

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES



ANNEE : 2015

THESE N° 2015 / TOU3 / 2110

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

GAVARD Amélie

MALADIE D'ALZHEIMER : VOIES THERAPEUTIQUES
PRESENTES ET A VENIR

Soutenue le 26 Novembre 2015

Directeur de thèse : Pr. VANIA BERNARDES – GENISSON

JURY

Président : Pr. BERNARDES-GENISSON Vania

1^{er} assesseur : Dr. ONG-MEANG Varravadheay

2^{ème} assesseur : Pr. COUDERC Bettina

3^{ème} assesseur : Dr. DERA EVE Céline

4^{ème} assesseur : Dr. GHEDIN Damien

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

A Madame la Professeur Vania BERNARDES-GENISSON, pour avoir accepté de diriger cette thèse et la présidence de ce jury, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour m'avoir fait découvrir la chimie thérapeutique.

A Madame la Professeur Bettina COUDERC, pour son soutien tout au long de mes années d'études en pharmacie, ses conseils avisés toujours plein de bonne humeur et de sagesse.

A Madame Varravadheay ONG-MEANG, pour son encadrement lors de mon stage en chimie analytique et d'avoir accepté de partager avec moi ses connaissances sur les voies thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer.

A Madame Céline DERA EVE, pour avoir accepté de participer à ce jury avec ses compétences en chimie thérapeutique.

A Monsieur Damien GHEDIN, qui a accepté de participer à ce jury pour apporter son expérience de professionnel, qu'il soit grandement remercié.

A mes parents, pour leur soutien et leur présence tout au long de ces études.

A mon frère Rémy et ma sœur Angéline, car les semaines d'examens ne furent pas toujours faciles après tout.

Merci à François et Bettina, sans qui je n'aurai peut-être jamais rencontré les études de pharmacie et qui m'ont fort judicieusement mis sur la voie.

Merci à Faustine, Hélène, Julie et tous les étudiants de pharmacie, pour avoir rendu ces années aussi agréables.

Thanks to James, Ryan, Caroline and Shad, my wonderful housemates for being so supportive in those last few weeks of writing.

ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

APP : Amyloid Protéine Précurseur

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

DNF : Dégénérescences neurofibrillaires

FDA : Food Drugs Administration

GSK-3 β : Glycogen Synthase Kinase 3 β

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders

NPI : Inventaire Neuropsychiatrique

NPI-ES : Inventaire Neuropsychiatrique Equipe Soignante

PS1 : Préséniline 1

PKR : Double-stranded RNA dependant kinase

RAGE : Receptor for Advanced Glycation End Products

SMR : Service Médical rendu

TEP/PET: Tomoscintigraphie par Émission de Positons/Positron Emission Tomography

TEMP/SPECT : Tomographie d'Emission Monophotonique/ Single Photon Emission Computed Tomography)

TDM : Tomodensitométrie

TNF : Tumor Necrosis Factor

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	6
II. Pourquoi un tel enjeu ?	6
A. Historique.....	6
B. L'origine de la maladie d'Alzheimer	9
C. Evolution de la maladie en terme de prévalence.....	10
III. Epidémiologie	11
A. Situation française.....	11
B. Situation mondiale	11
C. Conclusion	12
IV. Le coût	12
V. Programmes de recherche et de lutte contre la maladie d'Alzheimer	13
A. En France.....	13
B. Mise en place d'un plan européen	16
C. Au niveau mondial	16
VI. La Maladie d'Alzheimer	19
A. Clinique.....	19
1. Définition	19
2. Symptomatologie	19
3. Physiopathologie.....	20
4. Détection.....	27
1. Intérêt de la démarche : pourquoi diagnostiquer ?	35
VII. Traitements actuels	37
A. Tentatives de traitements	37
1. DHEA	37
2. Stimulation cognitive	38
3. Aromathérapie.....	38
4. Ginkgo Biloba	38
5. Composés liant les métaux	39
6. Les acides gras oméga-3	39
B. Médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer	40
1. Anticholinestérasiques.....	40
2. Antagonistes des récepteurs NMDA.	41
3. Evaluation.....	41
VIII. Traitements futurs	42
A. Grands axes de recherches actuels.....	42
1. Thérapies ciblant les peptides amyloïdes :	44
2. Thérapies ciblant l'inflammation :	47
3. Thérapies ciblant la protéine Tau :	49
4. Thérapies ciblant le système cholinergique :	50
5. Conclusion.....	51
B. Quelles leçons en tirer ?	52
IX. Références	54

I. Introduction

L'espérance de vie augmente régulièrement conduisant à un accroissement de la population de personnes âgées. Cet état de fait entraîne un accroissement du nombre de patients atteints de maladies neurodégénératives. Parmi ces maladies une des plus importantes si ce n'est la plus importante est la maladie d'Alzheimer. Cette maladie constitue donc un challenge pour comprendre d'une part son origine et ses mécanismes physiopathologiques, mais aussi et avant tout pour trouver des voies thérapeutiques. Dans ce manuscrit, nous ferons d'abord un point sur les connaissances déjà acquises concernant cette pathologie, de son histoire jusqu'aux mécanismes physiopathologiques connus à ce jour. Nous aborderons dans la deuxième partie le point sur les approches thérapeutiques actuelles ou en cours afin d'améliorer le traitement et donc les conditions de vie des personnes atteintes avant de conclure.

II. Pourquoi un tel enjeu ?

A. Historique

Les maladies causant des troubles neurologiques et de consciences ne sont pas nouvelles.

Dès la Grèce antique, Platon distingue quatre espèces de « démences divines » :

- La démence prophétique, dont le patron divin est Apollon ;
- La démence rituelle ou téléstique, dont le patron est Dionysos ;
- La démence poétique, inspirée par les muses ;
- La démence érotique, inspirée par Aphrodite et Eros.

A Rome aussi, il est possible de retrouver des mentions des maladies mentales. Ainsi, Juvénal, dans les « Satires », cite : « De toutes les blessures corporelles, la démence est de loin la pire. Celui qui en est atteint ne sait plus le nom de ses esclaves, ne reconnaît plus l'ami avec qui il a dîné la veille, ni ceux qu'il a engendrés et élevés ; et par un cruel testament, il déshérite les siens et fait don de toutes ses propriétés. »

Galien, au II^{ème} siècle de notre ère, fut le premier à avoir introduit le terme « dementia », qu'il distingue du delirium, caractérisé par son évolution aiguë.

Dans l'Antiquité les questions psychiatriques ne sont pas traitées en tant que telles pour deux raisons majeures :

- La pensée religieuse qui englobe tout ne reconnaît pas les troubles psychiatriques mais des manifestations du divin ;
- L'absence à cette époque de différenciation entre psychisme et soma.

Hippocrate apportera un début de différenciation, en distinguant des troubles mentaux tels la phrénétis, la manie, la mélancolie ou l'hystérie.

D'une manière générale, les affections mentales furent longtemps considérées comme des possessions d'un être par une entité démoniaque, diabolique.

Au Moyen Âge, les malades mentaux restent auprès de leurs proches. Pour éviter qu'ils ne s'automutilent ou lors des crises, ils sont attachés avec un luxe de précautions et les malades les plus dangereux sont emprisonnés dans des institutions laïques ou religieuses. Les fous quittent l'espace social pour être enfermés dans les hospices ou « Hôtel Dieu ». Au niveau des traitements, l'exorciste est mis à contribution. Des « traitements » fantaisistes fleurissent, comme par exemple l'extraction de la pierre de la folie. Ce « traitement » provenait de l'expérience du médecin grec Claudius Galenos (129-199), qui mentionnait que l'ouverture du crâne n'avait pas obligatoirement la mort pour conséquence, d'où la propagation de l'idée affirmant que "la méchante pierre du haut mal" pouvait être extraite cliniquement. Dès 900, le médecin perse Rhazes dénonce cette manière d'agir : "Certains guérisseurs prétendent guérir le haut mal et font une ouverture en forme de croix sur la partie arrière du crâne et font croire à l'extraction d'une chose, qu'ils tenaient dans leur main précédemment...". Malgré tout, les "tailleurs de pierre" de la guilde des barbiers existèrent jusqu'au milieu du 18ème siècle. Ils passaient pour des professionnels expérimentés et parcouraient les pays, gagnant leur vie grâce au charlatanisme et à la peur qu'inspiraient les malades.

A la Renaissance, les médecins Jean Wier et Juan Luis Vives s'insurgent contre la pratique du bûcher pour les fous. Ils estiment que ces derniers doivent être traités avec bienveillance et qu'il y a espoir de guérison. La folie passe du surnaturel au rang de maladie. Saint Jean-de-Dieu, qui est considéré comme le saint-patron des hôpitaux psychiatriques, fait une publication hospitalière.

A l'époque classique (XVII^e siècle), le "grand renfermement" est le corollaire du partage raison-déraison ou la situation géographique permet de connaître l'état mental : l'internement en asile sert de diagnostic à la folie.

La notion de folie apparaît. La folie est un terme qui désignait les désordres de l'esprit, les actes déraisonnables, passionnés, excessifs. La folie devient désormais plus ou moins synonyme d'aliénation mentale et pose les bases d'une confusion entre démence et folie. A la fin du XVIII^e siècle, le médecin hygiéniste Jean Colombier, qui a travaillé comme Inspecteur général des Hôpitaux, dépôts de mendicité et prisons, en 1780, publie en 1785 « Instruction sur la manière de gouverner les insensés, et de travailler à leur guérison dans les asyles qui leur sont destinés ». Après la Révolution de 1789, les « fous » passent des prisons aux asiles d'aliénés, mais le rôle du personnel se réduit encore trop souvent à celui de gardiens. Philippe Pinel, nommé médecin-chef de la Salpêtrière en 1795, décide de retirer leurs chaînes aux fous après avoir constaté que certains le sont par périodes et d'autres continuellement. Il entreprend de classer les maladies mentales en catégories selon leurs signes cliniques, leur continuité ou discontinuité, les crises de folie, etc. La psychiatrie est née, mais le concept de lésions synonymes de maladie perdure, on ne parle pas encore de maladies à causes psychiques. Le terme « démence » apparaît dans le vocabulaire médical français, dérivé du latin « démens » « de » (hors de) « mens » (esprit). La démence est alors caractérisée par la disparition des qualités intellectuelles spécifiques de l'être humain ou par l'abolition de la pensée. Les démences font partie à cette époque de l'aliénation mentale, comme les schizophrénies : les déments sont des malades. Son élève Esquirol continue le travail et sépare les concepts de démence/ arriération mentale/ psychoses fonctionnelles avec une première description : "La démence est une affection cérébrale caractérisée par l'affaiblissement de l'intelligence, de la volonté, de la sensibilité". Ainsi « L'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois. C'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère ». Les notions de chronicité et d'incurabilité sont dès lors indispensables au diagnostic de la démence.

A l'aube du XX^e Siècle, les avancées techniques et les observations anatomiques vont permettre de commencer à faire le lien entre les aspects cliniques et les aspects

anatomiques. En 1892, Blocq et Marinesco observent pour la première fois les plaques séniles. En 1898 Redlich les rattache à la démence sénile.

B. L'origine de la maladie d'Alzheimer

L'évocation de la maladie d'Alzheimer en tant que pathologie définie commence en 1907 avec l'identification par Alois Alzheimer (1864-1915), alors neuropathologiste de l'école de Munich, de plaques et fibrilles anormales lors de l'autopsie du cerveau d'une de ses patientes, âgée de 51 ans et ayant présenté un délire de jalousie et des troubles majeurs de la mémoire, suivis d'une désintégration des fonctions cognitives et décédée après une évolution progressive de 4 ans et 6 mois dans un grand tableau démentiel. Il en publie l'étude anatomo-clinique. Au cours de l'étude histologique, il met en évidence l'existence de conglomerats intra-neuronaux de fibres anormales coexistant avec des plaques séniles. A cette première description histologique complète de la maladie démentielle, il donne le nom de dégénérescence neuro-fibrillaire.

Dès lors, la démence va intégrer le champ des affections organiques du cerveau et devenir une maladie neurologique.

En 1912, Kraepelin, psychiatre allemand considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne, individualise la maladie d'Alzheimer dans la 8^{ème} édition de son Traité de Psychiatrie (Neuf éditions successives de 1883 à 1922). Il la décrit comme une démence du sujet jeune, rare et dégénérative, laissant au terme de "démence sénile" les démences supposées d'origine vasculaires du sujet âgé, considérées comme une fatalité et expliquées par l'artériosclérose.

En 1965, William Charles Ellis (traité de l'aliénation mentale) découvre que les sujets déments n'ont pas de stigmates d'artériosclérose cérébrale significativement plus importants que les sujets non déments du même âge, mais il faudra néanmoins attendre les années 80 pour voir disparaître le concept de démence sénile.

Entre 1968 et 1970 est établie la corrélation hautement significative entre la dégénérescence neuro-fibrillaire d'Alzheimer et le processus démentiel, l'importance des

anomalies histologiques étant proportionnelle au degré de détérioration et au degré d'invalidité fonctionnelle (Tomlinson et al., 1970).

Parallèlement, les progrès des neurosciences permettent de préciser la nature et la localisation des lésions histologiques (1960-1980, Roth et al). En 1983, Glenner et Wong aboutissent à la purification de la protéine " β -4 amyloïde" (Glenner and Wong, 1984).

En 1976-77, trois équipes (celles de Bowen, de Perry, et de Davies) démontrent l'altération des systèmes cholinergiques centraux dans la maladie d'Alzheimer (Davies and Maloney, 1976). Ces travaux vont fournir la première piste de recherche pour une thérapeutique rationnelle.

C. Evolution de la maladie en terme de prévalence

A la suite de la première publication d'Alois Alzheimer en 1907, une trentaine de cas sont publiés entre 1907 et 1914 dont dix par A. Alzheimer, G. Perusini, et F. Nissl de l'école de Munich. Durant cette période, d'autres médecins contestent le diagnostic et pensent qu'il s'agit de formes particulières de paralysie générale ou d'épilepsie.

La prise de conscience a lieu dans les années 70, aux USA, où Robert Katzman présente la maladie d'Alzheimer comme la 4ème cause de décès aux USA, considérant ensemble la forme précoce de la maladie d'Alzheimer jeune et démence sénile, et prédit que le coût financier de la maladie va devenir exorbitant (Katzman, 2008). Les premiers critères diagnostiques standardisés internationaux sont alors établis après que l'Association Américaine de Psychiatrie ait édité le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III, 1980 ; DSM-III-R, 1987 ; DSM-IV, 1994).

