. Is there a connection Between the Concentration of Cholesterol Circulating in Plasma and the Rate of Neuritic Plaque Formation in Alzheimer Disease? *Arch Neuro/Oct* 2000; 57:1410-1412

54. Hammond GL, Hirvonen J, Vihko R. Progesterone, androstenedione, testosterone, 5 α -dihydrotestosterone and androsterone concentrations in specific regions of the human brain. *J Steroid Biochem* 1983; 18: 185-9

55. Hebert L.E., Beckett L.A., Scherr P.A. & Evans D.A. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15:169-73

56. Hejl A.; Hogh P.; Waldemar G.; Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;74 (7): 1008

57. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:803-808

58. Hodes RJ. Alzheimer's disease: treatment research finds new targets. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:679-81 Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP, B

59. Hofman A; ott A; Breteler MMB et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349:151-4

60.: <http://www.archneurol.com>

61. <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/alzheimer/11746-alzheimer-stades-maladie.htm>

62. <http://ist.inserm.fr/basisrapports/alzheimer.html>

63. <http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/quid-de-la-maladie-dalzheimer>

64. <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/alzheimer/niv2/definition-demence.htm>

65. www.doctissimo.com/FichesMedicaments_exelon/CLASSE_rivastigmine/LABO_novartis_europharm (avril 2013)

66. www.futura-sciences.com/ alzheimer's disease/ novembre 2012

67. <http://www.biomedgerontology.oxfordjournals.org>.

68. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012;488(7409):96–9.

69. Jorm A.F. & Jolley D. *The incidence of dementia: a meta-analysis*. *Neurology* 1998; 51:728-33.

- 70.Kordower JH, Winn SR, Liu YT et al. (I/. The aged monkey basal forebrain: rescue and sprouting of axotomized basal forebrain neurons after grafts of encapsulated cells secreting human nerve factor. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 10898-902
- 71.Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K et al. (I/. Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. Br Med J 1994; 309:636-8
- 72.Lanthier A, Patwardhan VV. Sex steroids and 5-en-3 β -hydroxysteroids inspecific regions of the human brain and cranial nerves. J Steroid Biochem 1986; 25: 445-9.
- 73.Lapchak PA, Araujo DM. Preclinical development of neurosteroids as neuroprotective agents for the treatment of neurodegenerative diseases. Int Rev Neurobiol 2001; 46: 379-97.
- 74.Lashuel HA, Hartley DM, Balakhaneh D, et al. New class of inhibitors of amyloid β - fibril formation. Implications for the mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease. JBC 2002; 277: 42881-90.
- 75.Lawlor BA, Davis KL. Does modulation of glutamate function represent a viable therapeutic strategy in Alzheimer's disease? Biol Psychiatr 1992; 31: 337-50
- 76.Le DA, LIPTON SA. Potential and current use of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor antagonists in diseases of aging. Drugs and Aging 2001; 18 (10): 717-24.

- 77.Letenneur L., Commenges D., Dartigues J.F. & Barberger Gate A. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* 1994; 23:1256-61.
78. Louzada PR,Lima ACP,Mendonça-Silva DL, et al.Taurine prevents the neurotoxicity of β amyloid and glutamate receptor agonists:activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders. *FASEB J* 2004; 18: 511-8.
- 79.Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques médicaux et sociétaux. Expertise collective INSERM Les éditions INSERM 2007
- 80.Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif. Recherche et pratique clinique Volume 9. Serdi Edition (Paris) 2004.
- 81.Masse I,Bordet R,Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1624-9.
- 82.Mukherjee A, Song ES, Kihiko-Ehmann M, et al. Insulysin hydrolyzes amyloid β peptides to products that are neither neurotoxic nor deposit on amyloid plaques. *J Neurosci* 2000; 20: 8745-9.
- 83.Ostbye T; Crosse E. Net Economic costs of dementia in Canada. *Can Med ASS* 1994; 151(10):1457-1464
- 84.Paganetti P,Calanca V, Galli C, et al. β -site specific intrabodies to decrease and prevent generation of Alzheimer's A β peptide. *JCB* 2005; 168: 863-8.

- 85.Panisset M, Roudier M, Saxton J *et al.* Batterie d'évaluation neuropsychologique pour la démence grave. Presse Médicale 1992; 21 : 1271-4.
- 86.Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie 1993; heft 2, S : 103-17.
- 87.*Pappolla MA, Sos M, Omar RA, et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. J Neurosci* 1997; 17: 1683-90.
- 88.Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. Drug News Perspect 1998; 11 (9): 523-69.
- 89.Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. Neuropharmacology 1999; 38: 735- 67.
- 90.Pfizer, 2007- monographie d'ARICEPT /20-21-22-23/58
- 91.: pfizer, 2007- monographie d'ARICEPT /19/58
- 92.Pfizer, 2007- monographie d'ARICEPT /8/58

93.: Pfizer, 2007- monographie d'ARICEPT /18/58

94. Prasad KN,Cole WC,Prasad KC. Risk factors for Alzheimer's disease: role of multiple antioxidants, non-steroidal anti-inflammatory and cholinergic agents alone or in combination in prevention and treatment. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 506-22.
- 95.Rapp RS, Espeland MA,Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in post menopausal women. The women's health initiative memory study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
- 96.Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008;70:1786-1794
- 97.Reisberg B, Ferris SH, Anand R *et al*. Functional staging of dementia of the Alzheimer's type. *Ann NY Acad Sci* 1984; 435 : 481-3.
- 98.Reisberg B, Ferris SH, Deleon MJ *et al*. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
- 99.Reisberg B, Doody R, Stöffler A *et al*. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2003; 348(14) : 1333-41.
100. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH *et al*. Treatment of advanced Alzheimer's disease with memantine, an NMDA antagonist:results of a

6month multicenter randomized controlled trial, presented at the Annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan: Puerto-Rico, December 10-14, 2000.

101. Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST), Psychopharmacology
102. Reynolds J,Mintzer J.Alzheimer disease update:New targets,new options. Drug Benefit Trends 2005; 17: 83-8, 91-5.
103. Roberds SL, Anderson J, Basi G, et al. BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary β -secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics. Hum Mol Genet 2001; 10: 1317-24.
104. Robert W Haley.is there a connection between the concentration of cholesterol circuling in plasma and the rate of neuritic plaque formation in alzheimer disease ? arch Neurol 2000; 57:1410-1412
105. Rzepecki P, Nagel-Steger L, Feuerstein S, et al. Prevention of Alzheimer's disease-associated A β aggregation by rationally designed nonpeptidic β -sheet ligands. JBC 2004; 279: 47497-505.
106. Scheltens PH (2001) Structural neuro-imaging of Alzheimer's disease and other dementias. Aging (Milano) 13:203–209

107. Schneider LS, Tariot PN. Emerging drug for Alzheimer's disease. Mechanisms of action and prospects for cognitive enhancing medications. *Wed Clin North Am* 1994;78:911-34
108. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, et al. Neurosteroïdes: progrès récents. *Mt Endocrinologie* 2001; 3: 74-84
109. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, et al. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. *J Neurocytol* 2000; 29: 307-26.
110. Schumacher M, Weill-Engerer S, Liere P, et al. Steroid hormones and neurostéroïdes in normal and pathological aging of the nervous system. *Prog Neurobiol* 2003; 7: 3-29.
111. Schewenk B, Inglin D, Hurny ch. Dementia assessment in the Memory Clinic St Gallen: do further diagnostic work up or therapy lead to a change of diagnosis? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93:553-558
112. Stefani A, Martorana A, Bernardini S, et al (2006) CSF markers in Alzheimer disease patients are not related to the different degree of cognitive impairment. *J Neurol Sci* 251:124–128
113. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimers Disease. *JAMA* -Journal of the American Medical Association 1994;271:1004-1010

114. *Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain.*
Eur J Endocrinol 2001; 145:669-79.
115. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:1977-81
116. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M et al. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E gene genotype. Exp Neurol 1994;125: 163-71
117. Svennerholm L. Gangliosides ~ a new therapeutic agent against stroke and Alzheimer's disease. Life Sci 1994; 55:2125-34
118. Suen KC, Yu MS, So KF, Chang RC, Hugon J. Upstream signaling pathways leading to the activation of double-stranded RNA-dependent serine/threonine protein kinase in beta amyloid neurotoxicity. J Biol Chem 2003; 278:49819-27.
119. TARIOT P, FARLOW M, GROSSBERG G et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. JAMA 21 Janvier 2004; 291 (3) : 317-324.
120. The LANCET, volume 377, numéro 9770, 19-25 Mars 2011, pages 1019-1031

121. Tollefson GD. Short term effects of the calcium channel blocker nimodipine (Bay-e-9736) in the management of primary degenerative dementia. *Biol Psychicmy* 1990;27: 1 133.42
122. Weill-Engerer S,David JP,Sazdovitch V,et al.Neurosteroid Quantification inhuman brain regions: comparison between Alzheimer's and nondementedpatients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 8 : 5138-43.
123. Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, et al. In vitro metabolism of déhydroépiandrosterone (DHEA) to 7 α -OH-DHEA and D5-androstene-3 β , 17 β -diol in specific regions of the aging brain from Alzheimer's and non-demented patients. *Brain Res* 2003;969: 117-25.
124. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1911-1920
125. Winblad B, Möbius HJ, Stöffler A. Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease – are clinical results supporting the hope? *J Neural Transm* 2002 (Suppl 62): 217-25.
126. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatric Psychiatry* 1999; 14 : 135-46.
127. : <http://www.archneurol.com>
128. www.futura-sciences-maladie-d-alzheimer-décryptage-2009

129. www.alzheimer-montpellier.org/mémoire.html
130. www.passportsante.net/alzheimer
131. Xiong GL, Benson A, Doraiswamy PM. Statin and cognition:what can we learn from existing randomized trials? CNS Spectr 2005; 10: 867-74.
132. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) randomized trial. Am J Psychiatry 2005; 162: 683-90.
133. Yau JL, Rasmussen S, Andrew R, et al. Dehydroepiandrosterone 7-hydroxylase CYP7B: predominant expression in primate hippocampus and reduced expression in Alzheimer's disease. Neuroscience 2003; 121: 307-14.
134. ZUCALA G ; Pedone C ; Cesaria M ; et al. The Effects of Cognitive Impairment on Mortality among Hospitalized Patients with Heart Failure. The American Journal of Medicine 2003; 115: 97-103