UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE 2016 **THESES 2016 TOU3 2015**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par Coline Labbé

Le 01/04/2016 à Toulouse

LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ALZHEIMER EN 2015 : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre-Jean Ousset

JURY

Monsieur le Professeur Georges Houin	Président
Monsieur le Docteur Pierre-Jean Ousset	1er assesseur
Madame le Docteur Cécile McCambridge	2ème assesseur

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er 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

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT 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

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUAJILA J (*)	Chimie analytique
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 DERAEVE 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 VANSTEELANDT 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 1er novembre 2015

Remerciements

A ma famille,

Pour m’avoir donné les moyens de suivre ma voie et de m’épanouir, je vous dois ces six merveilleuses années, et aussi toutes les autres.

Pour votre soutien indéfectible, pour votre amour et votre présence, et tout simplement pour avoir été là pour moi.

Remerciements

A mes juges,

Madame le Docteur Cécile McCambridge
Pharmacien Hospitalier
Hôpital Paule de Viguier

Pour m'avoir guidée pendant ces deux stages en gérontologie, desquels j'ai énormément appris. Pour votre soutien et votre gentillesse.

Monsieur le Docteur Georges Houin
Professeur des Universités, Professeur Hospitalo-Universitaire
Pharmacologie et Pharmacocinétique
Université Toulouse III

Pour l'enseignement que vous m'avez dispensé, qui a été décisif dans mon orientation.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Pierre-Jean Ousset
Praticien Hospitalier
Responsable du Centre Mémoire et du Centre de Recherche Clinique du Gérontopôle
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse

Pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer mes premiers pas dans les essais cliniques : pour la diversité des missions que vous m'avez confiées et pour la confiance que vous m'avez accordée, qui ont grandement contribué à la richesse de cette expérience.
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et de juger ma thèse.
Pour votre disponibilité, votre aide et vos encouragements. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Remerciements

A Sébastien,

Pour ton aide et ta présence plus que précieuses, pour m'avoir donné la première impulsion pour débuter ce travail, et puis les suivantes.

A Patrick,

Pour ta méthode de recherche bibliographique qui été révolutionnaire !

A Marc-Olivier,

Pour avoir si gentiment supervisé les impressions.

Sommaire

Remerciements 2
Sommaire 5
Liste des illustrations 8
Liste des abréviations 9
Introduction 12
Partie I : La maladie d'Alzheimer, de la clinique à la physiopathologie 13
Chapitre I - Épidémiologie 13
Chapitre II – Présentation de la maladie 15
Section I - De la MA à la démence 15
A- Symptomatologie 15
B- Les stades de la maladie 17
C- Diagnostic 20
Section II - Facteurs de risque 20
A- Formes autosomiques dominantes 21
B- Facteurs de risque génétiques 22
C- Facteurs de risque cardiovasculaires 23
D - Autres facteurs de risque et facteurs protecteurs 25
Section III - Complications 25
A- Conséquences pour le patient 26
B- Conséquences sur l'entourage 27
C- Conséquences sociétales 27
Chapitre III - Physiopathologie 28
Section I – Le peptide amyloïde 28
A - Synthèse 28
B- Implication dans la pathogenèse 31
Section II – La protéine Tau 34
A - Hyperphosphorylation 35
B- Toxicité de P-Tau 35
C- Implication dans la neurodégénerescence 37
Section III - Corrélation et dynamique entre peptide amyloïde et protéine Tau 38
Partie II : Du diagnostic à la prise en charge du patient Alzheimer 41
Chapitre I - Le parcours de soins du patient Alzheimer 41
Section I – Améliorer le diagnostic 41
A- Un ensemble de structures dédiées au diagnostic 41
B- L'annonce du diagnostic 45
Section II – Le suivi du patient Alzheimer 47
A- Le dispositif des Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer 47
B- Les équipes spécialisées Alzheimer 51
Section III – Prise en charge des situations de crise 52
A- Prévention de l'épuisement de l'aidant 53
B- Accueil du patient présentant des troubles psycho-comportementaux 53
C-Stratégies de prise en charge des patients présentant des troubles psycho-comportementaux 56

Chapitre 2 – Les traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer 61
Section I – Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase 61
A-Rationnel et mécanisme d'action 61
B-Études cliniques des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer 65
C-Effets indésirables des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 70
Section II – La mémantine 71
A-Rationnel et mécanisme d'action 71
B-Études cliniques de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer 74
C-Effets indésirables de la mémantine 77
Section III – Données d'utilisation des médicaments symptomatiques de la MA 78
A-Conditions de prescription et bon usage des médicaments 78
B-Données d'utilisation en vie réelle 79
Chapitre 3 – Limites des traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer 81
Partie 3 : Etat de la recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer en 2015 85
Chapitre I – Méthodologie des essais cliniques de la MA 85
Section I – Recommandations des agences 85
A-Méthodologie des essais cliniques évaluant un candidat médicament à visée symptomatique 85
B-Méthodologie des essais cliniques évaluant un candidat médicament agissant sur le cours de la maladie 87
C-Méthodologie des essais cliniques de prévention 93
Section II – Les critères de jugement dans les essais cliniques 94
A- Évaluation de la cognition 94
B- Évaluation des capacités fonctionnelles 99
C-Evaluation globale 100
D- Evaluation d'autres domaines 102
Chapitre 2 – Les nouvelles cibles thérapeutiques dans les essais cliniques 103
Section I – Les anti-amyloïdes 103
A- Agir sur la voie de synthèse 103
B- Empêcher l'agrégation des formes solubles en plaques 106
C- Favoriser l'élimination des fibrilles et des formes solubles 107
Section II – Les anti protéine Tau 110
A- Inhiber la phosphorylation de Tau 110
B-Empêcher l'agrégation de P-Tau en neurofibrilles 111
C-Favoriser la dégradation des neurofibrilles 111
Section III – Autres stratégies 112
A- Corriger les déficits en neurotransmetteurs 112
B- Réduire l'inflammation et l'oxydation 113
Chapitre 3 – Panorama des études cliniques dans la MA 115
Section I – Etat de la recherche clinique dans la MA dans le monde en 2015 115
A- selon l'état d'avancement 115
B- selon les critères de jugement 116
C- selon l'année d'enregistrement 117
Section II – Etat de la recherche clinique dans la MA en France en 2015 117
A- selon l'état d'avancement 118
B- selon les critères de jugement 118

C- selon l'année d'enregistrement 119
Chapitre 4 – Les moyens de la recherche clinique 121
Section I – La recherche clinique en pratique 121
A-Constatations du symposium de 2013 121
B-Retour d'expérience personnelle 123
Section II – Les réseaux de recherche clinique dans la MA 124
A-Réseaux nationaux 124
B-Réseaux européens 125
Conclusion 127
Bibliographie 129
Table des matières 138
Summary 143

Liste des illustrations

Figure 1 : Représentation des sites de clivage des sécrétases sur le précurseur APP (29) 25
Figure 2 : Représentation des facteurs influençant l'engagement du peptide amyloïde dans la situation pathologique d'agrégation en plaques séniles (29). 27
Figure 3 : Représentation des mécanismes responsables de la toxicité induite par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (39) 34
Figure 4 : Représentation des hypothèses physiopathologiques de la neurodégénérescence (34) 36
Figure 5 : Représentation du fonctionnement d'une MAIA (53). 47
Figure 6 : Arbre décisionnel pour la prescription de psychotropes en cas de troubles psycho-comportementaux chez les malades Alzheimer (58). 54
Figure 7 : Présentation des approches non médicamenteuses pour la prise en charge des troubles psycho-comportementaux du malade Alzheimer (57) 56
Figure 8 : Représentation de l'activation du récepteur NMDA suite à la libération présynaptique de glutamate et à la dépolarisation postsynaptique du neurone médiée par l'activation du récepteur AMPA (82). 69
Figure 9 : Représentation du mécanisme d'action de la mémantine selon l'hypothèse du « signal et bruit de fond » (83). 71
Figure 10 : Évaluation des résultats du test de la CIBIC-Plus dans les groupes traités par placebo par rapport aux groupes traités par mémantine. 72
Figure 11: Évaluation des performances du placebo par rapport à la mémantine dans le domaine cognitif. (84) 73
Figure 12 : Évaluation des résultats du test de l'ADCS-ADL dans les groupes traités par placebo par rapport aux groupes traités par mémantine 73
Figure 13: Évaluation des résultats du test du NPI dans les groupes traités par placebo par rapport aux groupes traités par mémantine. 73
Figure 14: Répartition des essais cliniques dans le monde par phase d'avancement 110
Figure 15: Fréquence des critères de jugement utilisés dans les essais cliniques de phase 0 à 4 mondialement. 111
Figure 16 : Nombre d'études cliniques enregistrées par an mondialement. 112
Figure 17 : Répartition des essais cliniques en France par phase d'avancement. 113
Figure 18 : Fréquence des critères de jugement utilisés dans les essais cliniques de phase 0 à 4 en France. 114
Figure 19 : Nombre d'études cliniques enregistrées par an en France. 115

Liste des abréviations

Aβ : Peptide bêta amyloïde
ACh : AcétylCholine
AChE : AcétylCholinEstérase
ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive
ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living
ADCS-CGIC : Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change
ADL : Activities of Daily Living
ADN : Acide DesoxyriboNucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APP : Amyloïd Precursor Protein
ApoE : Apolipoprotéine de type E
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ARIA : Amyloid-Related Imaging Abnormality
ARIA-E : ARIA-Edema
ARIA-H : ARIA-Hemorrage
ARS : Agence Régionale de Santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BACE : Beta-site Amyloid precursor protein Clevage Enzyme
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
BNA : Banque Nationale Alzheimer
CDR : Clinical Dementia Rating
CDR-SB : Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes
CeNGEPS : Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé
CG : Conseil Général
ChAT : Choline AcétylTransférase
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CI : Confidence Interval
CIAS : Centre Intercommunal d'Aide Sociale
CIBIC : Clinician's Interview-Based Impression of Change
CLIC : Centre Local d'Information et de Coordination
CM : Consultation Mémoire
CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
CRC : Centre de Recherche Clinique
df : degrees of freedom
DTA : Démence de Type Alzheimer
EADC : European Alzheimer's Disease Consortium
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI : Effet Indésirable
EMA : European Medicines Agency
EPAD : European Prevention of Alzheimer's Dementia consortium
ESA : Equipe Spécialisée Alzheimer
FAQ : Functional Activities Questionnaire

FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension Artérielle
IAchE : Inhibiteur de l'AcétylCholinEstérase
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSEE : Institut National de la Statistique et Etudes Economiques
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
IWG : International Working Group
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MA : Maladie d'Alzheimer
MAIA : Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soins dans le champ Alzheimer, anciennement Maison pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer
MCI : Mild Cognitive Impairment
mm : millimètre
MMSE : Mini-Mental State Examination
NFT : Neurofibrillary Tangles
NIA : National Institute on Aging
NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI : NeuroPsychiatric Inventory
NTB : Neuropsychological Test Battery
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM : Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie
ONRA : Observatoire National de Recherche sur la maladie d'Alzheimer
PA : Pression Artérielle
PPAR : Peroxysome Proliferator-Activated Receptor
PAQUID : Personnes Agées Aquitaine ou QUID des personnes âgées
PASA : Pôle d'Activités et de Soins Adaptés
PDS : Progressive Deterioration Scale
PET : Positons Emission Tomoscintigraphy
PHF : Paired Helical Filament
PSEN : Préséniline
P-Tau : forme phosphorylée de la protéie Tau
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROS : Reactive Oxygen Species
RR : Risque Relatif
sAPPα : secreted Amyloïd Precursor Protein alpha
SD : Standard Deviation
SIB : Severe Impairment Battery
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMD : Standardized Mean Difference
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
SPASAD : Service Polyvalent d'Aide et de Soins A Domicile
SSIAD : Services de Soins Infirmiers A Domicile
SSR : Services de Soins de suite et de Réadaptation

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
TNF : Tumor Necrosis Factor
UCC : Unité Cognitivo-Comportementale
UHR : Unité d'Hébergement Renforcée

Introduction

La maladie d'Alzheimer est l'une des principales causes de dépendance du sujet âgé. En France, elle touche près d'un million de personnes, dont la majorité a plus de 65 ans. Avec le vieillissement de la population, on s'attend à une augmentation importante du nombre de personnes atteintes au cours des prochaines années

Les mécanismes qui entrent en jeu dans la genèse de la pathologie sont nombreux et complexes. Leur connaissance permet d'appréhender les solutions thérapeutiques existantes et futures. Aujourd'hui, les médicaments qui sont indiqués dans cette maladie ne sont au nombre que de quatre. Leur efficacité est discutée, et leur effet, symptomatique uniquement, n'est observé que chez une petite proportion de patients. Ce constat a amené la Haute Autorité de Santé à revoir à la baisse la cotation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu de ces médicaments, reconnaissant ainsi que leur bénéfice reste restreint.

La recherche clinique permet de faire profiter les patients des nouvelles molécules en développement, avec l'espoir que ces candidats médicaments soient assez efficaces pour permettre de freiner voire de guérir la maladie d'Alzheimer. La participation à un essai clinique représente d'ailleurs une opportunité, aujourd'hui, de pouvoir éventuellement améliorer l'état clinique des malades. La recherche se tourne vers de nouvelles cibles thérapeutiques qui apparaissent pertinentes au vu de la physiopathologie de la maladie, plus que ne l'étaient celles qui ont amené les anticholinestérasiques et la mémantine à voir le jour. Fin 2015, la recherche clinique est en plein essor et a déjà permis de générer des résultats préliminaires encourageants.

L'objet de ce travail est de décrire la prise en charge des patients Alzheimer fin 2015, et surtout de faire un état des lieux de la recherche clinique en présentant les nouvelles voies de développement et les résultats obtenus jusqu'à fin 2015.

Partie I : La maladie d'Alzheimer, de la clinique à la physiopathologie

Chapitre I - Épidémiologie

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de syndrome démentiel.

Un syndrome démentiel se définit comme l'accumulation de troubles cognitifs d'une importance telle qu'ils ont une répercussion sur la vie quotidienne du patient. Cette définition s'applique donc à un stade particulier d'une pathologie, et non à une maladie en elle-même. Les étiologies des syndromes démentiels sont diverses. Par exemple, les plus fréquemment retrouvées sont les suivantes (1) :

- Démence vasculaire ;
- Démence à corps de Lewy ;
- Démence associée à la maladie de Parkinson ;
- Dégénérescence lobaire fronto-temporale (1).

Un patient diagnostiqué avec un syndrome démentiel peut être atteint de plusieurs de ces composantes. Par exemple, une étude de cas post-mortem a montré que pour 86% des patients déments diagnostiqués avec une composante Alzheimer, en réalité 43% seulement souffraient de MA pure (2).

Bien que la démence ne soit pas un processus normal du vieillissement, elle touche très majoritairement les sujets âgés. En effet, 90% à 98% des cas de démence surviennent après l'âge de 65 ans (2). Or, la population mondiale vieillit inexorablement. En mettant en relation cette évolution avec l'incidence des démences chez les sujets âgés, on peut facilement imaginer l'ampleur que prendront ces maladies dans les années à venir.

Ainsi, aujourd'hui au niveau mondial, 35.6 millions de personnes sont atteintes de démence Les prévisions quant à la progression de ces maladies sont alarmantes : d'ici 2030, le nombre de patients atteints devrait doubler, et même tripler d'ici 2050 (2).

En France, les estimations se basent principalement sur les données de la cohorte PAQUID (Personnes Agées Aquitaine ou QUID des personnes âgées), qui suit de manière prospective depuis 1989 des personnes âgées de plus de 65 ans en Dordogne et Gironde, en population générale. En combinant ces données aux prévisions de l'évolution de l'espérance de vie de l'INSEE, Jacqmin et al. ont estimé que le nombre de patients déments devrait augmenter de 75% d'ici 2030 en France, et doubler d'ici 2050. Ainsi, en 2030, on estime que la démence touchera environ un million de femmes et 600 000 hommes en France, soit respectivement 11% et 13% des plus de 65 ans (3).

La MA est la première cause de démence : elle représente entre deux tiers (1) et 80% des cas de syndromes démentiels (4). Au niveau mondial, on compte 5,2 millions de cas de MA, dont 200 000 ont moins de 65 ans. D'ici 2050 un nouveau cas de MA devrait être diagnostiqué toutes les 33 secondes, ce qui correspond à 1 million de nouveaux cas par an (4). En France, la prévalence de la maladie est de 850 000 personnes, et l'incidence est de 225 000 nouveaux cas par an (5).

Chapitre II – Présentation de la maladie

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative dont l'évolution s'étend sur plusieurs années. Elle représente la cause la plus fréquente de dépendance et d'entrée en institution du sujet âgé (1). A son stade le plus évolué, elle associe un syndrome démentiel à des anomalies caractéristiques : présence de plaques amyloïdes et neurodégénérescence liée à la protéine Tau. Ces biomarqueurs feront l'objet d'un chapitre dédié.

Section I - De la MA à la démence

La démence liée à la MA est le stade où apparaissent les symptômes déficitaires caractéristiques de ce type de pathologie. Bien en amont, l'histoire naturelle de la maladie passe par différents stades qui ne sont pas forcément symptomatiques. Le diagnostic doit se baser sur la symptomatologie, qui apparaît plus ou moins marquée selon le degré d'avancement de la pathologie, mais ne peut être confirmé que par un examen histologique du cerveau. Ceci explique la difficulté de poser le diagnostic de MA.

A- Symptomatologie

« Si vous […] présentez des problèmes de mémoire ou observez d'autres changements au niveau de vos aptitudes cognitives, ne les ignorez pas ». Ainsi titre Alzheimer's Association France (6). Effectivement, les troubles de la mémoire sont en général les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer. A ces troubles cognitifs peuvent être associés des troubles comportementaux.

1- Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs peuvent se décliner de la manière suivante :

- Troubles de la mémoire ;
- Aphasie ;
- Apraxie ;
- Agnosie, ces trois derniers symptômes sont souvent associés dans la triade du syndrome aphaso-apraxo-agnosique ;

- Troubles des fonctions exécutives (1).

Les troubles de la mémoire concernent dans un premier temps la mémoire antérograde : le patient présente des difficultés à apprendre de nouvelles informations ou à se rappeler de faits récents (1). Concrètement, il peut être amené à demander la même information plusieurs fois, à oublier des évènements importants, et à avoir de plus en plus recours à des aide-mémoire (6). Ces troubles peuvent aller jusqu'à l'apparition de désorientation temporelle correspondant à des difficultés pour se situer dans le temps, puis de désorientation spatiale : un patient peut se perdre, même dans un lieu qui lui est familier (7). Un patient atteint de la MA peut aussi être sujet à des troubles du langage : c'est l'aphasie (1). Elle peut être verbale, mais aussi altérer l'écriture et/ou la lecture (7). Par exemple, on peut constater dans un premier temps que le patient cherche ses mots. Petit à petit, les difficultés à s'exprimer s'accentuent : le vocabulaire se réduit à un jargon souvent incompréhensible. A terme, le patient ne parle plus (6).

L'apraxie est une autre composante des troubles cognitifs. Elle concerne la difficulté à réaliser des actions, alors que les capacités motrices ne sont pas altérées (1). Cette perte concerne d'abord les actes complexes comme l'écriture, puis s'étend aux gestes de la vie de tous les jours : s'habiller, se préparer à manger ou même mâcher un aliment deviennent impossibles à réaliser (6).

Enfin, le dernier symptôme constitutif du syndrome aphaso-apraxo-agnosique correspond à la perte de reconnaissance d'objets ou de personnes malgré des fonctions sensorielles intactes (1). Cette agnosie peut être aussi bien visuelle qu'olfactive, auditive, tactile... Par exemple, le patient ne sait plus à quoi sert un objet qu'on lui présente, voire il ne se reconnaît pas dans un miroir (6).
Quant aux troubles des fonctions exécutives, ils correspondent aux difficultés à planifier, raisonner, faire des projets (1).
Tous ces troubles ne sont pas forcément présents chez un même patient, mais l'association de plusieurs d'entre eux selon des critères déterminés permet d'établir le diagnostic de suspicion de MA, comme cela sera décrit plus tard.