En 1977, le premier congrès mondial sur la maladie d'Alzheimer et les autres démences séniles se déroule à Londres. L'opinion commence à être sensibilisée et prend conscience du fait que ces pathologies vont poser un réel problème de Santé Publique.

En 1984, le groupe de travail multidisciplinaire NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) établit des critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer (McKhann et al., 1984).

III. Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la pathologie neurodégénérative la plus fréquente. Elle affecterait plus de 25 millions de personnes dans le monde (dont la moitié dans les pays occidentaux dans lesquels l'âge moyen de la population est élevé).

A. Situation française

Une réunion du comité de suivi du plan Alzheimer a eu lieu le 21 septembre 2012, date de la Journée mondiale contre la maladie d'Alzheimer. A cette date, la France comptait, selon les chiffres annoncés, 850 000 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'une affection apparentée et près de 230 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. (Berr et al., 2009) Les perspectives pour les années à venir sont inquiétantes. Si rien ne vient ralentir la tendance, les projections actuelles sont de l'ordre de 1 200 000 cas en 2020 (soit 2 déments pour 100 habitants) et de 2 100 000 de cas en 2040 (soit 3 déments pour 100 habitants) seront recensés.

B. Situation mondiale

Au niveau mondial, l'espérance de vie augmente, notamment dans les pays en développement, conduisant à la prévision qu'en 2050, 2 milliards de personnes auront plus de 60 ans (Wimo and Prince, 2010), soit 22% de la population mondiale . Si les pays à hauts revenus ne devraient pas connaître une augmentation dramatique, il n'en est pas de même pour les pays émergents, notamment la Chine, l'Inde et l'Amérique Latine (Wimo and Prince, 2010); et les 4/5 des personnes de plus de 60 ans se retrouveraient ainsi en Afrique, Asie et Amérique Latine.

D'après un rapport de l'OMS, en 2010, environ 35,6 millions de personnes souffraient de démence, principalement en Europe Occidentale, Asies du Sud et de l'Est ainsi que l'Amérique du Nord, les pays les plus touchés étant la Chine, l'Inde et les Etats-Unis. Ce nombre est prévu croître tous les 20 ans, atteignant 115,4 millions de personnes souffrant de démence en 2050, avec une augmentation pouvant atteindre jusqu'à 125% en Afrique

du Nord ou au Moyen-Orient en raison de l'augmentation de l'espérance de vie, tandis que l'augmentation de la démence dans les pays développés serait plus modérée (de l'ordre de 40%).

Les causes de démences sont diverses (Démence à corps de Lewis, démence associée à la maladie de Parkinson, démence vasculaire) et souvent associées chez un même patient, mais la proportion de démences dues à la maladie d'Alzheimer est estimée entre 60%-70% (Wimo and Prince, 2010).

C. Conclusion

Dans tous les cas, il est difficile de suivre la progression de la maladie d'Alzheimer dans le monde, car il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire. Déjà en France, il semblerait que la maladie d'Alzheimer ne soit diagnostiquée que chez 50 % des patients atteints. Ainsi, en théorie, cette maladie est retrouvée partout dans le monde mais touche essentiellement les pays où la longévité est plus élevée que dans les pays en voie de développement qui vieillissent eux aussi.

IV. Le coût

L'espérance de vie après l'apparition des symptômes est en moyenne de 8,5 ans, et au cours de cette période, la perte d'autonomie suivant le déclin des facultés mentales entraîne une dépendance et des hospitalisations fréquentes. Selon l'OMS en 2012, « Traiter et soigner les personnes atteintes de démence dans le monde coûte actuellement plus de 604 milliards de Dollars américains chaque année. Cette somme prend en compte la fourniture de soins de santé et d'une assistance sociale, ainsi que la réduction ou la perte de revenus pour les malades et les personnes leur prodiguant les soins ». (Wimo and Prince, 2010)

En France, actuellement 40 % des patients sont pris en charge dans une institution, ce qui laisse 60 % des sujets atteints à la charge des familles. La dépense moyenne pour la prise en charge d'un patient est de 22 000 euros par an, soit une charge annuelle de 18,8 milliards d'euros (moitié pour l'Etat et moitié pour les familles) qui se répartit en 75 % de dépenses médico-sociales et 25 % de dépenses médicales. Actuellement, ces dépenses s'élèvent à 0,6 % du PIB mais elles passeront à 0,8 % en 2020 et à 1,8 % en 2040. La

prise en charge des personnes atteintes de démence représentera alors, si la tendance actuelle continue, 7 % des dépenses de santé.

V. Programmes de recherche et de lutte contre la maladie d'Alzheimer

A. En France

Pour tenter de gérer l'accroissement du nombre de personnes atteintes et mettre au point des thérapies efficaces pour traiter la maladie, plusieurs plans pluriannuels ont été mis en place depuis 2001, évoluant en fonction au cours des années.

Un premier plan Alzheimer est lancé en octobre 2001, pour une durée de quatre ans. Doté d'un budget de 105 millions d'euros, plusieurs objectifs sont affichés :

- Amélioration du diagnostic ;
- Création des « consultations mémoire » et des centres mémoire de ressources et de recherche pluridisciplinaires pour des soins et une prise en charge globale ;
- Soutien et meilleure information des malades et de leurs familles ;
- Augmentation des places d'accueil de jour et amélioration des structures d'hébergement ;
- Promotion des études et de la recherche.

Un deuxième plan (2004 – 2008) introduit en plus des mesures précédentes, pour un budget de 200 millions d'euros :

- La prise en charge des malades à 100 % par l'Assurance Maladie avec la reconnaissance d'Alzheimer en affection de longue durée, par un décret du 4 octobre 2004 ;
- L'adaptation des maisons de retraite pour prendre en compte les spécificités de la maladie ;
- Une attention spécifique aux patients jeunes (diagnostiqués avant 60 ans).

En 2008, le troisième plan Alzheimer affiche des ambitions renforcées :

- Au niveau financier, avec un budget de 1,6 milliards d'euros sur cinq ans (dont 1,2 milliards d'euros pour le volet médico-social, 226 millions d'euros pour le volet sanitaire et 192 millions d'euros pour la recherche) ;
- Du côté de la recherche, avec la création d'une Fondation de coopération scientifique plan Alzheimer ;
- Au niveau méthodologique, le plan était suivi par un comité de pilotage directement rattaché au président de la République, avec des points d'étape tous les six mois.

La mise en place de cette évaluation considérée comme une avancée par rapport aux deux plans précédents. En effet, l'absence de chiffrage prévisionnel global, ni comité de suivi régulier, ni évaluation systématique du coût des mesures avaient rendu le bilan des deux premiers plans Alzheimer difficile à dresser. Ce plan a pu être évalué en deux temps : tout d'abord par la Cour des Comptes, puis par les professeurs Joël Ankri et Christine Van Broeckhoven pour le Ministère de la Santé. Les éléments du constat qui ont pu être établis sont repris ci-après. Le premier constat fait est que l'enveloppe attribuée n'a pas été entièrement utilisée. Les points suivants ont été soulignés :

- Une bonne efficacité du comité de suivi, notamment au niveau financier ;
- Un meilleur diagnostic grâce aux « consultations mémoire », qui passent de 234 en 2007 à 469 en 2012 ;
- La création d'une « Banque Nationale Alzheimer » de données, en vue d'alimenter des études épidémiologiques ;
- Une meilleure prise en charge des malades à domicile avec environ 250 MAIA (Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer, réseau de partenaires pour les soins et l'accompagnement) fin 2014 selon la CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie)
- Augmentation du nombre de structures d'accueil : 12 500 places d'accueil de jour, 9 300 hébergements temporaires, 90 et 121 unités d'hébergement renforcées en hôpital, selon la CNSA ;
- Des avancées pour réduire l'usage de médicaments aux conséquences indésirables (qui ne s'adressent qu'aux symptômes, car aucun traitement n'a été trouvé contre la maladie) ;
- Une meilleure coordination de la recherche et davantage de publications scientifiques.

En conclusion, à la suite de ces trois plans, il est possible de noter que :

- D'un point de vue budgétaire, les 3 plans successifs sont de plus en plus ambitieux, comme le montre le tableau 1.

Années	2001 – 2005	2004 – 2008	2008 – 2012	2014 – 2019
Budget en Millions d'euros	105	200	1 657	?

Tableau 1 : Evolution du budget des plans Alzheimer en France.

- D'un point de vue technique, même si les résultats des deux premiers plans sont difficiles à mettre en avant, les résultats objectifs mis en avant par le comité d'évaluation montraient une avancée significative dans la prise de conscience, l'amélioration des connaissances sur les données de prévalence et la montée en puissance de la recherche.

A la suite de la remise du rapport du troisième plan en 2013, un quatrième plan a été lancé, appelé Plan Maladies Neurodégénératives 2014-2019, qui associe la sclérose en plaques, la Maladie de Parkinson (80 000 malades) ainsi que la chorée de Huntington et les leucodystrophies, soit au total plus d'un million de nouveaux patients concernés.

Les quatre axes stratégiques mentionnés dans ce plan sont :

1. Soigner et accompagner tout au long de la vie et sur l'ensemble du territoire ;
2. Favoriser l'adaptation de la société aux enjeux des maladies neurodégénératives et atténuer les conséquences personnelles et sociales sur la vie quotidienne ;
3. Développer et coordonner la recherche sur les maladies neurodégénératives ;
4. Faire de la gouvernance du plan un véritable outil d'innovation, de pilotage des politiques publiques et de la démocratie en santé.

Ce plan étant en cours il est difficile actuellement de tirer des conclusions quant à son efficacité.

B. Mise en place d'un plan européen

Parallèlement à la mise en place des plans au niveau national, un programme sur la maladie d'Alzheimer a été mis en place au niveau européen. Il s'agit du programme ALCOVE (ALzheimer COoperative Valuation in Europe) 2011-2013 sur la maladie d'Alzheimer. Ce plan est une action conjointe entre 19 pays européens, soutenue par la Commission Européenne dans le cadre de son programme de santé 2008-2013 et piloté par la France.

Ce programme avait pour but d'améliorer les parcours de soins et la qualité de vie des personnes malades et de leurs aidants.

Les résultats de ce programme d'évaluation sont des recommandations pour :

- Améliorer les connaissances sur la prévalence de la démence pour anticiper les besoins ;
- Organiser et proposer un diagnostic le plus tôt possible ;
- Elaborer une stratégie de santé publique pour les troubles du comportement pour réduire le fardeau des aidants et permettre à la personne de rester à son domicile le plus longtemps possible ;
- Améliorer le respect des droits et la dignité des personnes malades ;
- Réduire l'usage inapproprié des neuroleptiques.

C. Au niveau mondial

Le problème de la maladie d'Alzheimer est en fait un problème planétaire mais selon l'OMS en 2012 : *« À ce jour, seuls huit pays ont un programme national de lutte contre la démence. (...) L'absence de diagnostic est un problème majeur. Même dans les pays à revenu élevé, on ne dépiste ordinairement qu'entre un cinquième et la moitié des cas de démence. Quand un diagnostic est posé, il intervient souvent à un stade relativement avancé de la maladie. »*(OMS)

Un sommet du G8 s'est tenu à Londres le 11 décembre 2013 pour discuter de la façon de préparer une réponse internationale efficace à la démence et prendre un certain nombre d'engagement :

1. Appel à une plus grande innovation pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de démence et de leurs aidants tout en réduisant le fardeau émotionnel et financier ;

2. L'ambition d'identifier un remède ou un traitement modificateur de la maladie de démence d'ici à 2025 et d'augmenter sensiblement et collectivement le montant du financement pour la recherche sur la démence pour atteindre cet objectif ;

3. Travailler ensemble, partager des informations sur la recherche et identifier les domaines prioritaires stratégiques, y compris des initiatives de partage des données, de collaboration et de coopération ;

4. Développer une recherche internationale et un plan d'actions coordonnées qui représente l'état actuel de la science, identifie les lacunes et les possibilités, et expose un plan pour travailler ensemble pour y remédier ;

5. Encourager l'accès ouvert, si possible à toutes les recherches sur la démence financées par l'État et de rendre les données de recherche et les résultats disponibles pour d'autres recherches le plus rapidement possible, tout en protégeant la vie privée des personnes et le respect des cadres politiques et juridiques des pays dans lesquels la recherche est menée ;

6. Faire l'inventaire des structures nationales actuelles pour la recherche, en partenariat avec l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), et examiner quels changements pourraient être apportés pour promouvoir et accélérer la découverte et la recherche ;

7. Tenir une série de réunions de haut niveau tout au long de 2014, en partenariat avec l'OCDE, l'OMS, la Commission européenne, le Programme conjoint de l'UE sur les maladies neurodégénératives (JPND), et la société civile, de développer des partenariats intersectorielles et l'innovation, axée sur :

- L'investissement de l'impact social – Leader UK,
- De nouveaux modèles de soins et de prévention – Leader Japon,
- Partenariats entre universités et entreprises - codirigé par le Canada et la

France ;

8. Appel à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et à l'OCDE pour identifier la démence comme une menace croissante pour la santé mondiale et aux pays pour renforcer les systèmes de santé et des services sociaux ;

9. Appel à l'Expert des Nations Unies à intégrer la perspective des personnes âgées atteintes de démence dans leur travail ;

10. Appel à tous les secteurs pour traiter les personnes atteintes de démence avec dignité et respect, et renforcer leur contribution à la prévention de la démence ;

11. Appel à la société civile à poursuivre et à intensifier les efforts mondiaux pour réduire la stigmatisation, l'exclusion et la peur ;

12. Planification d'une rencontre aux États-Unis en Février 2015, avec d'autres experts mondiaux, y compris l'OMS et de l'OCDE, pour examiner les progrès qui ont été réalisés sur le programme de recherche.

Suite à ce sommet, un conseil mondial sur le Démence a été créé pour stimuler l'innovation, le développement et la commercialisation de traitements, de prise en charge des personnes atteintes de démence ou à risque élevé de démence. Ce conseil s'est réuni la première fois le 30 avril 2014 à Londres.

Les estimations étaient alors de 44.4 million de personnes atteintes de démence dans le monde, avec une estimation de coût autour de 604 milliards de dollars américains. L'impact économique de la démence met en lumière le besoin urgent pour les leaders du monde économique et des affaires de travailler ensemble pour encourager les recherches sur la démence.

Le constat unanime fait sur la prévalence de la maladie et l'impact socio-économique qu'elle entraîne justifie la nécessité de mettre en œuvre le plus rapidement possible des moyens efficaces de dépistage mais aussi de traitement de la maladie. Ce sont ces aspects qui sont développés dans le paragraphe ci-après.

VI. La Maladie d'Alzheimer

A. Clinique

1. Définition

La maladie d'Alzheimer est définie comme une affection neurodégénérative du système nerveux central, conduisant à la perte progressive et irréversible des cellules neuronales entraînant ainsi une perte des fonctions mentales, en premier lieu la mémoire.

La Haute Autorité de Santé en donne une définition plus scientifique avec des critères un peu plus précis. « *La démence de la maladie d'Alzheimer est définie par l'association d'un syndrome démentiel et, à l'examen histologique du cerveau, par l'existence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires et d'une perte neuronale. Le syndrome démentiel correspond à la définition médicale suivante : troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives, etc.) suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne et qui durent depuis au moins 6 mois (DSM-IV-TR).* »

2. Symptomatologie

Comme il est indiqué dans la définition, la disparition des neurones est progressive, ce qui implique que les symptômes vont évoluer tout au long de la maladie.

Jusqu'à présent, l'évolution des symptômes a permis de décrire 3 phases principales.

- La première phase, qui peut avoir une durée comprise entre 15 à 30 ans et qui correspond à une installation dite silencieuse des lésions cérébrales. Il n'y a aucun signe ni symptôme cliniquement décelable ;
- La seconde phase, d'une durée de 2 à 5 ans, qui va être caractérisée par une apparition progressive de modifications cognitives et comportementales. Ces troubles, le plus souvent une perte de mémoire immédiate, ne sont pas toujours caractéristiques et reconnus car leur intensité est insuffisante. A ce stade, il n'est pas possible de poser un diagnostic de démence.
- La troisième phase est la phase où les manifestations cliniques remplissent clairement les critères de démence. Le premier symptôme, une perte de mémoire

immédiate, va être suivi par un déficit des fonctions pratique, gnosique et phasique. Il est alors possible de parler de démence de type Alzheimer. La gravité va évoluer de légère au début, puis modérée jusqu'à devenir sévère, entraînant, sitôt le stade précoce dépassé, une perte progressive de l'autonomie.

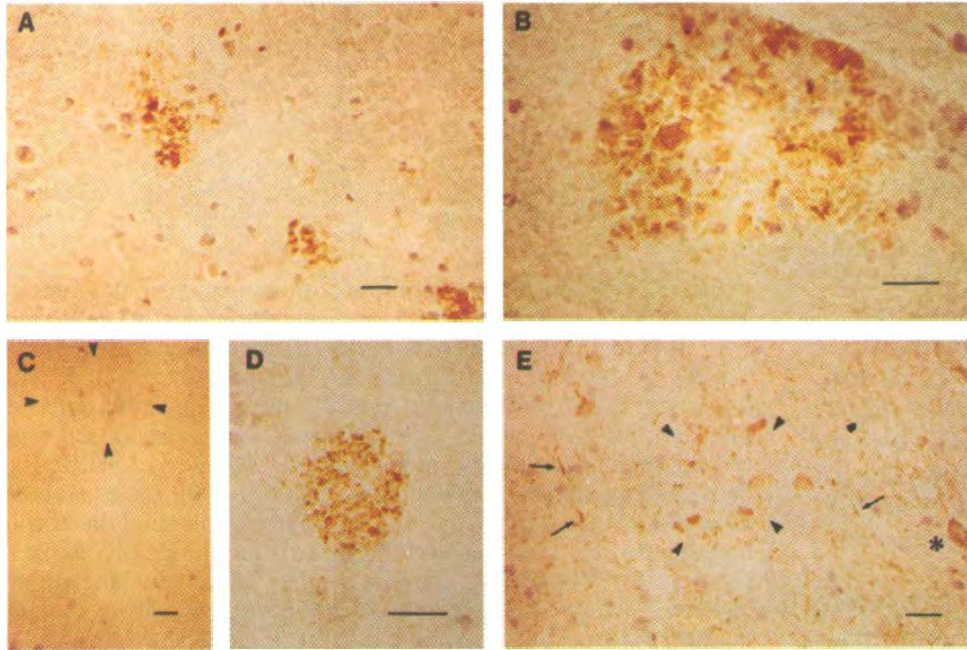
3. Physiopathologie

Les observations sur les troubles cognitifs ont été présentées précédemment avec les pertes de mémoires. On sait que la maladie d'Alzheimer touche en premier lieu les structures de la mémoire, telles que l'hippocampe et le cortex entorhinal.

La maladie d'Alzheimer est une maladie complexe dont les causes restent encore mal connues. L'autopsie de la première patiente identifiée comme souffrant de la maladie d'Alzheimer a mis en évidence 3 caractéristiques majeures de la maladie :

- Présence de plaques séniles extracellulaires dans le cerveau.
- Des dégénérescences neurofibrillaires, c'est-à-dire des inclusions intracellulaires dans le corps cellulaire des neurones et des dendrites, qui sont des formes insolubles de la protéine tau.
- Des pertes neuronales importantes

Les premières hypothèses sur la physiopathologie de la maladie ont donc été directement liées aux observations faites lors d'autopsies, à savoir l'apparition et l'évolution des plaques dans le cerveau (plaques séniles) engendrait une perte de neurones et des facultés cognitives. L'inconvénient majeur de cette explication observable étant qu'elle n'expliquait pas l'origine de la maladie ni son fonctionnement au niveau moléculaires.



Immunocytochimie sur sections adjacentes d'une région de l'hippocampe riche en plaques séniles d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. (Selkoe et al., 1988)

La recherche sur la nature des plaques séniles a conduit à identifier leur nature. Ces plaques sont dues à l'accumulation excessive d'un peptide ($A\beta$) dans le cerveau et qui serait à l'origine de la maladie. En s'agréant entre eux, les peptides forment des dépôts, de véritables plaques, au niveau du cerveau. Caractéristiques de la maladie, ces plaques dites séniles entraînent les troubles comportementaux et des perturbations de la mémoire observée chez les personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer. Parallèlement, les recherches sur la dégénérescence neurofibrillaires ont montré qu'elle est caractérisée par l'enchevêtrement d'une protéine particulière, la protéine Tau (Kowall and Kosik, 1987).

a) Plaques $A\beta$

Les plaques séniles sont des structures extracellulaires présentes dans le cerveau des patients, et entourées par 3 éléments cellulaires :

- Des épines dendritiques de neurones,
- Des astrocytes,
- Des cellules inflammatoires de la microglie.

La protéine au cœur de la plaque sénile est le peptide beta-amyloïde. Ce peptide, sous forme physiologique, est le résultat d'une section d'une protéine transmembranaire, l'APP (Amyloïde Protéine Précurseur)(Selkoe et al., 1988). Cette protéine aurait un rôle de molécule d'adhésion cellulaire lorsqu'elle est située sur la membrane plasmique, mais également un rôle de transduction des signaux cellulaires, avec une implication dans les processus mémoriels.

D'ici, deux voies vont être étudiées en parallèles :

La première hypothèse dite de « la cascade amyloïde » donne une plus grande importance aux plaques amyloïdes et postule que l'accumulation dans le cerveau du peptide A β est un événement essentiel dans la maladie d'Alzheimer. Elle s'appuie sur le recours aux modèles expérimentaux. En particulier, les modèles de souris génétiquement modifiées (souris transgéniques) basés sur la surexpression chez l'animal de gènes humains (gènes APP en particulier) responsables de formes génétiques de la maladie. Ces modèles vont tous développer des dépôts de peptides A β dans le tissu cérébral, peptides qui vont s'agréger et former les classiques « plaques séniles » de la maladie humaine. Les souris transgéniques développent par ailleurs des troubles comportementaux, notamment des perturbations des fonctions d'apprentissage et de mémoire, qui miment les symptômes des patients. Elles présentent un grand avantage et beaucoup d'intérêt puisque, reproduisant parfaitement la lésion-cible d'intérêt (ici le dépôt d'A β), elles peuvent faire l'objet de tests pharmacologiques *in vivo* et d'études d'efficacité du médicament au niveau cellulaire, biochimique et tissulaire si c'est la cause réelle de la maladie.

En conditions physiologiques, le précurseur APP est une protéine transmembranaire à plusieurs isoformes, retrouvée partout dans l'organisme, et notamment dans le tissu nerveux au niveau des terminaisons axonales, mais également sur d'autres types cellulaires telles les astrocytes. Son rôle n'est pas encore complètement éclairci, mais il semblerait qu'il joue un rôle dans l'adhésion cellulaire et la transduction du signal. A partir de ce précurseur, deux voies sont possibles :

- APP est coupé par une α -sécrétase, puis par une γ -sécrétase et ne conduira pas à la sécrétion de peptides A β .

- APP est clivé par une β -sécrétase (BACE : β site Amyloid precursor portein Cleaving Enzyme), puis par une γ -sécrétase, qui génère un fragment $A\beta$, d'une taille de 40 ou 42-43.

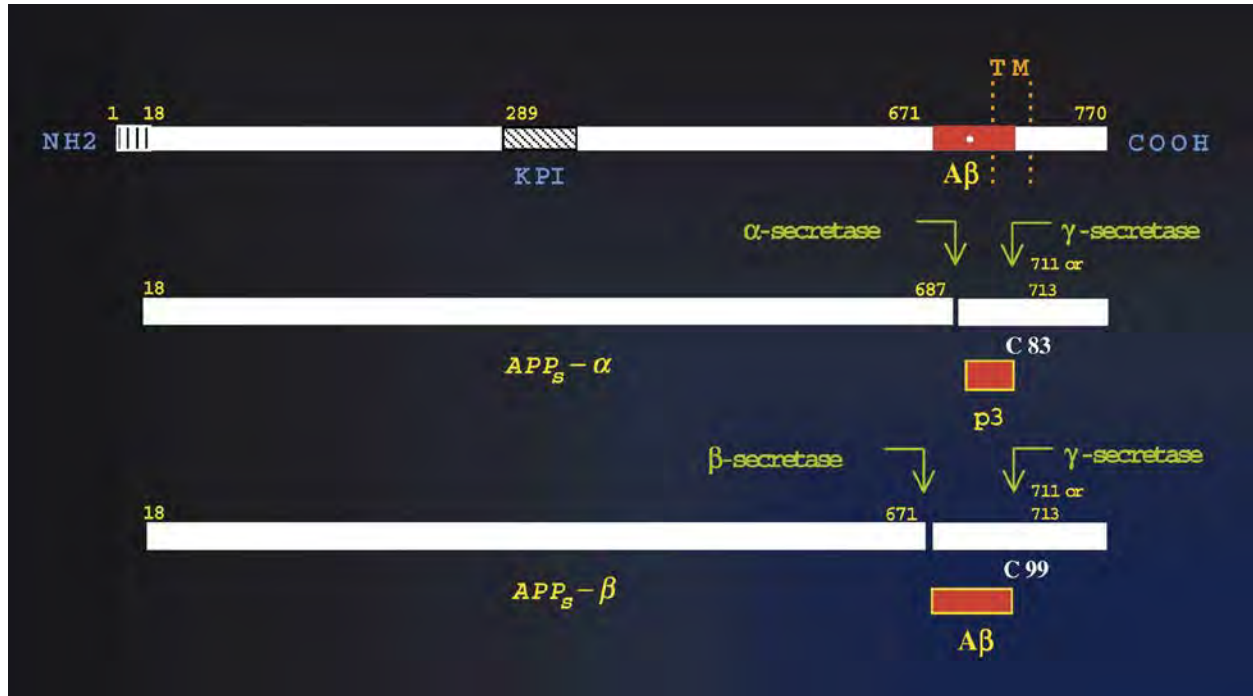


Schéma du précurseur APP et de ses principaux dérivés métaboliques. (Selkoe, 2001)

Bien que la production de fragment $A\beta$ soit physiologique et n'ait pas pour conséquence la fibrillation des peptides de façon systématique, le ratio $A\beta$ 42/40 est plus important dans la maladie d'Alzheimer. La surproduction entraîne une production d'oligomères, qui s'associent ensuite en fibres et fibrilles. Les causes d'une telle augmentation peuvent être soit génétiques, soit une prédisposition déclenchée par des facteurs environnementaux tels que l'apolipoprotéine E (Kivipelto et al., 2002), notamment chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$, notamment en favorisant la formation des plaques (Holtzman et al., 2000).

Les études chez l'homme ne montrant pas, globalement, de liens entre accumulation du peptide $A\beta$ dans le cerveau et maladie d'Alzheimer (Lue et al., 1999). Une explication peut être donnée à ces résultats paradoxaux : le peptide $A\beta$ est un agent toxique, tel que décrit dans l'hypothèse de la cascade amyloïde, mais cette toxicité n'est pas directement liée à son agrégation sous forme de plaques. Au contraire, l'agrégation serait un moyen pour l'organisme de limiter la diffusion du peptide $A\beta$ non-agrégé, plus toxique sous forme soluble et s'accumulant dans les cellules neuronales au niveau des synapses. Cette

accumulation est associée à une perturbation des communications et de la plasticité des réseaux neuronaux et des fonctions cognitives induisant des troubles mnésiques. Les formes solubles d'A β précédant les étapes d'agrégation du peptide sous la forme de plaques, leur toxicité particulière pourrait rendre compte de certaines observations : les déficits comportementaux des souris transgéniques, obtenus à un âge précoce avant l'apparition des plaques et/ou coïncidant avec un pic de production d'A β (Mucke et al., 2000) ; l'absence de corrélations strictes entre densité des plaques et troubles mnésiques ; les effets neuro-protecteurs de l'immunothérapie anti-A β en l'absence d'une réduction de la densité des dépôts agrégés etc.

L'existence d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer (moins de 1% des cas), d'origine purement génétique, alors que la maladie est une forme sporadique pour la majorité des cas, a conduit les scientifiques à rechercher des prédispositions génétiques, le facteur déclenchant pouvait être une mutation d'un gène spécifique. Les mutations envisagées, à l'heure actuelle, sont situées :

- Au niveau du site de la γ -sécrétase, dont il a été montré que cette enzyme intervenait dans la surproduction des peptides A β ₄₂₋₄₃ ;
- Au niveau du site d'action de la β -sécrétase (mutation suédoise), ces mutations en améliorant son efficacité, conduiraient à la surproduction des deux formes du peptide ;
- Au niveau du gène des présénilines.