2- Troubles du comportement

Outre les troubles cognitifs, qui sont systématiquement retrouvés dans la pathologie, les patients peuvent présenter des troubles comportementaux (1), de la personnalité (7) ou affectifs. On peut donc avoir les tableaux suivants (6) :

- Apathie, c'est-à-dire une démotivation, voire un émoussement des sentiments ;
- Anxiété émergente concernant des sujets qui jusqu'alors n'étaient pas source d'angoisse pour la personne, comme son avenir, ses finances ;
- Dépression ;
- Euphorie ;
- Instabilité de l'humeur ;
- Agressivité qui peut se manifester par un refus de se laver, de manger ;
- Comportement moteur aberrant tel que la déambulation ;
- Troubles du sommeil ;
- Troubles de l'alimentation ;
- Désinhibition qui peut conduire à des comportements déplacés voire inadaptés ;
- Idées délirantes et hallucinations.

Ainsi, la démence liée à la maladie d'Alzheimer entraîne des symptômes suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne du patient (1). Cependant, à partir de quand peut-on considérer un patient comme atteint de la maladie d'Alzheimer, et à partir de quand peut-on le considérer dément ? La présentation clinique combinée à la détection d'anomalies spécifiques permet de déterminer les stades de la pathologie.

B- Les stades de la maladie

La démence de type Alzheimer (DTA) est une pathologie neurodégénérative d'installation progressive, qui s'étend sur plusieurs années. Du fait d'une évolution continue, la frontière entre les différents stades est mince. Il est donc délicat de déterminer à quel stade de la maladie se trouve un patient (8). Cependant, on retrouve trois étapes principales :

- Stades précliniques asymptomatiques pendant lesquels les biomarqueurs se positivent (9) ;

- Trouble cognitif léger, souvent désigné par le terme anglais Mild Cognitive Impairment (MCI) (8) ;
- Démence de type Alzheimer (7).

Néanmoins, seuls les stades MCI et démence sont diagnostiqués à des fins cliniques. Les recommandations du National Institute on Aging préconisent de ne réserver l'exploitation du stade préclinique qu'à des fins de recherche. En effet, la corrélation entre positivation précoce des biomarqueurs et évolution vers le stade démentiel n'est pas assez robuste pour soutenir son utilisation en clinique de routine.

1- Stades précliniques

Morris et al. (10) ont décrit les stades précoces de la maladie d'Alzheimer. En se basant sur les caractéristiques histopathologiques de cerveaux de patients qui n'étaient pas diagnostiqués comme déments de leur vivant, ils ont permis de mettre en évidence que parmi leur échantillon, 30% des plus de 75 ans présentaient des anomalies caractéristiques : des plaques amyloïdes compactes ou diffuses. Ils en ont conclu qu'il existe un premier stade de la pathologie pendant lequel on peut relever la présence de plaques sans pour autant que leur présence ne provoque de dommages à l'origine de l'apparition d'une démence. Ce stade préclinique, même s'il n'est pas encore bien connu, durerait au moins une dizaine d'années, pendant lesquelles les anomalies s'accumuleraient de manière silencieuse.

Plus récemment, des recommandations ont vu le jour pour le diagnostic du stade préclinique dans un but de recherche uniquement (9). Elles reprennent les travaux cités précédemment et se basent de plus sur l'hypothèse selon laquelle l'apparition des plaques amyloïdes est l'évènement le plus précoce, et le premier détectable. Ainsi, le stade préclinique peut en fait être sub-divisé en trois étapes :

- Présence de marqueurs amyloïdes ;
- Présence de marqueurs amyloïdes et de marqueurs de dysfonction synaptique ;
- Présence de marqueurs amyloïdes, de marqueurs de dysfonction synaptique et apparition de très légers troubles cognitifs qui ne sont pas détectables par des tests pour lesquels le patient obtient des résultats normaux ou à la limite de la normale.

Ce dernier stade marque la limite avec celui du MCI.

2- MCI

Les caractéristiques du stade MCI ont été décrites dans les travaux de Petersen et al. (11), qui ont comparé les performances et l'évolution cliniques de quatre groupes de patients : un groupe témoin constitué de patients sains, un groupe d'individus MCI et deux groupes de patients déments de sévérité différente. L'objectif était de fournir des éléments permettant de différencier un individu sain d'un patient MCI, et un patient MCI d'un patient dément, même au stade très léger. Ainsi, ils ont montré que les patients MCI se rapprochent plus des patients déments que des individus sains en ce qui concerne les performances aux tests de mémoire, mais qu'ils sont plus comparables aux individus sains qu'aux déments pour les autres domaines de la cognition et des capacités fonctionnelles. Leur étude a aussi permis d'estimer le taux de progression (*conversion*) vers le stade démentiel : il est de l'ordre de 10% à 12% chez les patients MCI alors qu'il ne dépasse pas 1% à 2% chez les sujets témoins.

Des recommandations éditées par le National Institute on Aging viennent préciser les résultats de ces travaux, et définissent le stade MCI par (8) :

- Altération des performances cognitives d'un patient par rapport à un état antérieur, dans un ou plusieurs domaines de la cognition. Cette altération est supérieure à ce à quoi l'on s'attendrait chez une personne saine en tenant compte de son âge et de son niveau d'éducation ;
- Maintien de l'indépendance du patient dans sa réalisation des tâches quotidiennes, malgré l'émergence de légères difficultés ;
- Troubles légers, par opposition avec une sévérité des troubles qui signerait un stade de démence.

Dans des buts de recherche, ce diagnostic peut être précisé par la détection de biomarqueurs spécifiques.

Le stade ultime de la maladie d'Alzheimer est celui de la démence type Alzheimer (DTA).

3- DTA

Le syndrome démentiel correspond à l'accumulation de troubles des fonctions cognitives qui sont suffisamment importants pour avoir un retentissement sur les activités de la vie quotidienne du patient (1). Les symptômes qui peuvent être retrouvés ont été décrits plus haut. Pour suspecter une DTA probable, les guidelines du National Institute on Aging spécifient que l'on doit retrouver au moins deux manifestations parmi : troubles de la

mémoire, troubles du raisonnement et de la pensée, troubles spatiaux, troubles du langage et changements dans la personnalité ou le comportement (7).

Le paragraphe suivant précise les modalités du diagnostic de la maladie d'Alzheimer et les outils dont disposent les praticiens à l'heure actuelle.

C- Diagnostic

En routine clinique, le diagnostic de DTA se base sur les critères du DSM-IV-TR qui stipule que le syndrome démentiel est caractérisé par un déclin continu et progressif de plusieurs fonctions cognitives avec un retentissement sur les activités du patient.il convient de noter cependant, que ce soit pour la DTA ou le stade MCI, qu'il s'agit d'un diagnostic d'élimination, c'est-à-dire que la recherche d'autres étiologies doit auparavant être réalisée (1,9). De plus, seuls les diagnostics dits « probables » ou « possibles » de MA peuvent être posés, car la preuve est apportée post-mortem par un examen histopathologique (12).

En outre, devant une suspicion de MA, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'associer à l'examen clinique une évaluation fonctionnelle et cognitive à partir de tests validés, tels que l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL) et le Mini Mental State Examination (MMSE) (1). Cependant, pour un patient au stade MCI, l'administration du MMSE seule n'est pas recommandée car les performances de ce test en terme de corrélation avec le développement d'une démence sont insuffisantes : selon les études, sa sensibilité varie de 27% à 89%, et sa spécificité de 32% à 90% (13).

Le diagnostic de MA est complexe. Il peut être orienté par la présence de facteurs de risque, qui sont décrits dans la section suivante.

Section II - Facteurs de risque

La majorité des facteurs de risque présentés ici ont une influence sur la composante « amyloïdopathie » de la MA. En effet, la première hypothèse physiopathologique est que l'accumulation d'une forme protéique anormale, le peptide amyloïde (Aβ), sous forme de plaques, est l'évènement duquel découle le reste de la pathogenèse. Le peptide amyloïde existe sous deux formes principales, Aβ 40 et Aβ 42, formées respectivement de 40 et 42

acides aminés à partir du clivage de leur précurseur protéique : l'Amyloïd Precursor Protein (APP). Le clivage de l'APP par deux enzymes, appelées sécrétases de type β et γ, permet de libérer l'Aβ40 et Aβ42. La forme Aβ42 est la plus toxique, et s'agrège le plus facilement en plaques amyloïdes. L'autre composante de la physiopathologie est l'agrégation en filaments de protéine Tau sous forme hyperphosphorylée, à l'origine de la neurodégénérescence. Un chapitre est dédié à la physiopathologie de la MA (chapitre III).

Les déterminants de la maladie d'Alzheimer sont complexes et font intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Il existe des formes héréditaires de la MA, qui permettent de mieux comprendre la physiopathologie de la forme sporadique. Ces formes familiales sont liées à des mutations bien connues et concernent les gènes APP, PSEN1 et PSEN2. Concernant les formes non héréditaires, seul le gène de l'ApoE4 a été formellement reconnu comme étant un facteur de risque de la maladie. D'autres facteurs de risque sont à l'étude, notamment les facteurs de risque cardiovasculaires.

A- Formes autosomiques dominantes

Les formes dites héréditaires de la MA sont rares : elles représentent 1% des cas et se manifestent avant 65 ans, voire avant 50 ans (14). L'étude des familles touchées a permis de mettre en évidence les gènes impliqués dans le développement de cette forme de la MA, qui se transmet de manière autosomique dominante, et dont la pénétrance est le plus souvent complète (15). À ce jour, des anomalies touchant trois gènes ont été décrites. Il s'agit des gènes APP, PSEN1 et PSEN2, pour lesquels l'ensemble des mutations est à l'origine de 0.5% des cas de MA (16).

1- APP

Le gène APP code pour la protéine APP, qui est le précurseur du peptide amyloïde (voir chapitre III). 32 mutations du gène APP ont été reportées, et concernent principalement des régions de la protéine proche des sites de clivage par les sécrétases β et γ, ou bien la séquence du peptide Aβ (16). Les conséquences de ces mutations peuvent être une plus forte oligomérisation des peptides, produisant ainsi des composés toxiques ; ou une augmentation de l'activité de la β sécrétase, entraînant une augmentation de la production

de peptide amyloïde (17). En outre, des duplications du gène APP sont à l'origine de l'apparition de la forme familiale de la maladie (16).

2- PSEN1

Le gène PSEN1, localisé sur le chromosome 14, code pour la préséniline 1. La préséniline 1 est une enzyme faisant partie du complexe de la γ sécrétase dont l'action sur l'APP permet de libérer le peptide amyloïde (voir chapitre III). Les mutations au niveau de ce gène sont les plus fréquentes, et les plus nombreuses : 177 ont été reportées. Elles provoquent un déséquilibre du pool Aβ40/Aβ42 : la production d'Aβ40 est diminuée alors que celle d'Aβ42 est augmentée ou reste inchangée. Ceci contribue alors à la formation d'oligomères toxiques (17). En outre, de telles mutations peuvent donner lieu à la formation de peptide amyloïde dont les capacités d'agrégation en protofibrilles sont augmentées (16).