La préséniline fait partie d'un complexe protéique qui clive la protéine APP au niveau C-terminal du peptide A β . Il s'agit de l'activité γ -sécrétase. Les mutations du gène de la préséniline 1 (PS1), situé sur le chromosome 14, sont responsables de la majorité des formes familiales de la maladie d'Alzheimer (Sato et al., 2012). Il serait donc aisé d'en conclure que l'altération du clivage de la protéine APP provoque la maladie d'Alzheimer et que le carrefour métabolique que représente l'APP est central à la maladie d'Alzheimer. Ces observations ont conduit à la théorie de la cascade amyloïde, ce qui suggère que le peptide A β qui résulte de la coupure est la cause de la maladie. Ceci est peut-être une erreur, car si l'altération de l'APP provoque une surproduction de A β dans les formes familiales, on peut dire également qu'elle dérégule les autres fragments, soit solubles (partie N-terminale APP-s) soit cytosoliques (APP-CTFs).

Une autre voie est apparue basée sur le rapport entre les deux peptides A β 42 et A β 40. Les β -Peptides Amyloïdes (A β), particulièrement ceux composés de 40 et 42 acides aminés, les A β 40 et les A β 42. Il s'avère que des niveaux élevés d'A β 42 sont toxiques (Yankner et al., 1989) pour les cellules du cerveau quand plusieurs molécules d'A β 42, ou monomères, s'associent pour former l'oligomère ou les réseaux de fibrille. Mais le rôle de l'A β 40, qui est également trouvé dans les plaques séniles et issu de la même protéine qu'A β 42, n'a pas été clairement déterminé. Le rapport entre les deux peptides, A β 42 et A β 40, doit être dans une certaine fourchette pour un fonctionnement cérébral normal. Quand le rapport entre les deux peptides est correct, le cerveau est sain ; dès qu'il varie, des modifications pathologiques apparaissent pouvant progressivement amener à la démence. Ce déséquilibre pourrait être le facteur principal dans la progression de la maladie d'Alzheimer (Kumar-Singh et al., 2006). L'ajout d'A β 40 pourrait ainsi arrêter ou ralentir le développement de la maladie : lorsque les peptides A β 40 sont quinze fois plus concentrés que les A β 42, la formation des fibrilles A β 42 est presque totalement arrêtée.

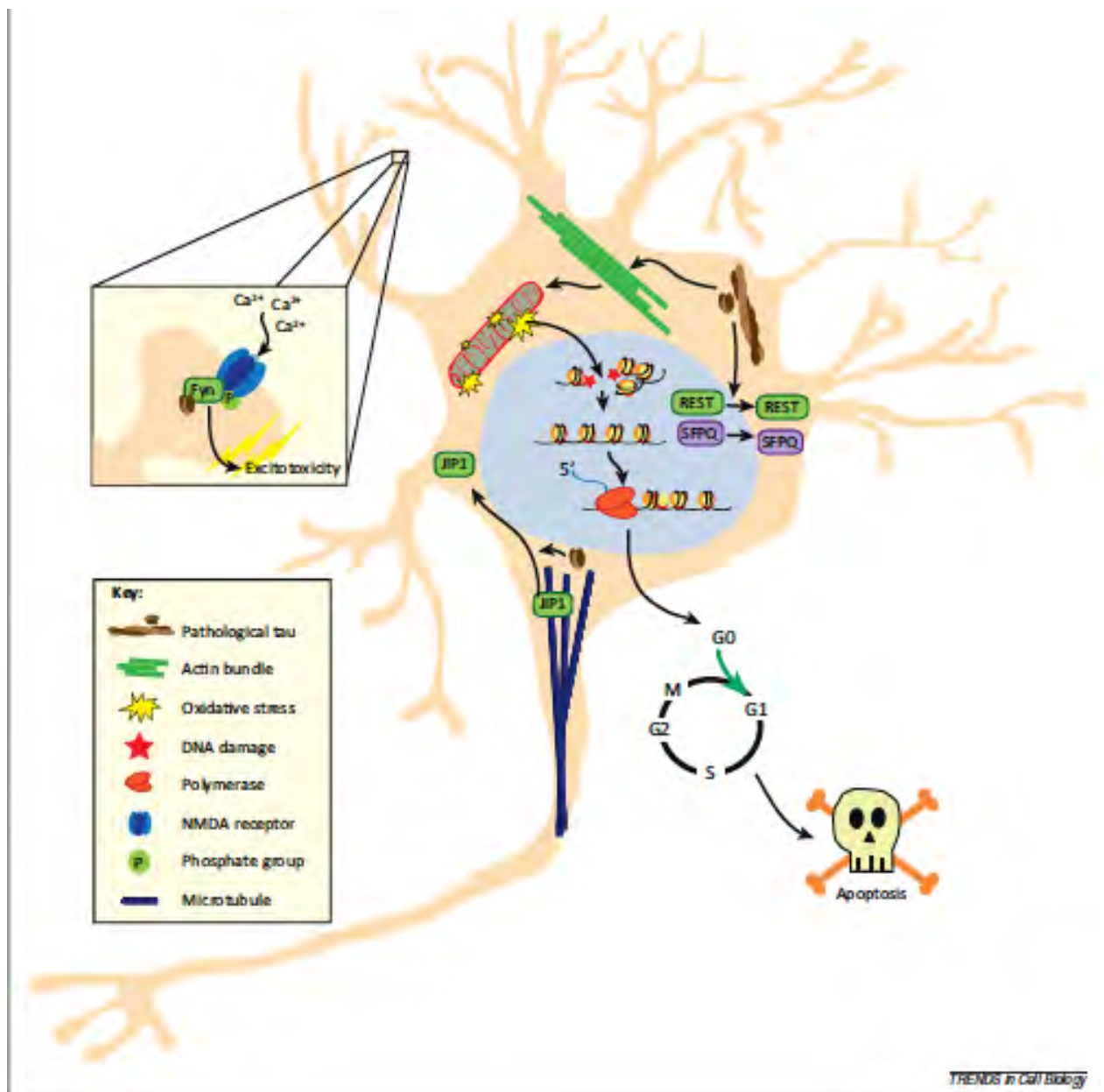
b) Neurofibrilles et protéine Tau

La deuxième hypothèse s'oriente plus vers les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Le mécanisme serait alors lié à une modification de l'équilibre des deux formes par une hyper-phosphorylation des protéines Tau par les kinases PKR (Double-stranded RNA dependant kinase) et GSK-3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β) qui entraînerait les DNF. (Bose et al., 2011)

La protéine Tau est une protéine associée aux microtubules composant le cytosquelette de la cellule. Elle permet de les stabiliser et joue un rôle important dans la division cellulaire. Son association aux microtubules sera régulée par son état de phosphorylation : phosphorylée, elle se détache des microtubules, altérant ainsi leur stabilité (Henríquez et al., 1995). Les fibrilles se forment par dimérisation des protéines phosphorylées, qui ensuite s'agrègent pour former les DNF.

Dans la maladie d'Alzheimer ainsi que dans plusieurs autres maladies neurodégénératives, les taux de protéine Tau hyperphosphorylées dans le liquide céphalo-rachidien augmentent. Cette voie s'appuie plus particulièrement sur les

observations faites lors des tests sanguins (Grundke-Iqbal et al., 1986) où il a été relevé des taux particulièrement importants de protéine Tau phosphorylée. Un peu plus tard, à l'issue de la recherche de facteurs complémentaires pour fiabiliser les tests sanguins, une autre protéine PKR et son dérivé phosphorylé ont aussi été identifiés (Peel, 2004).



Modèle de neurodégénérescence induite par la protéine Tau (Frost et al., 2015)

Cependant, même si l'on donne une priorité à l'une ou à l'autre, les observations indiquent que les deux coexistent dans la maladie puisque les observations lors d'autopsies montrent la présence en même temps de plaques amyloïdes et de DNF. La problématique

reste donc entière : quelle est l'origine des modifications biologiques observées dans les deux hypothèses ?

Pour compliquer un peu plus la situation, de nombreux facteurs interagissent entre eux et avec les voies mentionnées précédemment. Le RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), un récepteur médié par exemple les effets neurotoxiques des peptides A β (Yan et al., 1996) par leur fixation sur ces récepteurs. Les métaux sont également impliqués, et interagissent avec les peptides A β . Le zinc semble important de par son rôle de cofacteur dans les transmissions synaptiques, et son homéostasie cérébrale semble être perturbée dans la maladie d'Alzheimer, mais les avis divergent sur la signification et le sens de ces variations (McCord and Aizenman, 2014). Un autre candidat pourrait être le cuivre, mais là encore rien n'est certain (Mital et al., 2015).

4. Détection

a) *Principes généraux*

Lorsqu'un patient présente des troubles cognitifs pouvant évoquer une démence, une démarche clinique doit être mise en place afin de poser ou non un diagnostic de démence de type Alzheimer.

Ce type de démence est évoqué devant :

- L'association d'une détérioration, objectivée par un examen neuropsychologique, d'au moins deux fonctions cognitives significatives, dont la mémoire à court terme et les capacités d'apprentissage,
- D'une aggravation progressive en l'absence de toute altération de la vigilance,
- L'absence de toute autre cause possible de démence.

La Haute Autorité de Santé (HAS), dans une recommandation, insiste sur un diagnostic précoce, notamment pour les personnes se plaignant d'une modification de la cognition et de la mémoire, ou lors d'une constatation par l'entourage d'une apparition ou aggravation de troubles cognitifs inexpliqués. Des tests cognitifs, en association avec des examens cliniques, des entretiens et des évaluations fonctionnelles sont réalisés, afin de poser le diagnostic et d'écartier toute autre cause physiologique ou psychiatrique pouvant être à l'origine (recommandations HAS 2011). Il est y mentionné la nécessité d'une perception

multi-professionnelle dans la détection et la prise en charge de la maladie et donne donc comme un des objectifs de faciliter la coordination dans la gestion de la pathologie.

La description de la méthode de travail recommandée et aussi très systématique en partant du dépistage jusqu'au traitement des cas les plus avancés devant être placés en institution. Sont ainsi traités les étapes de dépistage et diagnostic précoce qui doivent être envisagés dès lors qu'une personne présente des troubles cognitifs. En effet, au stade précoce, les patients peuvent ne pas présenter l'ensemble des symptômes et ceux qui peuvent être observés ne sont pas immédiatement corrélés à la maladie. Ce document permet de décrire l'ensemble des tests rapidement pour rechercher la présence ou l'absence d'autres symptômes. Ainsi, l'ensemble des examens pouvant permettre de poser le diagnostic converge vers une présomption de pathologie, la prise en charge précoce sera possible.

Dans ces conditions, l'annonce du diagnostic au patient est un point très délicat dans la mesure où il s'agit d'une pathologie qui ira vers une évolution plus ou moins lente mais irréversible. La description de la stratégie pour l'annonce et la prise en charge peut s'avérer très utile pour les personnels en charge de cette mission.

Dans tous les cas et en fonction des résultats, l'application de la démarche permettra d'établir un niveau de probabilité de démence de type Alzheimer.

b) Tests cognitifs

Plusieurs tests cognitifs sont proposés ou préconisés dans la démarche d'évaluation en vue d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Nous allons faire une brève description ci-après des principaux :

(1) Mini-Mental State Examination :

Ce test est universel et consiste en une série de trente questions, de difficulté variable, réparties en six catégories servant à évaluer :

- Les capacités d'orientation dans le temps et dans l'espace (jour, mois, année, lieu, étage) ;

- Les capacités d'apprentissage et de transcription des informations (le patient prend une feuille et fait ce qu'on lui dit avec) ;
- Les capacités d'attention et de calcul (le patient retient 3 mots puis fait une série de calculs mentaux) ;
- Les capacités de rappel des informations et de rétention mnésique (le patient doit se remémorer des 3 mots) ;
- Les capacités de langage et d'identification (des objets sont montrés au patient et il doit les nommer) ;
- La praxie constructive (c'est-à-dire la capacité d'organiser une série de mouvements dans un but précis en reproduisant des formes géométriques).

À chacune des trente questions, une réponse juste entraîne un score de 1 et une réponse fausse ou approximative, un score de 0. Le score final est noté sur 30 points. Selon une recommandation de l'HAS, un score rendu en fin de test inférieur ou égal à 24 points permet d'évoquer un état de conscience altéré et d'orienter vers le diagnostic de la démence. Le score est modulé et pondéré en fonction d'une grille de points correspondants à l'origine socio-culturelle de la personne, son niveau d'étude et à la durée totale de l'examen.

En fonction des sous-scores de chacune des parties, le type de démence peut être précisé : les troubles mnésiques orientent davantage sur le diagnostic de démence type Alzheimer, alors que les déficits de l'attention orientent sur le diagnostic d'une démence sous corticale, un syndrome frontal ou encore une démence vasculaire. Ses performances en font un outil de choix dès le début de la démarche de diagnostic puisqu'il permet entre autres de distinguer entre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, dont la dégénérescence lobaire fronto-temporale, qui justifie un traitement et une prise en charge différente de la maladie d'Alzheimer.

(2) Inventaire neuropsychiatrique

L'objectif de cet inventaire est explicite : *« Le but de l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI) est de recueillir des informations sur la présence de troubles psychologiques chez des patients souffrant de pathologies cérébrales. Le NPI a été mis au point pour être utilisé chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer ou un autre type de démence, mais*

il peut se révéler utile dans l'évaluation des modifications du comportement survenant dans d'autres pathologies. »

Douze domaines comportementaux sont pris en compte dans le NPI :

- Idées délirantes,
- Apathie, Hallucinations,
- Désinhibition,
- Agitation,
- Irritabilité,
- Dépression,
- Comportement moteur aberrant,
- Anxiété
- Comportement nocturne,
- Euphorie,
- Modification de l'appétit et des comportements alimentaires.

Le NPI se fonde sur les réponses obtenues d'une personne apportant des soins au patient, informé et de préférence vivant avec le patient. L'interrogatoire est conduit en l'absence du patient, afin de faciliter une discussion ouverte sur des comportements qui pourraient être difficiles à décrire en présence du patient.

Un des intérêts majeurs de ce test est qu'il peut être utilisé pour mesurer les changements de comportement du patient intervenus pendant une période de temps définie (ex : présents pendant les quatre dernières semaines ou un autre intervalle de temps bien défini), ce qui peut permettre d'évaluer l'évolution de la maladie. Le formulaire complet est disponible mais son utilisation n'est cependant pas accessible à tous.

Il existe par ailleurs une version pour Equipe Soignante « NPI-ES Instructions » dont le but est de recueillir des informations sur la présence de troubles du comportement chez des patients souffrant de démence et vivant en institution. Le NPI-ES peut être utilisé par un évaluateur externe qui va s'entretenir avec un membre de l'équipe (par exemple, dans le cadre d'une recherche ou d'une évaluation externe) mais peut aussi être utilisé directement par un membre de l'équipe soignante. Comme dans le NPI, 10 domaines comportementaux et 2 variables neurovégétatives sont pris en compte. Le NPI-ES se base sur les réponses d'un membre de l'équipe soignante impliquée dans la prise en

charge du patient. Comme pour la version de base, l'entretien ou l'évaluation est conduit de préférence en l'absence du patient afin de faciliter une discussion ouverte sur des comportements qui pourraient être difficiles à décrire en sa présence.

Les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer ont été fixés par le NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984). Cet organisme a répertorié un certain nombre de critères qui, suivant leur présence, leur absence, s'ils sont conjoints ou pas, permettent de définir un diagnostic et de grader la certitude dans le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer. Nous retrouvons six grandes catégories :

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable,
2. Diagnostic de maladie d'Alzheimer probable renforcé,
3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes,
4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable,
5. Diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible,
6. Critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine qui sont :
 - Les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable,
 - La preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Il est toutefois à noter qu'en l'absence de test ou de critères objectifs d'identification de la maladie d'Alzheimer, il est nécessaire d'évaluer, en même temps que la recherche de la maladie, la présence ou l'absence d'autres pathologies pouvant présenter des similitudes avec celle-ci, telles que la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, maladie dégénérative fréquente dont la définition neuropathologique est incertaine et ambiguë en raison de lésions partiellement communes avec la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences lobaires fronto-temporales, pathologies qui se manifeste par des troubles de la personnalité associés à des problèmes cognitifs.

c) Tests biologiques

Une meilleure connaissance du phénotype de la maladie d'Alzheimer avec l'établissement de corrélation anatomo-clinique par l'étude des lésions a permis d'améliorer la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie. Jusqu'à présent la démence de type

Alzheimer était établie par un diagnostic en deux étapes qui sont bien décrites et précisées dans les recommandations de l'HAS, à savoir : le diagnostic pour identifier le syndrome démentiel puis la recherche d'autres causes possibles pour éliminer les autres causes de démence, soit sur la base de critères cliniques soit sur la base d'examen biologiques ou physiques (TDM, biologie ...).

Des critères ont pu être mis en évidence qui sont des indicateurs positifs tel que le profil hippocampique clinique ou des anomalies des biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien (LCR), en IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et en imagerie fonctionnelle. Ces éléments doivent conduire à un diagnostic précoce et plus fiable de la maladie.

Le premier test est celui qui consiste à rechercher un ou plusieurs des critères mineurs :

- Atrophie de l'hippocampe en IRM,
- Taux anormaux des biomarqueurs dans le LCR (protéine Tau, amyloïde β),
- Hypométabolisme dans les régions temporales et pariétales du cerveau en imagerie fonctionnelle par Tomographie d'Emission Monophotonique/Single Photon Emission Computed Tomography (TEMP/SPECT),
- Mutation autosomale dominante dans la famille.

(1) A β PET scan

Ce test est basé sur l'utilisation de la PET (Positron Emission Tomography) ou Tomoscintigraphie par Émission de Positons (TEP), pour détecter les plaques amyloïdes, qui sont une accumulation extracellulaire de β -amyloïde. Ce test se fonde sur la théorie suggérant que les plaques amyloïdes sont impliquées dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. La détection de ces plaques doit donc permettre de diagnostiquer la maladie. (Sundaram et al., 2015)

La technique du PET scan est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif injecté au préalable.

Cette technique est de plus en plus disponible, mais son utilité clinique dans la pratique médicale nécessite une définition précise. En effet le lien direct et complet entre la présence des plaques et l'interprétation qui peut être faite de l'examen doit encore être fiabilisé afin d'éviter les faux diagnostics, qu'ils soient positifs ou négatifs. De plus cette technique reste onéreuse et sera difficilement applicable dans le contexte d'une campagne de détection à grande échelle.

(2) Analyse du LCR :

Parallèlement au développement de l'imagerie, des recherches ont été menées sur la possibilité d'un test à la fois plus abordable et plus en lien avec la pathologie. La problématique du diagnostic de la maladie d'Alzheimer qui est principalement clinique et donc basé sur la présence de certains symptômes comme un déficit cognitif étant tardif et toujours perturbés par les analogies avec d'autres pathologies démentielles.

L'hypothèse de ce test est que la mesure de certains marqueurs biologiques présents dans le liquide céphalo-rachidien permettrait, non seulement de confirmer le diagnostic, mais pourrait également permettre de prédire l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Les études ont porté sur des analyses du LCR prélevé par ponction lombaire. Le LCR est analysé pour mesurer le taux de biomarqueurs tels que les protéines amyloïdes, Tau totales et Tau phosphorylées étant donné qu'un taux anormal de ces protéines peut être révélateur de la présence d'un Alzheimer et pourrait, d'après les chercheurs, permettre de prévoir l'évolution de la maladie. (Kim et al., 2015)

En 2007, le dosage dans le liquide céphalorachidien de trois biomarqueurs sont validés pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) : les protéines Tau totales, les protéines Tau hyperphosphorylées (P-Tau) et le peptide A β 42.

Utilisés séparément, chacun de ces trois marqueurs a une sensibilité et une spécificité supérieures à 80 %. Associés, ils permettent, lorsqu'au moins deux paramètres sur trois sont altérés, de prédire chez des patients atteints de troubles cognitifs légers l'évolution vers une MA avec une spécificité supérieure à 90 %.

Ils restent cependant insuffisants pour faire le diagnostic différentiel entre MA et une autre démence. Pour cela, d'autres marqueurs devront être développés.

En 2010, une étude portant sur le dosage de certains marqueurs biologiques dans le LCR concluait qu'il était possible de prévoir l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs ont suivi pendant cinq ans 151 patients touchés par la maladie d'Alzheimer. Le groupe de patients dont le taux de protéines Tau totales et Tau phosphorylées était plus élevé et dont le taux de protéines amyloïdes était plus bas connaissait une évolution plus sévère de la maladie d'Alzheimer : mortalité plus importante, traitement moins efficace et détérioration plus rapide des fonctions cognitives. (Wallin et al., 2010)

Dès 2011 des laboratoires proposaient des tests de détection avec des valeurs de références.

Les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer ont été mis à jour en 2014 avec la reconnaissance du rôle diagnostique des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Grâce aux progrès de détection réalisés, les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (peptide A β 42, protéine Tau totale et protéine Tau phosphorylée 181) reflètent les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer et sont devenus un outil important dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, et plus particulièrement en renfort chez le sujet jeune ou dans des situations cliniquement complexes. De nouveaux biomarqueurs (PKR,) sont encore en cours de validation et viendront renforcer les possibilités diagnostiques et pronostiques de ces explorations.(Dumurgier et al., 2013)

(3) Analyse biologique du sang

L'objectif final serait néanmoins de trouver un test pronostic pour la maladie d'Alzheimer plus facilement accessible et rentable que l'imagerie par TEP scan, trop coûteuse et peu réalisable à grande échelle, et moins invasif que la ponction lombaire.

Les chercheurs ont trouvé que les dosages de certaines protéines et hormones du sang étaient corrélés avec la quantité de protéines amyloïdes déposées dans le cerveau. Plus spécifiquement, ils ont créé un modèle utilisant neuf marqueurs du sang (y compris A β 1-42, ApoE et cortisol) pour estimer la quantité de plaques séniles dans le cerveau. Cette estimation, avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 85 %, permet de définir si une personne présente un taux de protéines amyloïdes anormalement élevé dans le cerveau, indiquant un risque accru de survenue de maladie d'Alzheimer (Doecke et al., 2012) (Burnham et al., 2014).

1. Intérêt de la démarche : pourquoi diagnostiquer ?

Environ 30 millions de personnes seraient aujourd'hui atteintes de la maladie d'Alzheimer dans le monde dont 800 000 personnes, soit 18 % des plus de 75 ans, en France, souffriraient d'ores et déjà de cette affection. Il est possible de se poser la question de l'intérêt qu'il peut y avoir à porter le diagnostic le plus précoce possible d'une prédisposition à une maladie pour laquelle on ne dispose d'aucun traitement ayant démontré une réelle efficacité. En effet, engager la démarche de diagnostic ne peut se faire qu'après s'être posé la question de ce que l'on peut faire face à une personne dont on découvre qu'elle présente plus de risques que la moyenne, à court ou moyen terme, d'être atteinte d'une maladie incurable qui lui fera perdre la conscience même d'exister ?

Si l'utilité d'un diagnostic ne peut pas du tout être remise en cause dans le sens où un diagnostic plus précoce (avant même l'apparition des premiers symptômes) permettra de faciliter les recherches en cours (a fortiori si ce diagnostic peut être porté à partir d'une simple prise de sang) et pourra permettre de mettre en place des actions ou un mode de vie permettant de retarder l'apparition des symptômes.

Cependant, quelques interrogations, d'un point de vue déontologique, apparaissent quant à la problématique de l'annonce au patient de ce diagnostic et ceux pour trois raisons :

- Un diagnostic précoce sur une maladie longue implique le fait d'annoncer, à la personne et à son entourage, plusieurs années de dégradations irréversibles des facultés mentales qui, si elles sont expliquées et avec une origine identifiée, n'en reste pas moins sans conséquences pour le patient et son entourage proche.
- A l'heure actuelle, le médecin ne peut proposer aucune thérapie véritablement éprouvée si ce n'est une prise en charge et des soins palliatifs permettant de ralentir la maladie sans pour autant en changer l'issue. Ceci peut être pris par certaines personnes comme un allongement des souffrances.
- Le test qui doit permettre de poser le diagnostic doit être d'une fiabilité proche (ou égale) à 100% pour éviter toute erreur qui ne ferait qu'aggraver les deux premiers arguments. En effet, on peut se poser la question du sentiment du patient qui aurait la sensation d'un temps précieux perdu dans le traitement ressenti par une personne à qui il a été annoncé qu'elle n'était pas atteinte de la maladie alors qu'elle présentera les symptômes quelques années plus tard. Inversement, comment ne pas envisager les souffrances psychologiques inutiles endurées par

une personne à qui la maladie a été annoncée et qui apprend plus tard qu'en fait elle n'est pas atteinte.

Ceci implique, au premier abord, qu'à l'heure actuelle, mis à part à des fins de recherche, un dépistage de masse est très difficile à justifier tant qu'il n'y a pas de traitement à proposer en parallèle.

Cependant, dans un deuxième temps il faut envisager qu'un diagnostic aussi précoce que possible peut permettre d'obtenir une meilleure prise en charge de la maladie en adoptant des pratiques d'hygiène de vie et des exercices de motricité qui permettent d'entretenir les fonctions cérébrales qui, on l'a vu, sont quasi impossibles à restaurer. Le second impact de cette préservation des fonctions cognitives et l'espoir que l'on peut mettre dans les recherches d'un traitement qui aboutirait pendant la phase 1 de la maladie.

Enfin les informations qui pourraient être recueillies lors du suivi de nombreux patients au cours des premières phases seraient très utiles pour mieux comprendre la physiopathologie et les causes de la maladie et donc permettre d'avancer plus rapidement dans la proposition d'un traitement.

Dans tous les cas, il est d'or et déjà acquis que les choix de vie sains peuvent réduire considérablement le risque de développer la maladie. Ces recommandations peuvent donc être faites car, sans surprise, ce sont les mêmes qui préservent des maladies cardiaques. Il s'agit notamment de : l'alimentation, l'exercice, la qualité du sommeil, la gestion du stress et de rester mentalement et socialement actif. Toute personne diagnostiquée ou pas pourra se voir conseiller de telles pratiques. Cela étant dit, la gestion du style de vie a ses limites, et une fois diagnostiquée comme ayant la maladie d'Alzheimer, l'utilisation d'un traitement médicamenteux devient critique.

VII. Traitements actuels

A l'heure actuelle, la maladie est considérée comme progressive et irréversible car il n'existe pas de solution satisfaisante pour arrêter sa progression voir d'envisager la réversibilité des fonctions cérébrales endommagées.

Cependant dès sa découverte, les médecins ont cherché à trouver des solutions thérapeutiques pour tenter de réduire les effets ou de soulager les patients. En effet, certaines approches peuvent aider les personnes atteintes et leurs soignants en retardant l'apparition des symptômes de la maladie et en améliorant sa prise en charge.

Ces voies thérapeutiques évoluent en fonction des connaissances acquises par la recherche sur le fonctionnement et sur l'origine.

Pour mesurer le chemin parcouru, nous ferons un rappel des pratiques proposées depuis la découverte avant d'aborder les voies actuelles ou futures.

A. Tentatives de traitements

A titre anecdotique, on peut citer les traitements prescrits, par A. Alzheimer, qui, même si les substances préconisées ne sont plus d'actualités, peuvent se rapprocher, dans leur principe, de ce qui peut être proposé à l'heure actuelle dans les effets recherchés (calme, stimulation, hygiène de vie).

- Bains chauds ou tièdes plusieurs fois par jours.
- Exercices en plein air
- Gymnastique
- Massages
- Diététique
- Hydrate de chloral 2à3 g. le soir hydrate d'amylène
- Si excitation : chloroforme

1. DHEA

Cette association vient d'une observation qui mentionne que les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer présenteraient un fort taux de cortisol (l'hormone du "stress") et un

déséquilibre cortisol/DHEA. Il est même fait mention que dans un groupe de personnes sévèrement atteintes par la maladie d'Alzheimer, le taux de déhydroépiandrostérone sulfate (DHEA-S) était singulièrement bas (Aldred and Mecocci, 2010). L'hypothèse que la DHEA serait donc neuroprotective fut rapidement formulée, avec des résultats apparemment concluants (Aly et al., 2011). Néanmoins, aucune étude chez l'homme n'a pu prouver innocuité ou efficacité.