3- PSEN2

Les mutations de PSEN2, gène localisé sur le chromosome 1(15), sont les plus rares : en effet, seulement 14 ont été reportées (16). Les conséquences des mutations de PSEN2 semblent être similaires à celles décrites précédemment pour PSEN1 (17).

<u>B- Facteurs de risque génétiques</u>

Le gène APOε code pour l'apolipoprotéine de type E (ApoE). Il s'agit de l'Apo majoritaire au niveau du système nerveux central, et qui joue le rôle de transporteur du peptide amyloïde, ce qui contribue à son épuration (18).

Le portage de l'allèle ε4 est un facteur de risque génétique de la MA. Même si les gènes CLU, PICALM et CR1 ont été identifiés récemment comme étant eux aussi des facteurs de risque (16), ce paragraphe se concentrera sur l'ApoE4.

Les individus porteurs de deux allèles ε4 présentent un risque 12 fois supérieur de développer la MA par rapport aux individus porteurs de ε3. Au contraire, la présence de ε2 est un facteur protecteur qui divise ce risque par 2 (18).

L'ApoE4 est associée à plusieurs effets délétères. Tout d'abord, elle contribue à maintenir l'inflammation chronique qui est retrouvée chez les patients, comme cela sera précisé dans

le chapitre 3 (18). De plus, des études ont permis de montrer que pour les patients porteurs du variant ε4, on notait d'importants dépôts d'Aβ40 alors que, normalement, la forme qui s'agrège le plus facilement est l'Aβ42. Ainsi, chez ces personnes, la concentration minimale à partir de laquelle l'équilibre Aβ40 libre/Aβ40 agrégé est déplacé dans le sens de l'assemblage, est diminuée. Ainsi, les plaques amyloïdes se forment d'autant plus facilement (16). Enfin, parmi les trois isoformes ApoE2, ApoE3 et ApoE4, ce dernier est celui qui a la capacité d'épuration du peptide amyloïde la plus faible (19).

C- Facteurs de risque cardiovasculaires

De nombreuses études ont mis l'accent sur la relation entre facteurs de risque cardiovasculaire et démence. Ainsi, l'apparition d'un diabète à n'importe quel âge est un facteur de risque de MA. De même, la présence de dyslipidémie ou d'obésité en milieu de vie sont des facteurs prédisposants (20). L'hypertension, quant à elle, est discutée (21). Une revue propose que l'ensemble de ces composantes soit reliée à une résistance à l'insuline (20).

1- Diabète

Plusieurs explications ont été proposées pour décrire dans quelle mesure le diabète peut être relié à la MA. Un premier lien entre diabète et MA est l'hyperglycémie qui est à l'origine de l'apparition de dommages oxydatifs, qui promeut l'inflammation et qui cause des lésions vasculaires (20). De plus, le diabète est corrélé avec l'accumulation des plaques amyloïdes (22).

2- Obésité

L'obésité apparaît comme un facteur de risque de la MA : un indice de masse corporelle (IMC) élevé en milieu de vie est associé à un risque accru de développer la pathologie, alors que chez les personnes plus âgées, au contraire, la survenue de la maladie est associée à un faible IMC (12).

Le lien entre obésité en milieu de vie et MA peut être expliqué par les acides gras circulants : ils inhibent la métalloprotéase impliquée dans la dégradation du peptide amyloïde, promeuvent l'inflammation et stimulent l'assemblage d'Aβ en plaques amyloïdes ainsi que l'agrégation de protéines tau hyperphosphorylées en filaments (20). L'association entre

faible IMC chez les personnes âgées et MA ne doit pas être comprise dans le même sens. Au contraire, chez les personnes âgées, c'est l'évènement « démence » qui entraînerait des comorbidités dont une perte de poids, menant ainsi à une diminution de l'IMC (12).

3- Dyslipidémie

Des taux de cholestérol élevés sont associés avec un surplus de risque de MA qui est deux à trois fois supérieur au risque de base. En outre, des taux de cholestérol élevés sont reliés à des taux plasmatiques élevés de la forme Aβ40 (20).

4- Hypertension

De nombreuses études se sont penchées sur la description du lien entre hypertension artérielle (HTA) et démence. La plupart s'accordent à dire qu'une pression artérielle (PA) systolique élevée à l'âge adulte est associée à un poids cérébral plus faible et à des dépôts de plaques amyloïdes plus importants, et qu'une PA diastolique élevée est reliée à une dégénérescence neurofibrillaire accrue au niveau de l'hippocampe (12). Cependant, une récente méta-analyse montre que la plupart des études en question n'ont étudié que le lien entre PA et démence, sans en distinguer les différents types (21). Ainsi, la compulsion des études se focalisant sur la MA a obtenu les résultats suivants en terme de risques relatifs poolés :

- RR = 0.97 (IC 95% 0.80-1.16) pour le critère « antécédent d'HTA » ;
- RR = 0.95 (IC 95% 0.91-1.00) pour le critère « augmentation de la PA systolique de 10mmg Hg » ;
- RR = 0.94 (IC 95% 0.85-1.04) pour le critère « augmentation de la PA diastolique de 10mm Hg ».

Les auteurs en concluent donc que les données actuelles ne permettent pas de mettre en évidence de lien fort entre PA et MA. Ils proposent que l'association qui a été décrite entre HTA et MA passe par un tiers facteur : une pathologie vasculaire cérébrale. En effet, pour des patients à un stade donné de la MA, des études post-mortem ont montré que le risque de développer une démence était augmenté par le degré de leur pathologie vasculaire cérébrale sous-jacente. Dès lors, l'augmentation du risque de démence chez les patients hypertendus passerait par l'effet de l'HTA sur le cours du développement de la maladie vasculaire cérébrale.

5- Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est le dénominateur commun des facteurs de risque décrits ci-dessus (20). En effet, chez les patients aux stades MCI et DTA, les taux d'insuline relevés dans le liquide céphalo-rachidien sont diminués (22), ce qui témoigne du phénomène de résistance à l'insuline. Or, ce processus est l'élément déclencheur de la mise en place d'un syndrome métabolique, dont les composantes sont : diabète, obésité, dyslipidémies et hypertension (20).

Au-delà du rôle de la résistance à l'insuline en tant que promoteur de facteurs de risque associés à la maladie, de nouvelles pistes de recherche émergent pour placer ce phénomène au centre même de la pathogenèse. Ainsi, des données l'associent aux deux déterminants de la maladie : l'accumulation des plaques amyloïdes et des neurofibrilles formés par la protéine Tau. Par conséquent, certains chercheurs proposent de considérer la MA comme un nouveau type de diabète : le diabète de type III (22).

D - Autres facteurs de risque et facteurs protecteurs

Plusieurs études de cohorte ont cherché à étudier les facteurs de risque associés à la MA, parmi lesquelles l'étude PAQUID et l'étude Health ABC. Cette dernière a suivi 2500 hommes et femmes qui étaient évalués à l'aide du test MMSE pour déterminer l'évolution de leurs capacités cognitives (23). Les résultats de ces deux études ont permis de montrer que l'âge, le sexe féminin, les antécédents familiaux de démence, le fait de vivre seul et un niveau socio-éducationnel bas sont des facteurs de risque de la MA (12). Au contraire, la non-consommation de tabac, une consommation modérée d'alcool, la pratique d'activités physiques et l'engagement dans des actions de volontariat sont des facteurs protecteurs (23). Le message délivré par l'étude Health ABC est que des changements simples dans nos habitudes de vie peuvent contribuer à favoriser un processus normal de vieillissement.

Section III - Complications

La MA est la troisième maladie perçue comme la plus grave après le cancer et le SIDA (24). Il s'agit d'une pathologie qui affecte non seulement la qualité de vie des patients, mais aussi celle de leur entourage, et qui a des conséquences au niveau sociétal.

A- Conséquences pour le patient

Tout d'abord, la MA a un retentissement en terme de morbi-mortalité. La médiane de survie à partir du diagnostic de MA est de 4 à 6 ans (5). Au fur et à mesure de la progression de la maladie peuvent apparaître des complications, parmi lesquelles : perte de poids, troubles psychocomportementaux, chutes, complications neurologiques et accidents.

1- Dénutrition

La dénutrition retrouvée chez les patients déments est liée à une perte de poids qui peut être causée par les troubles praxiques et mnésiques. 35% des patients souffrant de MA sont dénutris, et 55% d'entre eux sont à risque de le devenir. En outre, leurs apports caloriques sont diminués d'un tiers par rapport aux témoins. La dénutrition peut être à l'origine de conséquences graves : chutes, fractures, dépendance, altération du système immunitaire et sarcopénie. Elles augmentent le risque d'entrée en institution du patient (5).

2- Troubles psychocomportementaux

Les troubles psychocomportementaux représentent une complication fréquente, d'aggravation progressive, et qui est une source d'épuisement pour l'entourage du malade. Il s'agit du motif d'hospitalisation en soins aigus Alzheimer dans la moitié des cas. Une étude prospective de cohorte rapporte les symptômes psychocomportementaux retrouvés chez les patients souffrant de la MA. La fréquence de certains d'entre eux est reportée dans le tableau suivant (5) :

Agressivité	Apathie	Hallucinations	Dépression	Anxiété	Troubles du sommeil
30 à 50%	41%	3% à 25%	32% à 80%	12%	28%

3- Chutes et fractures

Chez les patients souffrant de MA, on relève un risque de chute grave et de fracture multiplié par trois par rapport aux témoins de même âge. Les chutes représentent le motif d'hospitalisation en soins aigus Alzheimer dans 8 % des cas. Chez ces patients, elles sont liées aux causes retrouvées communément chez le sujet âgé, à savoir la iatrogénie et les troubles de l'équilibre, mais aussi à des causes propres à la maladie. Ainsi, les patients Alzheimer sont plus sujets à l'hypotension orthostatique et souffrent en plus de troubles praxiques. Les chutes ont des conséquences en terme d'hospitalisation, mais sont aussi à

l'origine de traumatismes et peuvent engendrer un sentiment d'insécurité qui pousse le patient à se renfermer sur lui-même (5).