2. Stimulation cognitive

Cette stimulation a pour but d'améliorer les fonctions cognitives des personnes souffrant de démence. Cette voie fait partie des voies palliatives visant à maintenir le plus longtemps possible les structures cérébrales opérationnelles. La démence entraîne une diminution des fonctions cognitives des personnes atteintes. Il semble toutefois que les activités qui stimulent la pensée et la mémoire puissent retarder ce déclin. D'après la revue Cochrane, les personnes souffrant de démence peuvent améliorer leur qualité de vie grâce à une stimulation cognitive (Woods et al., 2012).

3. Aromathérapie

L'aromathérapie est souvent mentionnée comme bénéfique pour la santé puisqu'elle favorise notamment la relaxation, le soulagement de la douleur et le sommeil. Une revue s'est penchée sur l'utilisation d'huiles essentielles pures chez des personnes atteintes de démence. Une seule étude à donner des résultats tendant à démontrer des effets positifs de l'aromathérapie dans l'atténuation de l'agitation et des symptômes neuropsychiatriques des personnes atteintes (Thorgrimsen et al., 2003).

4. Ginkgo Biloba

Le Ginkgo Biloba est utilisé en médecine traditionnelle pour traiter divers problèmes de santé. Son efficacité n'a pas été clairement établie pour le traitement des personnes

atteintes de démence. En effet, les résultats ne sont guère concluants quant aux effets du Ginkgo Biloba sur les déficiences cognitives comparativement à un placebo (Birks and Grimley Evans, 2009).

5. Composés liant les métaux

L'association entre la maladie d'Alzheimer et la formation de plaques extracellulaires formées par un agrégat de bêta-amyloïde qui endommage les cellules cérébrales a été montrée. Cette thérapie est basée sur le fait que le phénomène de formation des plaques serait aggravé par la présence de métaux comme le cuivre et le zinc. L'hypothèse est que des composés atténuant les protéines métalliques préviennent l'agglutination et freinent la dégradation des cellules en aval. Une revue révèle une absence de preuve quant à l'innocuité et l'efficacité de ces composés (Sampson et al., 2012).

6. Les acides gras oméga-3

Les acides gras oméga-3 sont cités pour la prévention du déclin cognitif et de la démence. La consommation d'huile de poisson riche en acides gras polyinsaturés oméga-3 est citée comme pouvant diminuer l'incidence de la démence. Il n'existe aucune preuve démontrant que la prise de ces acides gras peut atténuer le déclin des fonctions cognitives causé par la démence (Sydenham et al., 2012).

Toutes ces pistes thérapeutiques sont basées sur l'application de règles nutritionnelles au cas particulier de la démence en interprétant des éléments épars et en les appliquant aux connaissances acquises sur le fonctionnement cérébral en général. Cependant, il est possible de noter que le point commun à l'ensemble des recommandations citées ci-dessus, se rapproche d'une recommandation générale à la fois pour la maladie d'Alzheimer mais aussi pour de nombreuses autres pathologies à savoir l'hygiène de vie.

L'hygiène de vie étant un facteur de longévité, il est clair que tous les thérapeutes qui feront ces recommandations pourront revendiquer une amélioration de l'état de santé général du patient. Cependant tirer de ce constat que la maladie d'Alzheimer peut être

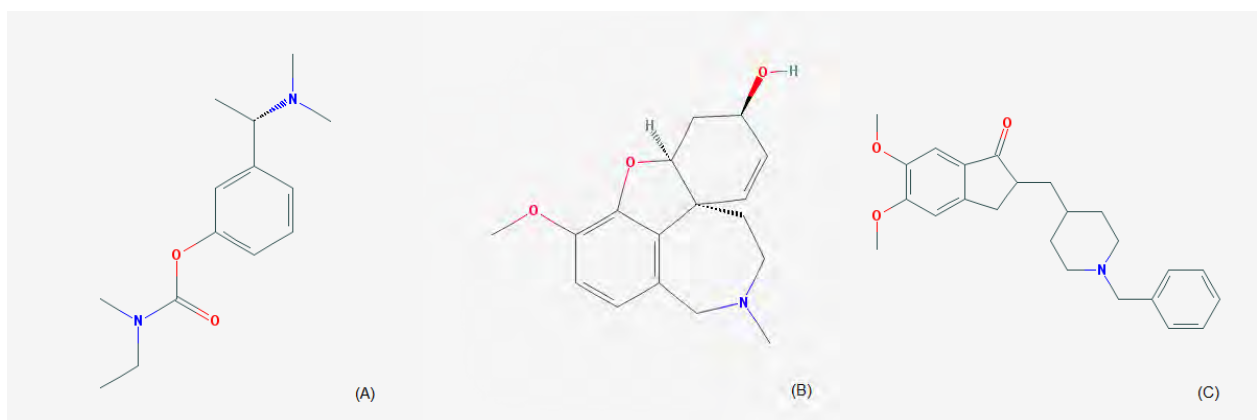
évitée en pratiquant un régime particulier semble hasardeux au vu des publications que nous avons pu consulter.

La deuxième série de voies thérapeutiques repose de manière beaucoup plus scientifique sur les connaissances acquises sur la physiopathologie et les origines possibles de la maladie. Elles font appel à des molécules ou des familles de molécules beaucoup plus spécifiques.

B. Médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

1. Anticholinestérasiques

La maladie d'Alzheimer entraîne la perte d'un sous-type de neurones (Davies and Maloney, 1976) dans le cerveau (neurones cholinergiques). Les inhibiteurs de la cholinestérase, tels que la Rivastigmine (Exelon®), la Galantamine (Reminyl®) ou le Donepezil (Aricept®) sont utilisés comme recours pour lutter contre cette déficience. Ces médicaments bloquent la cholinestérase, responsable de la dégradation de l'acétylcholine, pour éviter le déficit de transmission par les neuromédiateurs. Ces différents inhibiteurs fonctionnent et leur efficacité est la même pour les sujets atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie d'Alzheimer.



Structures de la Rivastigmine (A), de la Galantamine (B) et du Donepezil (C) (source :

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

2. Antagonistes des récepteurs NMDA.

Le glutamate est un neuromédiateur de l'apprentissage. La stimulation excessive des voies glutamatergiques entraîne une mort neuronale. Les antagonistes des récepteurs NMDA tel que la Mémantine (Ebixa®) qui est un modulateur allostérique, vont agir par blocage du canal des récepteurs ionotropes NMDA. Ces différents inhibiteurs fonctionnent sur des sujets atteints de démence, y compris la maladie d'Alzheimer, la démence d'origine vasculaire, la démence à corps de Lewy. Dans la maladie d'Alzheimer, l'indication se porte sur les formes modérées à sévères.

3. Evaluation

a) *Bénéfices attendus*

En 2007, l'avis de la Commission de la Transparence accordait un Service Médical rendu (SMR) important aux médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, compte tenu notamment de la gravité et de la prévalence de la maladie, conjugué à de faibles perspectives thérapeutiques existantes. Toutefois, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) fut considérée comme mineure, en comparaison avec les thérapeutiques existantes.

Le Donepezil pour le traitement de la démence causée par la maladie d'Alzheimer. Le Donepezil est un inhibiteur de la cholinestérase, l'une des classes de médicaments utilisés dans le traitement des patients souffrant d'Alzheimer. Il contribue à ralentir la dégradation et à améliorer la transmission de l'acétylcholine entre les neurones. Même si le Donepezil semble améliorer les fonctions cognitives et faciliter les activités quotidiennes, son efficacité fait toujours l'objet de débats (Bond et al., 2012).

La Mémantine semble légèrement plus efficace sur les formes plus sévères de la maladie.

i. Bénéfices réels

En 2011, une réévaluation de l'utilité des médicaments utilisés contre la maladie d'Alzheimer a lieu. Au regard des performances et de l'apport réel aux stratégies thérapeutiques, le SMR devient faible, et l'ASMR passe au niveau V (le plus faible), en raison d'effets indésirables plus importants qu'initialement supposés, et notamment

l'apparition de troubles neuropsychiques et cardiologiques. Y est associé une absence de démonstration d'une augmentation de l'efficacité, alors même que les études se sont accumulées : la légère amélioration des troubles cognitifs n'impacte pas sur la qualité de vie du patient et des aidants, ne ralentit pas le développement de la maladie ni ne diminue ou repousse la mortalité. Ils n'améliorent pas davantage les troubles de l'humeur ou du comportement ou délaient l'institutionnalisation.

En raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternatives thérapeutiques, le remboursement fut maintenu, mais le traitement médicamenteux doit être réévalué au bout de 6 mois, 1 an au maximum. Une prise en charge plus longue doit être discutée en commission thérapeutique.

VIII. Traitements futurs

A. Grands axes de recherches actuels

Les premiers traitements de la maladie d'Alzheimer, outre les traitements purement symptomatiques des crises d'hystéries, de la dépression et des psychoses, furent des thérapeutiques destinées au rétablissement du déséquilibre perçu des neurotransmetteurs : si les neurones atteints par la dégénérescence étaient des neurones cholinergiques, alors il suffisait de rehausser la production d'acétylcholine au niveau cérébral par les stratégies habituelles d'inhibition des voies de dégradation et autres agonistes. Cette stratégie se révéla néanmoins très peu satisfaisante.

Continuant l'hypothèse des peptides A β comme principale cause et déclencheur de la maladie d'Alzheimer, un grand nombre des thérapies actuellement testées se focalisent sur la réduction de la production des peptides A β , soit par la synthèse de petites molécules comme antagonistes ou agonistes des enzymes de productions et de dégradations, un certain nombre de ces molécules étant d'ailleurs déjà sur le marché, tels que l'acitretin pour le psoriasis, la préparation Gammagard™, indiquée en situation d'immunodéficience, ou encore l'insuline, économisant ainsi un certain nombre de démarches toxicologiques (Ashburn and Thor, 2004; Cavalla, 2009) aux

laboratoires détenteurs des brevets ; soit, de façon plus originale, par la mise en place de vaccins anti-peptides A β , censés détruire les agrégats.

Une part des essais en cours concerne l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Tau, principalement par inhibition des kinases responsables.

Actuellement, 157 thérapies sont en cours d'essais cliniques pour obtenir une autorisation de la FDA (Food Drugs Administration). Sur ces 157 traitements, pas moins de 44 ont pour cible les peptides amyloïdes.

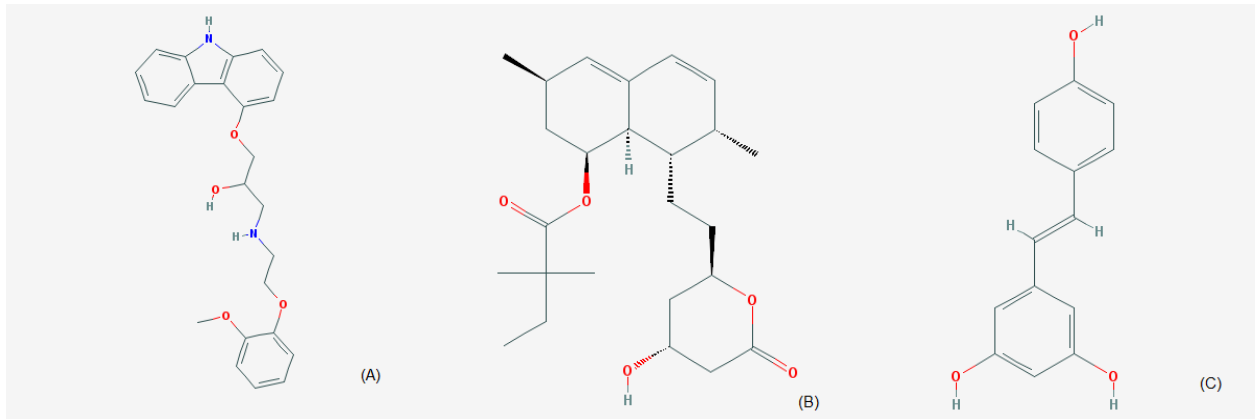
Cible Classe thérapeutique	Peptides amyloïdes	Système cholinergique	Autres neurotransmet teurs	Inflamm ation	Protéine Tau	Cholestérol	Métaux	Inconnue	Autres
Petites molécules	22	23	24	13	5	3	2	9	20
Immunité active	5	0	0	0	2	0	0	0	0
Immunité passive	15	0	0	4	1	0	0	0	0
Autre	1	0	0	1	0	0	0	1	5

Source : www.alzforum/therapeutics (consultée le 24/09/15)

Malgré une nette diversité dans la stratégie d'approche du traitement de la maladie, un certain nombre de points communs peuvent être soulignés :

-Quelque soit la cible du traitement, les petites molécules restent la stratégie thérapeutique préférée (13 essais sur 19 pour l'inflammation, tous les essais sur le système cholinergique ou les autres neurotransmetteurs, la moitié des traitements sur les peptides amyloïdes) ;

-Sur les 157 traitements, 53 ont été arrêtés, 16 sont inactifs, et 59 sont en phase une ou deux, tandis que 12 sont en phase trois et seulement 7, parmi lesquels le carvedilol, la prazosine, le resveratrol et la simvastatine sont en phase quatre, ce qui signifie qu'ils possèdent déjà une autorisation de mise sur le marché, mais demandent une extension pour la maladie d'Alzheimer. Le nombre de traitements approuvés n'étant que de 5 (le donepezil, la galantamine, la mémantine, la rivastigmine et le tacrine), tous liés aux neurotransmetteurs et au système cholinergique.



Structures du carvedilol (A), de la simvastatine (B) et du resveratrol (C) (source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

1. Thérapies ciblant les peptides amyloïdes :

Stratégies thérapeutiques :

- Immunothérapie active : 5 traitements

Type de thérapie	Vaccins	Epitope
Phase de développement clinique		
Phase 1/2	1	0
Phase 2	1	1
Arrêtés	2	0
Total	4	1

L'objectif de cet axe thérapeutique est de stimuler la production endogène d'anticorps contre les peptides A β , notamment A β 42 afin de neutraliser et éliminer ces peptides par une voie physiologique.

Les principaux obstacles, entraînant un arrêt de deux des essais sont de sérieux effets indésirables ainsi qu'un manque de résultats probants, notamment au niveau cognitif.