4- Complications neurologiques

Deux types de complications neurologiques ont été décrits : l'épilepsie et les symptômes extrapyramidaux. L'incidence de l'épilepsie est multipliée par 6 à 10 chez les patients souffrant de la MA. Quant aux symptômes moteurs, leur prévalence est de 23% à 65% chez les déments sévères. Ils entraînent une augmentation de la mortalité, de l'entrée en institution et des coûts de soins annuels (5).

5- Accidents

Enfin, le risque d'accidents chez les patients Alzheimer est 15 fois plus élevé que chez les sujets témoins de même âge (5).

B- Conséquences sur l'entourage

60% des patients habitent à leur domicile (24). Lorsqu'ils le peuvent, les aidants assistent le malade dans sa réalisation des tâches quotidiennes. Rapidement, la dépendance du patient représente un fardeau pour l'entourage. Ainsi, la maladie a aussi des répercussions sur les aidants qui sont plus à risque de dépression, d'anxiété, de troubles du sommeil, et dont la consommation de psychotropes est augmentée (5).

C- Conséquences sociétales

Les maladies neurodégénératives représentent un coût important pour la société. Le rapport de l'OMS précise qu'au niveau mondial, 604 milliards de dollars sont dépensés chaque année pour couvrir les frais liés à la démence, dont 89% dans les pays développés (2). En France, les coûts médicamenteux consacrés à la MA ont représenté 380 millions d'euros en 2012 (24). Or, les coûts médicaux ne représentent qu'un quart des dépenses, et on estime que 22 000€ sont dépensés par patient et par an, soit 18,8 milliards d'euros (25).

Chapitre III - Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est complexe, et la contribution des différents acteurs impliqués dans son développement n'est pas encore aujourd'hui totalement élucidée (26). Les travaux d'Aloïs Alzheimer ont posé les premières bases de la compréhension de la maladie. Tout d'abord, il a pu constater que les cerveaux des patients atteints présentaient un cortex atrophié (27), ce qui est lié à la perte d'une partie du pool de synapses, de neurones et d'astrocytes (28). De plus, il a démontré que deux anomalies caractérisent la pathologie : d'une part, l'apparition de plaques séniles, et d'autre part d'amas neurofibrillaires appelés en anglais « neurofibrillary tangles » (NFT). Les plaques séniles sont localisées à l'extérieur des neurones, au niveau du parenchyme cérébral et des vaisseaux sanguins, et sont constituées de peptide amyloïde agrégé. Quant aux NFT, ces amas correspondent à l'accumulation en intracellulaire de protéines Tau phosphorylées en quantité anormalement élevée (4). Ainsi, la maladie d'Alzheimer combine une amyloïdopathie à une taupathie.

Section I – Le peptide amyloïde

A - Synthèse

La formation de peptide amyloïde dérive du clivage de son précurseur : l'APP (Amyloïde Precursor Protein). Il est pris en charge par une famille d'enzymes : les sécrétases, de type alpha, bêta et gamma dont les sites de clivage sont représentés sur le schéma suivant (29) :

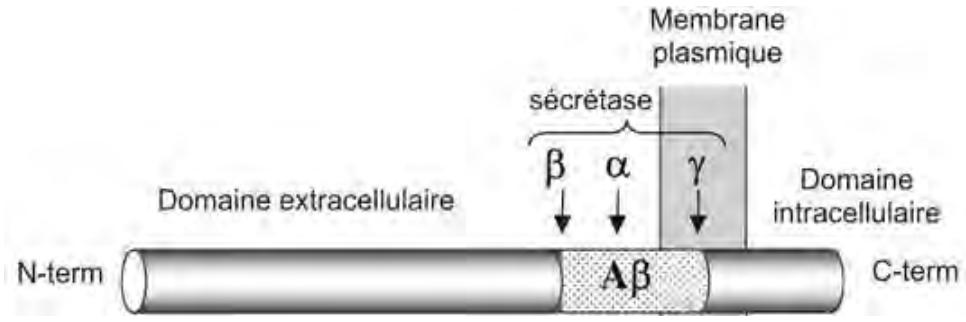

Figure 1 : Représentation des sites de clivage des sécrétases sur le précurseur APP (29)

Selon la nature de l'enzyme qui intervient, le processus peut suivre deux voies : celle dite « amyloïdogénique », et celle dite « non amyloïdogénique » (26).

1- Voie non amyloïdogénique

La voie non amyloïdogénique est la voie de dégradation de l'APP empruntée dans 98% des cas (30). Après clivage par la β sécrétase, l'α sécrétase intervient, suivie de la γ sécrétase. Ceci aboutit à une coupure au sein du peptide amyloïde, et produit du secreted-APP-alpha (sAPPα) qui est un composé non pathologique. Effectivement, ce fragment est neuroprotecteur et module la neuroplasticité et la neurotoxicité. Ces informations sont tirées de travaux précliniques et restent donc à confirmer. Cependant, étant donné son tropisme pour les neurones, et son potentiel neuroprotecteur, des hypothèses émergent quant à une implication dans les processus de mémorisation et d'apprentissage (31).

2- Voie amyloïdogénique

Dans cette deuxième voie de dégradation, l'APP est pris en charge par la β puis par la γ sécrétase. Ce double clivage aboutit à la libération du fragment correspondant au peptide amyloïde Aβ. Selon le site d'action de la γ sécrétase, plusieurs sous-produits qui diffèrent par leur taille peuvent être formés, dont l'Aβ 40 et l'Aβ 42. L'Aβ 42 s'agrège plus volontiers que l'Aβ40, et le processus semble être temps-dépendant et concentration-dépendant (31). Effectivement, l'âge est un facteur de risque de la MA, et certaines formes familiales de la maladie présentent des concentrations très élevées de plaques amyloïdes.

Néanmoins, la formation de l'Aβ est physiologique, et n'entraîne donc pas nécessairement de conséquences délétères : le peptide ne s'agrègera pas forcément en plaques séniles (29). Divers facteurs peuvent intervenir pour faire basculer ce processus physiologique, en un processus pathologique.

3- Engagement dans le processus pathologique d'agrégation en plaques

La déstabilisation du pool d'Aβ soluble qui va précipiter en une forme insoluble est médiée par différents facteurs, parmi lesquels on peut retrouver (29) :

- Diminution de la dégradation du peptide amyloïde ;
- Présence de l'allèle ε4 de l'ApoE ;
- Mutations sur les gènes codant l'APP et les présénilines ;
- Autres facteurs, tels que facteurs environnementaux.

Comme cela a été décrit dans le paragraphe précédent, l'accumulation du peptide amyloïde peut être liée à un défaut d'épuration par l'ApoE4 (19), à une augmentation de sa synthèse et de sa capacité à s'agréger induites par des mutations sur les présénilines et sur l'APP (32,33).

Quant aux facteurs environnementaux, ils sont encore méconnus, bien que certains commencent aient été identifiés comme étant des facteurs de risque (voir chapitre 2).

L'ensemble de ces éléments peuvent être représentés sur le schéma suivant :

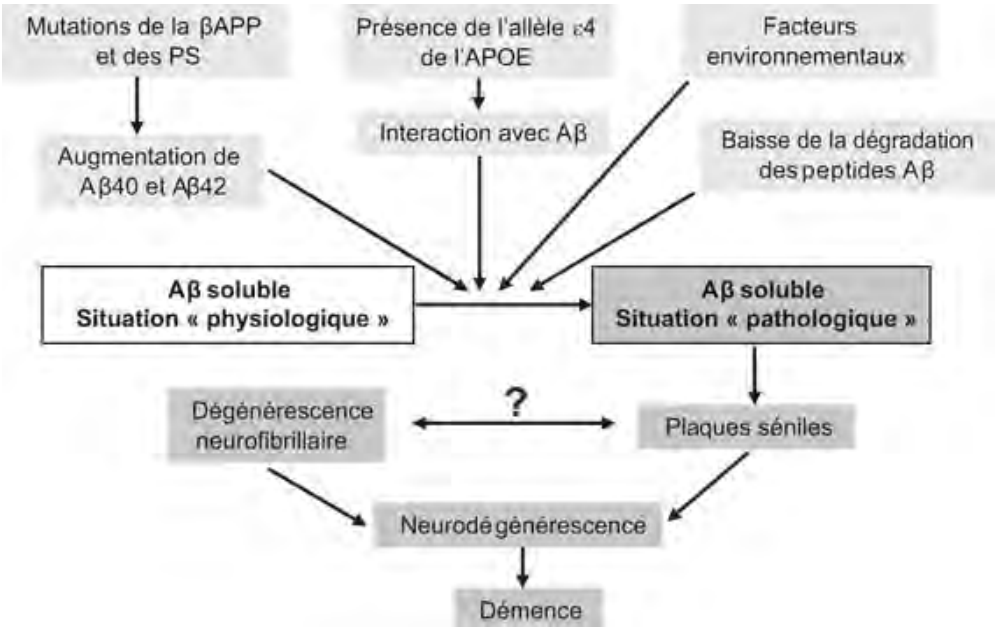

Figure 2 : Représentation des facteurs influençant l'engagement du peptide amyloïde dans la situation pathologique d'agrégation en plaques séniles (29).

D'une forme soluble, le peptide amyloïde va s'assembler en oligomères puis former des feuillets bêta insolubles pour enfin se concentrer en plaques séniles. On peut donc retrouver l'Aβ42 sous formes de monomères, d'oligomères et de feuillets ou de plaques. Contrairement aux plaques, les formes oligomériques sont solubles, et retrouvées à l'intérieur des neurones (19). Les plaques, quant à elles, sont composées de peptide amyloïde agrégé sous forme de feuillets bêta, et présentes en extracellulaire.

Ces différentes entités ont des rôles dans la pathogenèse qui leur sont propres.

B- Implication dans la pathogenèse

Même si l'on attribue un rôle global à l'Aβ42, il est intéressant de préciser que les actions qu'il a au niveau cellulaire dépendent en fait de sa configuration. Alors que les monomères sont réputés neuroprotecteurs, les formes oligomériques solubles et les plaques insolubles sont neurotoxiques (4).