- Immunothérapie passive :

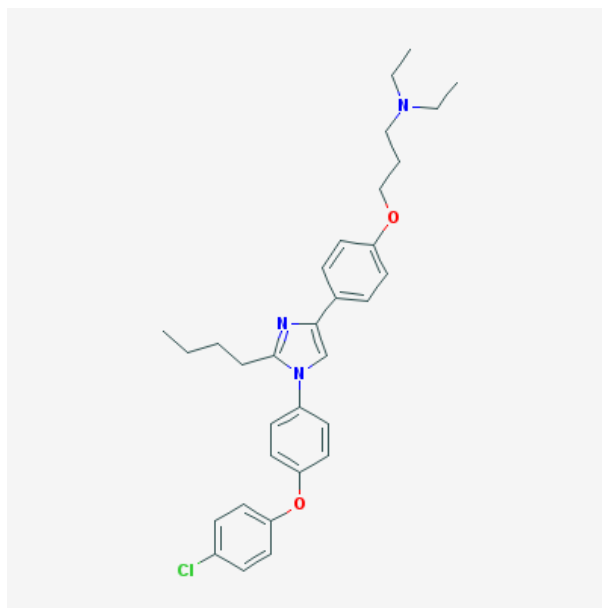
Phase clinique	Nombre de traitements
Phase 1	5
Phase 2	3
Phase 2/3	1
Phase 3	2
Arrêtés	3
Inactifs	1
Total	15

Dans ce cas, les traitements évalués sont tous centrés sur l'élimination des peptides AB par des anticorps injectés. La recherche se concentre alors sur les modifications à apporter afin de rendre ces anticorps plus sûrs et plus efficaces, ainsi que de résoudre la question de la biodisponibilité intracérébrale.

- Petites molécules

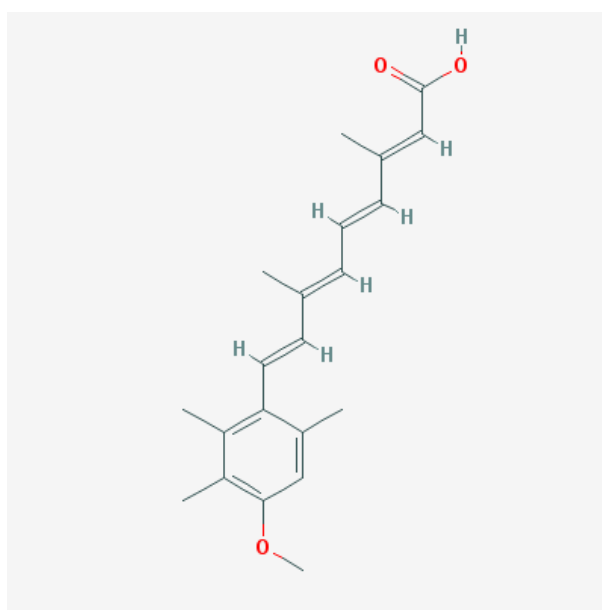
Phase clinique	Nombre de traitements
Phase 1	1
Phase 2	9
Phase 2/3	2
Phase 3	2
Arrêtés	7
En attente	1 (en raison de problèmes de brevet)
Total	22

Les modes d'action des petites molécules sont un peu plus diversifiés que les traitements par immunothérapie, néanmoins le principal axe de recherche gravite autour des inhibiteurs de la BACE1 (Thakker et al., 2015), l'une des molécules étant actuellement testée en phase 3, d'autres étant encore en phase 2. Une autre molécule ayant réussi à atteindre la phase 3 est l'azeliragon, un inhibiteur de la RAGE (Sabbagh et al.).



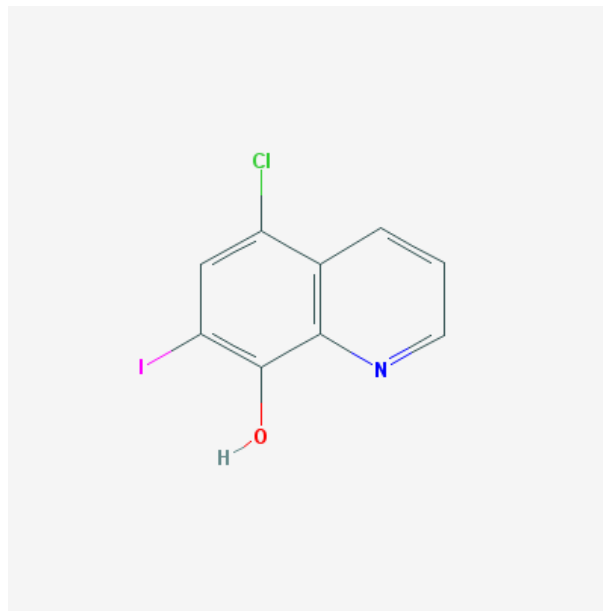
Structure de l'azeliragon (source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

En phase 2 se trouve également l'acitretin, une molécule déjà sur le marché et indiquée pour le traitement du psoriasis, dont le mode d'action proposé serait de favoriser la voie non-amyloïdogène du clivage de l'APP (Tippmann et al., 2009; Endres et al., 2014). D'autres pistes incluent la neutralisation des oligomères A β , l'inhibition de la glutaminyl cyclase, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour moduler l'activité des gamma-sécrétases, ou l'administration d'insuline par voie nasale (Reger et al., 2008), l'insuline serait impliquée dans des mécanismes de protection des neurones (De Felice et al., 2009).



Structure de l'acitretin (source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Les traitements arrêtés le sont une fois de plus principalement pour des raisons de sécurité : les inhibiteurs de gamma-sécrétases présentent de forts effets indésirables, tout comme le clioquinol, un chélateur de zinc et de cuivre, utilisé en tant qu'antiparasitaire (Cherny et al., 2001), mais dont la neurotoxicité rend peu approprié pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, ou l'hépatotoxicité de certains inhibiteurs de la BACE1 (Lilly, 2013). D'une manière générale, la plupart des traitements présentent des effets indésirables sévères bien avant l'apparition d'un signe d'efficacité, entraînant les entreprises à abandonner rapidement les essais.

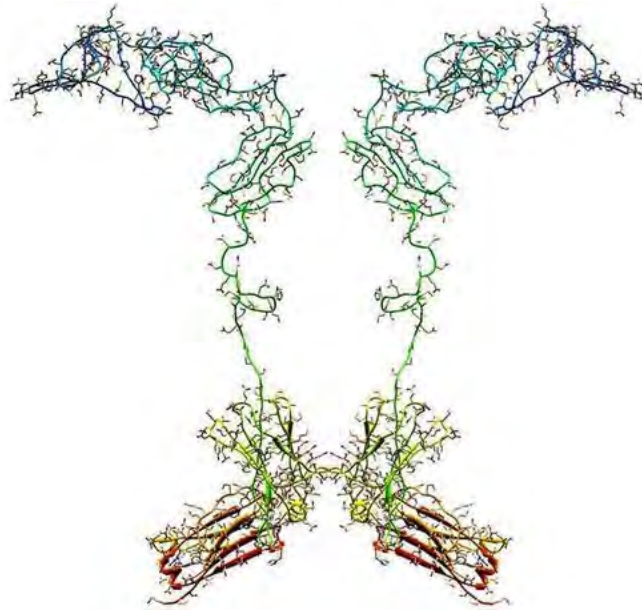


Structure du clioquinol (source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

2. Thérapies ciblant l'inflammation :

- Immunothérapie passive :

En excluant les préparations d'immunoglobulines visant les peptides A β et sont donc recensés dans les stratégies thérapeutiques ciblant cette voie, la seule approche thérapeutique dans cette classe est l'Etanercept, un anti-TNF α (Butchart et al., 2015).



Structure de l'Etanercept (source : <http://www.drugbank.ca/>)

- Petites molécules :

Phase clinique	Nombre de traitements
Phase 1	1
Phase 2	2
Phase 2/3	0
Phase 3	2
Arrêtés	7
En attente	1 (en raison de problèmes de brevet)
Total	13

Parmi ces 13 traitements, 5 (Gammagard™, l'Ibuprofène, l'Azélarone, CHF5074 et Gammunex) sont classifiés comme étant impliqués dans la voie amyloïdogène, et sont donc comptabilisés dans cette section.

Trois de ces traitements sont des anti-inflammatoires non-stéroïdiens déjà présents sur le marché (Vlad et al., 2008). Le Celecoxib et le Rofecoxib, deux AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) de deuxième classe, ont commencé les essais cliniques pour une indication dans la maladie d'Alzheimer, avant d'être retiré du marché pour des effets indésirables notamment cardiaques (Graham et al., 2005).

3. Thérapies ciblant la protéine Tau :

- Immunothérapie active :

Deux vaccins contre les formes pathologiques de la protéine Tau sont actuellement en phase 1 d'essais cliniques.

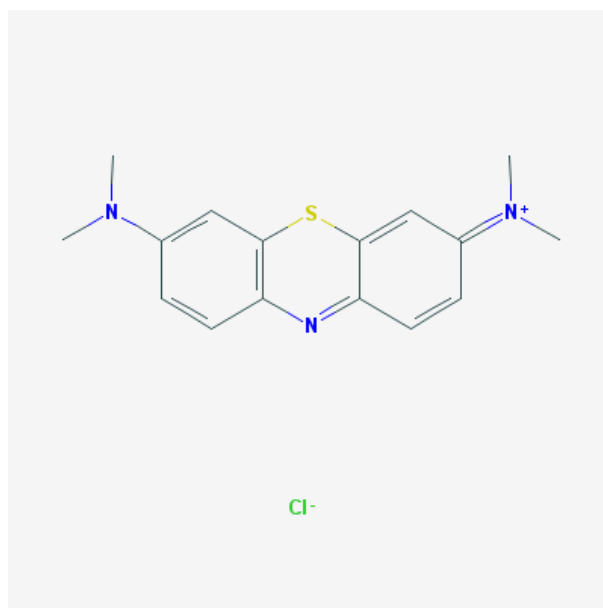
- Immunothérapie passive :

Une préparation d'immunoglobuline, cette fois encore dirigée contre les formes pathologiques de la protéine Tau est en phase 1 d'essais cliniques.

- Petites Molécules :

Phase clinique	Nombre de traitements
Phase 1	1
Phase 2	0
Phase 2/3	0
Phase 3	1
Arrêtés	3
Inactifs	0
Total	5

Tous les traitements vont ici chercher soit à stabiliser les microtubules par des traitements dérivés des taxanes (un traitement stoppé après la phase une, un autre, TPI287, toujours en première phase d'essais cliniques), soit à détruire les agrégats formés et inhiber l'agrégation. Cette dernière voie fut inaugurée par un traitement au bleu de méthylène, utilisé en Afrique contre la malaria. Ce traitement fut arrêté, notamment en raison de problèmes de biodisponibilité, mais cette molécule fut optimisée afin de régler ces problèmes et est actuellement en cours de phase trois d'essais clinique sous le nom de TRx0237.



Structure du bleu de méthylène (source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Une dernière approche fut tentée avec les inhibiteurs de GSK-3 β , une kinase de Tau relativement bien connue, mais les essais furent stoppés en raison de l'échec de la molécule à atteindre les premiers et seconds objectifs de l'essai.

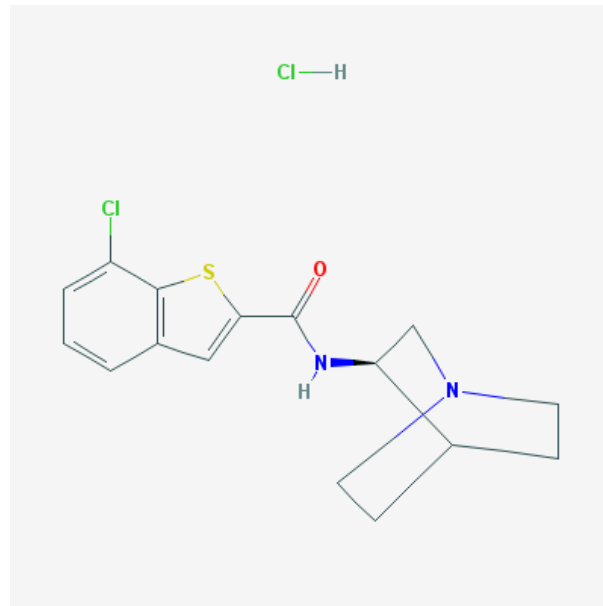
4. Thérapies ciblant le système cholinergique :

L'unique approche thérapeutique dans cette catégorie est celle des petites molécules.

Phase clinique	Nombre de traitements
Phase 1	1
Phase 2	1
Phase 2/3	0
Phase 3	1
Arrêtés	11
Inactifs	6
Approuvés	4
Total	24

Cette voie thérapeutique présente peu d'essais cliniques en cours. Une pro-drogue de la Galantamine est en cours de phase 1, afin de tenter d'améliorer le profil pharmacocinétique de la molécule et d'augmenter sa biodisponibilité ; une autre molécule, l'Encenicline hydrochloride est un agoniste sélectif du récepteur nicotinique à

l'acétylcholine $\alpha 7$, censé ainsi augmenter les effets cognitifs (Wang et al., 2000) sans augmenter le profil des effets indésirables (Prickaerts et al., 2012).



Structure de l'encenicline hydrochloride (source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Elle a néanmoins fourni, jusqu'à ce jour, les seuls traitements approuvés pour la maladie d'Alzheimer. Plus de la moitié des essais cliniques des traitements pour cette voie sont ainsi inactifs ou complètement arrêtés, le recul ayant permis de mettre en évidence un manque d'efficacité des thérapies actuelles.

D'autres traitements tentent de cibler d'autres neurotransmetteurs tels que le GABA ou le glutamate, mais là encore, il y a peu d'innovations.

5. Conclusion

Les seuls traitements approuvés pour la maladie d'Alzheimer sont les anticholinestérasiques et les antagonistes des récepteurs NMDA. Aucun des nouveaux axes de recherches n'a encore porté ses fruits.

B. Quelles leçons en tirer ?

Tout d'abord, les premiers obstacles proviennent de la connaissance très partielle de la physiopathologie, ainsi que de l'absence de modèles animaux fiables. La maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle, et les modèles actuels ne reproduisent que partiellement la maladie. Une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques est essentielle pour la recherche thérapeutique.

Les petites molécules sont d'une manière générale la forme thérapeutique la plus représentée : c'est en effet l'approche la plus traditionnelle et la plus utilisée en raison de ses nombreux points positifs (cible clairement identifiée, biodisponibilité maîtrisée), néanmoins, la pertinence de cette approche se pose dans la maladie d'Alzheimer, en raison de la complexité de la maladie, de l'interconnexion des voies et de notre relative méconnaissance de ces connexions.