1- Rôles des oligomères

Les formes solubles d'Aβ sont mieux corrélées à la progression des symptômes que les plaques séniles (18). Elles sont associées à une pléiade d'effets, parmi lesquels on retrouve :

- Des dommages oxydatifs ;
- Une hyperphosphorylation de la protéine Tau ;
- Une inflammation chronique ;
- Une excitotoxicité glutamatergique.

a- Dommages oxydatifs

Lorsque la synthèse neuronale de peptide amyloïde devient trop importante, et que la concentration d'Aβ atteint un seuil toxique pour les cellules, les peptides sont relargués dans le milieu extracellulaire, c'est-à-dire dans la synapse (4). Une fois libérés, les Aβ42 peuvent se lier à divers récepteurs sur les astrocytes voisins, dont l'α7nAChR (récepteur à l'AcéthylCholine de type nicotinique). Son activation induit l'excrétion de glutamate dans la synapse, qui à son tour va venir se fixer sur les récepteurs NMDA situés sur le neurone producteur, et activer diverses voies de signalisation via un relargage de calcium. Les conséquences sont une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species : ROS) via une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînant des dommages oxydatifs au niveau des protéines et de l'ADN et une peroxidation lipidique (18). Ces éléments, combinés, contribuent à la destruction des dendrites et de la synapse (4).

b- Hyperphosphorylation de la protéine Tau

Le lien de causalité qui lie les plaques amyloïdes à la phosphorylation de Tau est discuté. D'un côté, des études ont permis de montrer que les oligomères d'Aβ ont la capacité de stimuler l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (4), et que ces deux entités partagent des voies de signalisation communes (18). De l'autre, certains auteurs postulent que les deux

processus sont indépendants, c'est-à-dire qu'ils n'interagissent pas l'un sur l'autre, mais qu'en amont, ils partagent des étiologies communes (34). Quoi qu'il en soit, les deux modèles s'accordent sur l'existence d'un lien entre les deux processus, qu'il soit causal ou non.

c- Inflammation chronique

Les oligomères d'Aβ jouent un rôle dans l'établissement d'une inflammation chronique. Ils peuvent stimuler la microglie environnante qui va libérer des cytokines proinflammatoires telles que du monoxyde d'azote (NO) et du Tumor Necrosis Factor (TNF) de type α et β (4).
L'inflammation chronique est délétère pour le système nerveux central. En effet, elle module des fonctions essentielles, parmi lesquelles on trouve (18) :

- Réplication et différentiation des cellules souches,
- Métabolisme des neurones et de la glie (microglie et astrocytes),
- Plasticité et toxicité neuronales,
- Phosphorylation de Tau,
- Myélinisation des axones,
- Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique,
- Dynamique de la matrice extracellulaire (production, dégradation),
- Clairance de débris et élimination des cellules étrangères ou du soi

L'inflammation chronique retrouvée dans la pathologie présente une composante liée à l'Aβ, et une composante qui lui est indépendante (18). Plusieurs liens ont été mis en évidence pour expliquer la mise en place de l'inflammation.

Le premier de ces liens est la contribution de l'ApoE, et plus particulièrement de l'ApoE4. Entre autres, des travaux ont permis de montrer que les taux de TNFα liés à l'inflammation induite par Aβ sont plus élevés chez les souris porteuses de l'isoforme ApoE4 que de l'ApoE3. Cependant, la relation entre ApoE, Aβ et inflammation chronique chez l'Homme n'est pas tout à fait élucidée et les études *in vitro* et *in vivo* menées jusqu'à présent demandent à être confirmées (18).

Outre la contribution de l'ApoE à l'inflammation retrouvée dans la pathologie, le TNFα joue un rôle majeur. Des travaux ont montré qu'il est intimement lié à Aβ par des voies de signalisation qui ne seront pas détaillées ici (35).

En plus de son action en tant que cytokine, il est aussi reconnu comme étant un « gliotransmetteur », c'est-à-dire un composé produit par la glie qui entoure la synapse, et dont le rôle est de réguler la communication entre les neurones (35). Cette fonction de gliotransmetteur est avancée comme explication au rôle délétère qu'il joue dans la toxicité synaptique. En effet, il inhibe la plasticité synaptique et présente un potentiel neurotoxique (18). Ajouté à ceci, une hypothèse émergente est que la dysfonction synaptique jouerait un rôle central dans le développement de la maladie et l'établissement des troubles de la mémoire (35). De plus, les taux de TNFα au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont 25 fois plus élevés chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (36), et sont corrélés à la progression de la démence (18). L'ensemble de ces éléments converge pour montrer l'implication délétère du TNFα dans l'inflammation chronique observée dans la maladie d'Alzheimer.

d- Excitotoxicité glutamatergique

L'Aβ joue un rôle dans l'excitotoxicité induite par le glutamate, à plusieurs niveaux :

- Action directe via une stimulation glutamatergique ;
- Action indirecte via une down-regulation d'un transporteur du glutamate.

i) Action directe

Talantova et al (37) ont montré que l'Aβ est directement impliqué dans la toxicité induite par le glutamate. En réponse à la stimulation des récepteurs α7nAChR par les formes solubles d'Aβ42, les astrocytes relarguent du glutamate qui se répand dans et autour de la synapse. Cet acide aminé va se fixer sur ses récepteurs NMDA présents en postsynaptique, mais aussi en péri et extrasynaptique. La fixation sur ces derniers entraîne une diminution de la fréquence des potentiels postsynaptiques évoqués, c'est-à-dire une diminution des flux de calcium intracellulaire. Ce phénomène est responsable de la production de NO, de la phosphorylation de Tau et de l'activation de la caspase-3, impliquée dans l'apoptose. Combinées, ces voies de signalisation entraînent des dommages au niveau de la synapse et de la communication inter-neuronale, participant à l'avancement de la maladie.

ii) Action indirecte

Les travaux de Zumkher et al (28) ont montré que l'Aβ exerce une régulation négative sur GLT-1. GLT-1 est l'un des cinq transporteurs du glutamate présents sur les astrocytes, autour des synapses. Sa fonction est de capturer le glutamate pour réguler sa concentration dans la fente synaptique. En effet, comme cela a été évoqué avant, une prolongation de l'excitation neuronale par cet acide aminé excitateur entraîne des dommages au niveau des neurones. Etant donné que GLT-1 est responsable de 90% de la recapture du glutamate, une baisse de son activité via la régulation négative par Aβ entraîne une augmentation de la concentration de glutamate dans la synapse. De plus, chez les patients atteints de la MA, l'expression génique de GLT-1 est altérée, ce qui entraîne des dysfonctionnements du transporteur. Ce phénomène est retrouvé au niveau de l'hippocampe, région impliquée dans les processus de mémorisation et d'apprentissage. Ceci contribue donc à expliquer l'apparition des troubles de la démence (28).

2- Rôles des plaques

Les plaques séniles sont composées de peptide amyloïde sous forme de feuillets bêta, et d'ions métalliques (cuivre, zinc) (33). Outre leur contribution à la composition de la plaque, ces ions sont impliqués dans la production de ROS et on peut donc leur attribuer un rôle propre dans la neurotoxicité (38). De plus, les plaques amyloïdes ont la capacité d'activer la production de cytokines pro-inflammatoires par la microglie adjacente. Ces composés peuvent stimuler les neurones et astrocytes voisins, qui deviennent à leur tour producteurs d'Aβ42. Ce processus contribue au déséquilibre existant entre synthèse et dégradation de peptide amyloïde (4).

Section II – La protéine Tau

La protéine Tau est associée aux microtubules et joue un rôle dans la transmission des informations neuronales. Deux composantes sont responsables de la taupathie : la désorganisation du cytosquelette, et l'accumulation de neurofibrilles (39). Ces manifestations sont provoquées par la présence de Tau phosphorylée en quantité trop importante (P-Tau : forme hyperphosphorylée de Tau) : 4 à 8 fois supérieure aux contrôles (40).

A - Hyperphosphorylation

Dans la MA, Tau est phosphorylée non seulement en quantité anormalement élevée, mais aussi sur des sites qui ne le sont pas d'habitude (30). En effet, des études sur des cerveaux sains de jeunes adultes et de fœtus ont montré que la présence de phosphates sur les sites qui sont retrouvés phosphorylés dans les NFT n'est de l'ordre que de 5% (39).

La phosphorylation anormale de Tau peut être entrainée par les mécanismes suivants :

- Diminution de sa déphosphorylation ;
- Augmentation de la phosphorylation.

Ces deux mécanismes sont causés, entre autres, par un changement de la conformation de Tau, qui en fait un meilleur substrat pour ses kinases, et un mauvais pour ses phosphatases (39).

1- Diminution de la déphosphorylation

La déphosphorylation protéique de Tau est médiée par deux phosphatases : PP-2A et PP-1.

Dans la pathologie, l'équilibre entre les concentrations des formes normales et hyperphosphorylées est compromis par une diminution de l'activité des phosphatases. Ceci déplace l'équilibre dans le sens d'une accumulation de la forme hyperphosphorylée. En effet, l'activité de PP-2A et PP-1 au niveau cérébral est diminuée de 20 à 30% chez les patients alzheimer (40).

2- Augmentation de la phosphorylation

La phosphorylation de Tau est médiée par diverses kinases. Contrairement à l'hypothèse formulée, selon laquelle l'hyperphosphorylation de Tau passerait par une augmentation de l'activité des kinases, aucune augmentation de ce type n'a été mise en évidence (40). En plus d'être phosphorylée, Tau est glycosylée. Des études *in vitro* ont permis de mettre en évidence que cette glycosylation pourrait activer la phosphorylation par les kinases GSK-3, PKA et CDK5, et inhiber la déphosphorylation par PP-2A (39).

B- Toxicité de P-Tau

P-Tau est retrouvée dans deux « compartiments » : les neurofibrilles, et le cytosol des neurones. Les P-Tau présentes dans les NFTs sont des formes inertes, tandis que le pool

cytosolique, au contraire, est responsable du désassemblage des microtubules (40). Ainsi, P-Tau est impliquée dans deux types de phénomènes :

- La formation de neurofibrilles ;
- Le désassemblage des microtubules.

Une hypothèse liant ces deux observations est que la formation des NFTs constituerait un mécanisme de défense de la part des neurones. Ainsi, pour protéger leur cytosquelette de la désorganisation, ils provoqueraient l'assemblage de P-Tau en filaments (40). En effet, une fois assemblées, les P-Taus ne peuvent plus interagir avec les formes normales de Tau (39).

1- Désorganisation du cytosquelette

Sous sa forme normale, Tau permet l'assemblage de la tubuline en microtubules. Dans les taupathies, il existe une compétition entre les formes hyperphosphorylées et normales de tau pour la liaison à la tubuline (41). La liaison de P-Tau à la tubuline empêche l'assemblage en microtubules (30). Cette inhibition est aussi causée par la séquestration des formes normales de Tau, et d'autres protéines associées aux microtubules (41). Par conséquent, la transmission des signaux inter-neuronaux est altérée. À terme, le cytosquelette est remplacé par des enchevêtrements de P-Tau.

2- Formation de neurofibrilles toxiques

La formation des filaments hélicoïdaux appariés (paired helical filaments : PHF) est initiée par la liaison des formes normales de Tau aux formes hyperphosphorylées. Ces dernières agissent comme le centre de nucléation duquel débute l'assemblage des protéines en filaments entrant dans la composition des NFTs (41). L'évènement déclencheur de l'assemblage des NFTs n'est pas bien connu mais des hypothèses émergent. Tau arbore des sites qui inhibent son assemblage en filaments. Or, ces sites peuvent être phosphorylés ou supprimés par coupure : dans les NFTs, on retrouve des Taus tronquées. Ainsi, la phosphorylation ou la suppression de ces sites lèverait l'inhibition de l'auto-assemblage : ceci provoquerait alors la formation des amas (39).

Les NFTs sont toxiques et, après des mois voire des années, provoquent la mort des cellules neuronales. Une explication quant à la persistance des fibrilles aussi longtemps dans les neurones est qu'une fois phosphorylée, P-Tau devient résistante à la protéolyse (39).

C- Implication dans la neurodégénerescence

Les amas de fibrilles qui sont formés par P-Tau et la désorganisation du cytosquelette sont responsables de la dégénérescence neurofibrillaire (26). Alors que le désassemblage des microtubules compromet les flux électriques et nuit à l'intégrité neuronale, le dépôt des NFTs dans les neurones est toxique. La résultante est la mort neuronale, et la mise en place de la démence (39). Ces divers éléments peuvent être représentés sur le schéma suivant :

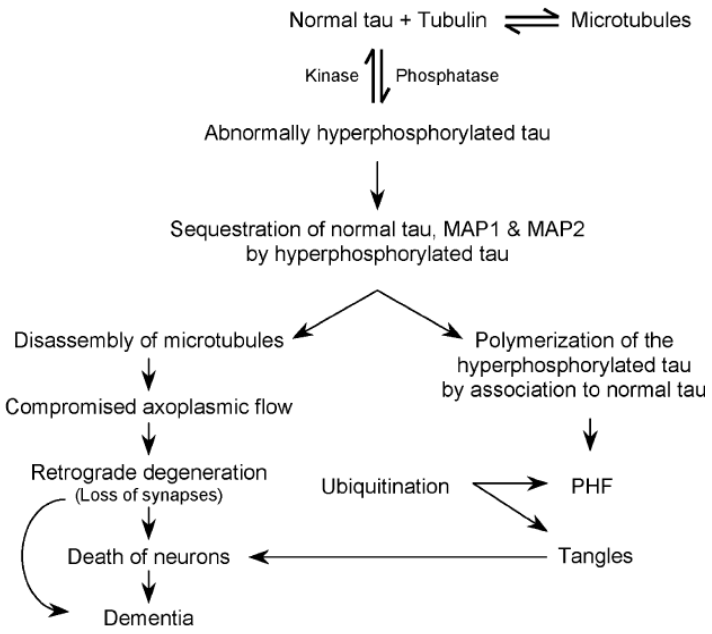

Figure 3 : Représentation des mécanismes responsables de la toxicité induite par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (39)

Les signes cliniques qui apparaissent au fur et à mesure du développement de la maladie sont corrélés à la progression de la taupathie (42). En effet, elle se propage de neurone en neurone, suivant le même modèle que les prions (30). Ainsi, les aires du cerveau des patients sont atteintes dans le même ordre, ce qui explique la cinétique d'apparition des symptômes. D'abord asymptomatique lorsque la taupathie touche le locus coeruleus au niveau du tronc cérébral, les premiers signes vont se déclarer lorsqu'elle va se propager à la région de l'hippocampe : la mémoire des faits récents est altérée (30). Dans un second temps, les lésions s'étendent au cortex temporal qui régit le langage. Enfin, lorsque les régions polymodales associatives sont touchées, l'ensemble des fonctions cognitives se dégrade (26). La taupathie poursuit sa progression jusqu'à envahir tout le néocortex et les régions sous-corticales (26).

Section III - Corrélation et dynamique entre peptide amyloïde et protéine Tau

Si le peptide amyloïde et la protéine Tau sont maintenant reconnus comme étant les acteurs du développement de la maladie d'Alzheimer, leurs contributions respectives et la dynamique qui mène à l'apparition des symptômes est encore discutée aujourd'hui (42).

La première cause évoquée pour l'apparition de la neurodégénérescence a été l'accumulation de peptide Aβ au niveau cérébral, formant des plaques amyloïdes (33). L'hypothèse qui en a découlé est celle de la cascade amyloïde, dans laquelle l'accumulation des plaques est la base de la mise en place de la maladie. Ainsi, la taupathie serait consécutive et directement liée à l'amyloïdopathie. En effet, le gène de l'APP, précurseur du peptide amyloïde, est localisé sur le chromosome 21. Or, la trisomie 21 aboutit à l'établissement de la même physiopathologie que celle retrouvée dans la maladie d'Alzheimer (33), ce qui laisse présager que l'amyloïdopathie est nécessaire et suffisante pour l'installation de la démence.

A ce schéma « causal » s'oppose un schéma alternatif qui propose que l'amyloïdopathie et la taupathie se développent en parallèle, sont initiées par des facteurs communs mais n'interagissent pas l'une avec l'autre (34). Ces propositions sont représentées de la manière suivante :

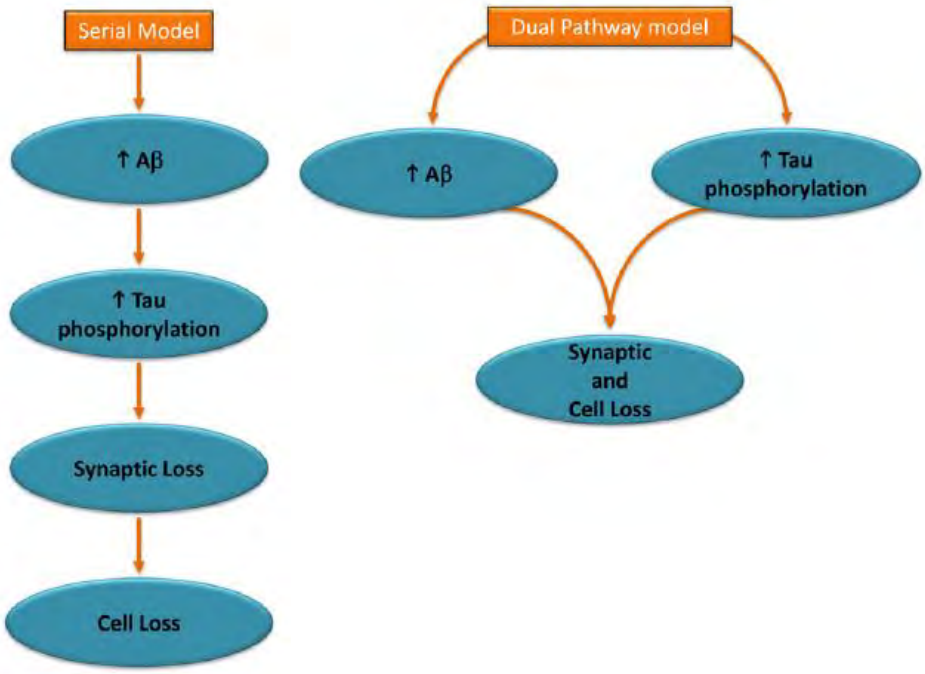

Figure 4 : Représentation des hypothèses physiopathologiques de la neurodégénérescence (34)

Nous disposons de deux types de données contradictoires :

- L'étude de la dynamique des biomarqueurs a permis de montrer que les signes de l'amyloïdopathie apparaissent avant la neurodégénérescence liée à P-Tau (42).
- Les travaux de Braak et al. sur des cerveaux de jeunes adultes autopsiés ont mis en évidence la présence de neurofibrilles de P-Tau dès l'enfance. Cependant, les NFTs n'étaient pas toujours accompagnés de signes cliniques.

Pour concilier ces observations, Clifford et al. proposent le modèle suivant : la taupathie précède l'amyloïdopathie, mais les deux phénomènes surviennent indépendamment l'un de l'autre. Lorsque la physiopathologie conséquente à l'accumulation de peptide amyloïde commence à se déclencher, elle accélère l'installation de la taupathie pré-existante et favorise l'apparition des NFTs (42).

L'établissement d'un modèle présentant la dynamique de l'instauration de l'amyloïdopathie et de la taupathie est d'un intérêt majeur pour le développement clinique. Le but est de pouvoir cibler précisément le stade de la maladie pour chaque patient, et d'intervenir au bon moment dans l'histoire naturelle de la maladie.

La physiopathologie de la MA présente encore aujourd'hui des zones d'ombre. Même si les voies de formation du peptide amyloïde et de la forme hyperphosphorylée de la protéine Tau commencent à être connues, les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore tout à fait élucidés. En outre, les mécanismes de toxicité associés à chacun de ces acteurs ne sont, eux aussi, que partiellement expliqués. Quant au lien permettant de mettre en relation la taupathie avec l'amyloïdopathie, les hypothèses divergent. Toutes ces pièces du puzzle, qui sont manquantes à l'heure actuelle, sont cruciales non seulement pour la recherche de nouveaux médicaments, mais aussi pour permettre au clinicien de poser un diagnostic de MA sans équivoque.

Dans cette première partie, nous avons rappelé les principales caractéristiques cliniques de la maladie d'Alzheimer, et exposé les voies majeures qui interviennent dans sa physiopathologie. À présent, nous allons décrire quelle est le parcours de soins du patient Alzheimer en 2015, à partir du moment où le diagnostic est posé. Nous évoquerons les structures d'accueil qui ont été créées puis soutenues par les Plans Alzheimer successifs, ainsi que les approches pharmacologiques et non pharmacologiques disponibles à l'heure actuelle.