Un deuxième problème se pose lors du choix des marqueurs d'efficacité dans les essais cliniques de phase 3. Par exemple, un des axes de recherche les plus prometteurs serait de favoriser la protection des neurones avant que les symptômes de la maladie se déclarent. Néanmoins se pose alors la question de l'évaluation lors des essais cliniques : quels marqueurs, physiologiques et/ou cognitifs suivre pour une représentation fidèle ?

Un autre problème est la dissociation entre amélioration de l'état cognitif et l'évolution au niveau neuronal : l'amélioration des facultés cognitives est-elle due à une prévention de la neurodégénérescence, ou la neuroprotection déclenche-t-elle cette amélioration cognitive ? Si on se penche sur les résultats actuels, force est de constater que les deux ne sont pas nécessairement liés.

Enfin, se pose la difficulté habituelle de la distribution des molécules d'intérêt au cerveau, notamment pour le passage de la barrière cérébrale. Une molécule prometteuse peut en effet se retrouver en concentration bien inférieure aux concentrations thérapeutiques nécessaires et ainsi ne pas induire de réponses physiologiques.

En conclusion, la recherche thérapeutique présente peu d'innovation : les stratégies sont les mêmes et la compétition a lieu à l'intérieur de voies bien identifiées, avec des

modifications autour de la structure de la molécule afin d'améliorer la balance bénéfice-risque du traitement. Bien que cette stratégie permette habituellement d'aboutir à la meilleure molécule pour un passage en clinique, l'essence même de la maladie d'Alzheimer devrait pousser les chercheurs à diversifier leurs approches.

De manière plus générale, les traitements sont conçus et évalués de manière à cibler une maladie particulière. Il s'agit le plus souvent de rétablir une fonction enzymatique, ou bien la diminuer. On cherche à détruire une population de cellules bien définie, à stimuler un récepteur particulier et à limiter au maximum les variables inconnues, des actions sur des cibles diverses et/ou non clairement identifiées. Cependant, il est maintenant acquis, au vu des éléments de physiopathologie que la maladie d'Alzheimer est multifactorielle. Aucune des voies actuellement explorées ne permet de déclencher de façon certaine la maladie, et la probabilité que la maladie soit plutôt une accumulation de petits dysfonctionnements dans divers systèmes, que causée par une malfonction suite à un événement défini est grande, rendant la conception actuelle de ce qui fait un traitement pouvant être mis sur le marché obsolète.

Plusieurs options pour sortir de cette situation peuvent se présenter :

- La première hypothèse serait que, lors de la recherche des causes de la maladie, une origine commune aux deux grandes voies physiopathologiques (protéine Tau et peptides A β) soit découverte (altération d'une voie de phosphorylation commune par exemple). Ceci permettrait de revenir au schéma classique de thérapie d'une molécule agissant sur une étape métabolique cruciale défailante.
- La deuxième passerait par une multi-thérapie similaire (mais vraisemblablement plus complexe) à celle de la trithérapie du sida.

La maladie d'Alzheimer reste donc un défi qui malgré les avancées de ces dernières années et les moyens mobilisés sur la recherche nous poussera à sortir de nos chemins de réflexions pour faire appel à l'imagination et la créativité pour enrichir nos modes de pensée et peut-être ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques sur la maladie d'Alzheimer mais sur d'autres pathologies qui actuellement sont dans l'impasse et qui, ayant moins d'impact économique, ne bénéficient pas d'autant de moyens de recherches.

IX. Références

- Aldred, S., and Mecocci, P. (2010). Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 51: e16–8.
- Aly, H.F., Metwally, F.M., and Ahmed, H.H. (2011). Neuroprotective effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in rat model of Alzheimer's disease. *Acta Biochim. Pol.* 58: 513–20.
- Ashburn, T.T., and Thor, K.B. (2004). Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3: 673–683.
- Birks, J., and Grimley Evans, J. (2009). Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003120.
- Bond, M., Rogers, G., Peters, J., Anderson, R., Hoyle, M., Miners, A., et al. (2012). The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol. Assess.* 16: 1–470.
- Bose, A., Mouton-Liger, F., Paquet, C., Mazot, P., Vigny, M., Gray, F., et al. (2011). Modulation of tau phosphorylation by the kinase PKR: implications in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 21: 189–200.
- Burnham, S.C., Faux, N.G., Wilson, W., Laws, S.M., Ames, D., Bedo, J., et al. (2014). A blood-based predictor for neocortical A β burden in Alzheimer's disease: results from the AIBL study. *Mol. Psychiatry* 19: 519–26.
- Butchart, J., Brook, L., Hopkins, V., Teeling, J., Püntener, U., Culliford, D., et al. (2015). Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Neurology* 84: 2161–8.
- Cavalla, D. (2009). for the Right Therapeutic Use. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8: 849–853.
- Cherny, R.A., Atwood, C.S., Xilinas, M.E., Gray, D.N., Jones, W.D., McLean, C.A., et al. (2001). Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 30: 665–76.
- Davies, P., and Maloney, A.J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in

Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England) 2: 1403.

Doecke, J.D., Laws, S.M., Faux, N.G., Wilson, W., Burnham, S.C., Lam, C.-P., et al. (2012). Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 69: 1318–25.

Dumurgier, J., Mouton-Liger, F., Lapalus, P., Prevot, M., Laplanche, J.-L., Hugon, J., et al. (2013). Cerebrospinal fluid PKR level predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One* 8: e53587.

Endres, K., Fahrenholz, F., Lotz, J., Hiemke, C., Teipel, S., Lieb, K., et al. (2014). Increased CSF APPs- α levels in patients with Alzheimer disease treated with acitretin. *Neurology* 83: 1930–5.

Felice, F.G. De, Vieira, M.N.N., Bomfim, T.R., Decker, H., Velasco, P.T., Lambert, M.P., et al. (2009). Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106: 1971–6.

Frost, B., Götz, J., and Feany, M.B. (2015). Connecting the dots between tau dysfunction and neurodegeneration. *Trends Cell Biol.* 25: 46–53.

Glenner, G.G., and Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 120: 885–90.

Graham, D.J., Campen, D., Hui, R., Spence, M., Cheetham, C., Levy, G., et al. (2005). Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* (London, England) 365: 475–81.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y.C., Zaidi, M.S., and Wisniewski, H.M. (1986). Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J. Biol. Chem.* 261: 6084–9.

Henríquez, J.P., Cross, D., Vial, C., and Maccioni, R.B. (1995). Subpopulations of tau interact with microtubules and actin filaments in various cell types. *Cell Biochem. Funct.* 13: 239–50.

Holtzman, D.M., Fagan, A.M., Mackey, B., Tenkova, T., Sartorius, L., Paul, S.M., et al.

(2000). Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Ann Neurol* 47: 739–747.

Katzman, R. (2008). The Prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease. A Major Killer. *Alzheimer's Dement.* 4: 378–380.

Kim, H.J., Park, K.W., Kim, T.E., Im, J.Y., Shin, H.S., Kim, S., et al. (2015). Elevation of the Plasma A β 40/A β 42 Ratio as a Diagnostic Marker of Sporadic Early-Onset Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers. Dis.* 48: 1043–50.

Kivipelto, M., Helkala, E.-L., Laakso, M.P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., et al. (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann. Intern. Med.* 137: 149–55.

Kowall, N.W., and Kosik, K.S. (1987). Axonal disruption and aberrant localization of tau protein characterize the neuropil pathology of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 22: 639–643.

Kumar-Singh, S., Theuns, J., Broeck, B. Van, Pirici, D., Vennekens, K., Corsmit, E., et al. (2006). Mean age-of-onset of familial alzheimer disease caused by presenilin mutations correlates with both increased Abeta42 and decreased Abeta40. *Hum. Mutat.* 27: 686–95.

Lilly (2013). Lilly Halts Phase 2 Trial of BACE Inhibitor Due to Liver Toxicity | ALZFORUM.

Lue, L.F., Kuo, Y.M., Roher, A.E., Brachova, L., Shen, Y., Sue, L., et al. (1999). Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 155: 853–62.

McCord, M.C., and Aizenman, E. (2014). The role of intracellular zinc release in aging, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 6: 77.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939–44.

Mital, M., Wezynfeld, N.E., Frączyk, T., Wiloch, M.Z., Wawrzyniak, U.E., Bonna, A., et al. (2015). A Functional Role for A β in Metal Homeostasis? N-Truncation and High-Affinity Copper Binding. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 54: 10460–4.

Mucke, L., Masliah, E., and Yu, G. (2000). High-Level Neuronal Expression of AB 1–42 in Wild-Type Human Amyloid Protein Precursor Transgenic Mice : Synaptotoxicity without Plaque Formation. *J. ...* 20: 4050–4058.

OMS OMS | Les cas de démence devraient tripler d'ici 2050 mais demeurent en grande partie négligés.

Peel, A.L. (2004). PKR activation in neurodegenerative disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63: 97–105.

Prickaerts, J., Goethem, N.P. van, Chesworth, R., Shapiro, G., Boess, F.G., Methfessel, C., et al. (2012). EVP-6124, a novel and selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 62: 1099–110.

Reger, M.A., Watson, G.S., Green, P.S., Wilkinson, C.W., Baker, L.D., Cholerton, B., et al. (2008). Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 70: 440–8.

Sabbagh, M.N., Agro, A., Bell, J., Aisen, P.S., Schweizer, E., and Galasko, D. PF-04494700, an oral inhibitor of receptor for advanced glycation end products (RAGE), in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 25: 206–12.

Sampson, E.L., Jenagaratnam, L., and McShane, R. (2012). Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5: CD005380.

Sato, N., Okochi, M., Shinohara, M., Thinakaran, G., Takeda, S., Fukumori, A., et al. (2012). Differential regulation of amyloid precursor protein/presenilin 1 interaction during A β 40/42 [corrected] production detected using fusion constructs. *PLoS One* 7: e48551.

Selkoe, D. (2001). Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. *Physiol. Rev.* 81: 741–766.

Selkoe, D.J., Podlisny, M.B., Joachim, C.L., Vickers, E.A., Lee, G., Fritz, L.C., et al. (1988). Beta-amyloid precursor protein of Alzheimer disease occurs as 110- to 135-kilodalton membrane-associated proteins in neural and nonneural tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85: 7341–5.

Sundaram, G.S., Dhavale, D., Prior, J.L., Sivapackiam, J., Laforest, R., Kotzbauer, P., et

- al. (2015). Synthesis, characterization, and preclinical validation of a PET radiopharmaceutical for interrogating A β (β -amyloid) plaques in Alzheimer's disease. *EJNMMI Res.* 5: 112.
- Sydenham, E., Dangour, A.D., and Lim, W.-S. (2012). Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6: CD005379.
- Thakker, D.R., Sankaranarayanan, S., Weatherspoon, M.R., Harrison, J., Pierdomenico, M., Heisel, J.M., et al. (2015). Centrally Delivered BACE1 Inhibitor Activates Microglia, and Reverses Amyloid Pathology and Cognitive Deficit in Aged Tg2576 Mice. *J. Neurosci.* 35: 6931–6.
- Thorgrimsen, L., Spector, A., Wiles, A., and Orrell, M. (2003). Aroma therapy for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003150.
- Tippmann, F., Hundt, J., Schneider, A., Endres, K., and Fahrenholz, F. (2009). Up-regulation of the alpha-secretase ADAM10 by retinoic acid receptors and acitretin. *FASEB J.* 23: 1643–54.
- Tomlinson, B.E., Blessed, G., and Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *J. Neurol. Sci.* 11: 205–42.
- Vlad, S.C., Miller, D.R., Kowall, N.W., and Felson, D.T. (2008). Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 70: 1672–7.
- Wallin, A.K., Blennow, K., Zetterberg, H., Londos, E., Minthon, L., and Hansson, O. (2010). CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* 74: 1531–7.
- Wang, H.Y., Lee, D.H., D'Andrea, M.R., Peterson, P.A., Shank, R.P., and Reitz, A.B. (2000). beta-Amyloid(1-42) binds to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. *J. Biol. Chem.* 275: 5626–32.
- Wimo, A., and Prince, M. (2010). World Alzheimer Report. *Alzheimer's Dis. Int.*
- Woods, B., Aguirre, E., Spector, A.E., and Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2: CD005562.
- Yan, S.D., Chen, X., Fu, J., Chen, M., Zhu, H., Roher, A., et al. (1996). RAGE and

amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382: 685–91.

Yankner, B.A., Dawes, L.R., Fisher, S., Villa-Komaroff, L., Oster-Granite, M.L., and Neve, R.L. (1989). Neurotoxicity of a fragment of the amyloid precursor associated with Alzheimer's disease. *Science* 245: 417–20.

Résumé :

L'historique de la maladie d'Alzheimer et sa prévalence montrent l'intérêt scientifique et les enjeux économiques importants de cette pathologie neurodégénérative. Elle représente un challenge pour comprendre son origine et ses mécanismes physiopathologiques, mais aussi pour trouver des voies thérapeutiques. Les connaissances acquises sur la pathologie montrent que deux voies physiopathologiques principales coexistent. Le point sur les approches thérapeutiques actuelles afin d'améliorer le traitement et/ou les conditions de vie des personnes atteintes montrent que l'accent a été mis sur l'amélioration de la prise en charge. De nouvelles voies thérapeutiques sont apparues basées sur les mécanismes physiopathologiques connus. Les discussions scientifiques sur les mécanismes de la maladie laissent présager du fait que de nouvelles voies sont encore inexplorées.

ALZHEIMER'S DISEASE: THERAPEUTIC APPROACHES, PRESENT AND FUTURE

Among the neurodegenerative diseases, one of the most important is Alzheimer's disease. Understanding the origins of physiopathology of this disease is challenging, but attempts to find therapeutic methods to cure it are even more so. Past research demonstrates strong scientific interest surrounding the disease and its prevalence, as well as in important economic issues of this pathology. The knowledge acquired so far on the latter—from its history to the physiopathological mechanisms—shows that two main pathways coexist. Therapeutic approaches—current, on trial, and those still being researched—have so far showed that emphasis was initially placed on improving the care and living standards of patients. New therapeutic approaches have appeared based on the known physiopathological mechanisms. Nonetheless, scientific discussions on the mechanisms of the disease predict that new ways for treatments remain unexplored.

DISCIPLINE administrative : Chimie thérapeutique

MOTS-CLES : Alzheimer, Thérapeutique.

UFR Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraichers FRANCE
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : Pr. VANIA BERNARDES – GENISSON