Partie II : Du diagnostic à la prise en charge du patient Alzheimer

Chapitre I - Le parcours de soins du patient Alzheimer

En France, la volonté de coordonner les efforts dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer a été officialisée par la succession de quatre plans nationaux soutenus par le gouvernement. Dès 2001, le premier Plan Alzheimer a affiché des objectifs qui constituent le fil conducteur de la mobilisation, et qui ont été approfondis dans les plans suivants. Le diagnostic, le soutien aux malades et aux familles, et la recherche sont au cœur des actions mises en place (24). Aujourd'hui, le Plan Maladies Neurodégénératives 2014-2019 s'inscrit dans la continuité des mesures qui ont déjà été prises, mais présente une innovation de taille : celle de regrouper plusieurs pathologies (43). Malgré l'établissement d'un socle commun à ces maladies, le plan a subi quelques critiques : périmètre trop large, objectifs flous, budget inférieur au plan 2008-2012 (44). Néanmoins, malgré les écueils, l'ensemble des plans Alzheimer a permis d'améliorer le diagnostic ainsi que l'accompagnement du patient et des aidants dans le parcours de soins *via* la création de structures coordonnées et dédiées.

Section I – Améliorer le diagnostic

En 2001, parmi les 600 000 patients souffrant de la MA, seulement la moitié d'entre eux étaient diagnostiqués comme tels. Devant ce constat, le plan Alzheimer 2001-2005 a posé l'accès au diagnostic précoce comme l'un de ses enjeux principaux en postulant que la consultation devait être menée par des équipes formées et pluridisciplinaires. La mesure correspondante a permis de structurer l'accès au diagnostic par la création des Consultations Mémoire (CM) et des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) (45). La labellisation des consultations mémoire libérales vient renforcer ce dispositif (46). En outre, le troisième plan a permis de créer le Centre National de Référence pour malades Alzheimer jeunes (24).

A- Un ensemble de structures dédiées au diagnostic

1-Les consultations mémoire et les centres mémoire de ressources et de recherche

Les CM et CMRR ont vu le jour grâce à la circulaire du 16 avril 2002 qui a permis de concrétiser l'engagement du premier plan Alzheimer d'offrir aux patients un diagnostic de qualité (47). Le déploiement de ce réseau s'est fait d'abord de manière hétérogène, c'est pourquoi une mise à jour du cahier des charges a été éditée pour préciser les missions de ces structures (46).

a-Missions

Les CM se sont vues assigner plusieurs missions, parmi lesquelles la détection du trouble mnésique et du syndrome démentiel, la mise en place d'une prise en charge adéquate, la formation des professionnels impliqués, et la participation à la recherche clinique. De plus, les cas complexes devraient être orientés vers le CMRR drainant la région, et les cas de malades jeunes vers le Centre National de Référence. Dans le but de consolider les données épidémiologiques existantes et de documenter les pratiques cliniques, lors de ces consultations, les responsables doivent transmettre à la Banque Nationale Alzheimer (BNA) un ensemble d'informations standardisées (46). La BNA a été créée par le troisième plan Alzheimer. Malgré le financement d'un peu plus de quatre millions d'euros, les résultats ont été en-dessous de ceux qui étaient escomptés, puisque seulement 78% des CM lui transmettaient leurs données. Par conséquent, ce critère est devenu obligatoire pour qu'une CM puisse être labellisée (24). L'ensemble de ces exigences peut être retrouvée dans la circulaire N°DGOS/DGS/DSS/R4/MC3/2011/394 du 20 octobre 2011.

Au niveau régional, le réseau des CM est piloté par le CMRR (46). En plus d'assurer la consultation mémoire dans la région qu'il draine, le CMRR gère les cas complexes : on parle ainsi de consultation de proximité dans le premier cas, et de consultation de recours dans le second (47). Le CMRR a aussi un rôle dans l'animation de la recherche et de la formation professionnelle, et participe aux réflexions éthiques sur la MA. A la tête du CMRR se trouve un coordonnateur qui organise l'ensemble des missions au niveau de sa région, en

partenariat avec les CM et les autres structures impliquées dans la prise en charge des patients (46).

L'originalité des CM et des CMRR est d'être animés par des équipes pluridisciplinaires. Ainsi, au sein d'une CM, on doit retrouver un gériatre et/ou un neurologue, un psychiatre ou un orthophoniste ayant des compétences en neuropsychologie, et un secrétariat. En outre, un recours à un psychiatre doit toujours pouvoir être possible. L'équipe d'un CMRR est plus diversifiée et associe les professionnels suivants : neurologue, gériatre, psychiatre, praticien avec des compétences en neuropsychologie, infirmier, orthophoniste, assistante sociale, secrétaire, attaché de recherche clinique et, si possible, ergothérapeute. Les moyens techniques dont doit pouvoir disposer un CMRR sont aussi plus complets que ceux d'une CM. CM et CMRR sont implantés dans le secteur hospitalier, avec de plus fortes exigences pour les CMRR (46).

L'orientation d'une personne âgée vers une CM ou un CMRR peut se faire via les Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC), qui ont été créés lors du premier plan Alzheimer en 2001, avec un objectif de maillage territorial efficace à l'horizon 2005 (45).

Le déploiement de ces dispositifs s'est fait de manière progressive et a été soutenu par la succession des plans Alzheimer.

b-Indicateurs d'activité

En 2001 est annoncée la volonté de mettre en place des CM dédiées au diagnostic de la MA. En 2002, le ministère de l'emploi et de la solidarité édite une circulaire détaillant les objectifs à atteindre. Ainsi, le premier plan ne prévoyait pas de créer des CM mais de soutenir les structures déjà existantes en renforçant leurs moyens, à condition qu'elles acceptent de respecter le cahier des charges qui leur était assigné, et qu'elles accueillent entre cinquante et cent nouveaux malades par an. Pour ce faire, 5,34 millions d'euros étaient prévus en 2002 dans l'Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) hospitalier pour permettre aux centres participants d'augmenter le temps de psychologue pour la réalisation des tests neuropsychologiques. L'objectif affiché était qu'à l'horizon 2005, toutes les

structures respectent le cahier des charges. En ce qui concerne les CMRR, la circulaire prévoyait de mobiliser 760 000 euros de l'ONDAM hospitalier pour labelliser une dizaine de centres qui respecteraient les critères énoncés dans le cahier des charges (48).
Au 31 décembre 2003, 232 CM avaient été recensées mais le maillage territorial était encore hétérogène, c'est pourquoi en 2004, le deuxième Plan Alzheimer prévoyait de consacrer 100 millions d'euros au renforcement des structures existantes et à la création de 100 nouvelles CM entre 2005 et 2007. Quant aux CMRR, on en comptait 16 en 2003 (49). Fin 2006, 234 CM avaient été labellisées et 132 étaient en bonne voie pour le devenir ; 25 CMRR avaient été déployés, correspondant à une file active de 32 000 patients (47). Ainsi, le taux de réalisation pour l'implantation des CM était de 110%, mais des disparités régionales persistaient ; par conséquent, les mesures du troisième Plan Alzheimer en 2008 ont consisté à renforcer le dispositif dans les zones encore non ou peu pourvues en prévoyant de créer 38 CM de plus. Cet objectif a été atteint et même dépassé en 2012, avec 469 CM et 28 CMRR (24), puisque le gouvernement espérait mettre en place une consultation mémoire pour 15 000 habitants de plus de 75 ans (46). Quant aux CMRR, 144 446 patients avaient été reçus en consultation en 2011.

Des efforts considérables ont été fournis dans l'accès du patient au diagnostic, par une équipe spécialisée de proximité. Aujourd'hui, le Plan National Maladies Neurodégénératives rappelle l'importance de l'accès au diagnostic précoce mais ne mentionne plus les CM et CMRR (49).

2- Les consultations mémoire labellisées

Pour compléter l'offre d'information et de diagnostic proposée par le réseau des consultations mémoires hospitalières et des CMRR, le troisième plan Alzheimer a prévu la possibilité de faire labelliser des consultations mémoire libérales menées par un gériatre, neurologue, psychiatre ou autre médecin ayant une formation en gérontologie. L'avantage de ce dispositif est de pouvoir proposer aux patients un accès à une consultation spécialisée dans les mêmes conditions qu'en secteur hospitalier, sans passer au préalable par une CM ou un CMRR : délais identiques, tests neuropsychologiques non facturés. Un cahier des charges précise que les médecins qui souhaitent être labellisés doivent remplir des critères

de formation régulière, avoir une file active de 50 patients et s'engager à fournir leurs données à la BNA (46).

3-Le Centre National de Référence des malades jeunes Alzheimer

La MA touche principalement le sujet âgé : seuls 1% à 2% des cas surviennent chez les moins de 65 ans, voire plus tôt. Dans ce contexte, le diagnostic de MA chez une personne jeune ne représente pas une évidence et la pathologie, faute d'outils diagnostiques adaptés, risque d'être confondue avec des troubles psychologiques. De plus, la progression de la maladie chez les sujets jeunes entraîne rapidement une dépendance et un retrait social. Devant ce constat est apparue la nécessité de mettre en place un centre spécialisé capable d'orienter, de diagnostiquer et de prendre en charge les malades jeunes : le Centre National de Référence des malades jeunes. À l'image des CMRR, il joue aussi un rôle dans la formation des professionnels et dans la recherche clinique et épidémiologique. Notamment, les données fournies étaient destinées à documenter les besoins en hébergement des malades jeunes, afin de mettre en place des mesures pour améliorer leur accueil dans des centres adaptés (50). En 2009, le Centre de Référence a vu le jour : coordonné par le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille, il fonctionne en partenariat avec le CMRR de Lille, le CHU de Rouen et l'assistance publique-hôpitaux de Paris. En 2011, il avait accueilli 2700 personnes jeunes dont un tiers a été diagnostiqué comme souffrant de MA (24).

Outre la nécessité de proposer un diagnostic précoce et de qualité, les plans Alzheimer ont reconnu l'importance d'encadrer le moment de l'annonce du diagnostic au patient et à la famille.

B- L'annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic de MA est un moment critique, aussi bien pour le patient que pour son entourage : l'affirmation de la maladie peut être un moment traumatisant. Par conséquent, le médecin doit pouvoir soutenir et accompagner le patient et sa famille pour poser les premiers jalons du parcours de soins. Une consultation dédiée a été prévue par le

troisième plan Alzheimer. En réponse, la HAS a réuni un groupe de travail pour émettre des recommandations professionnelles de bonnes pratiques.

1- Définition par le plan Alzheimer 2008-2012

Le plus souvent, devant l'apparition de troubles mnésiques ou cognitifs, le médecin traitant adresse son patient à une consultation mémoire hospitalière ou libérale. C'est à ce moment que le diagnostic de MA probable ou possible peut être posé. Cependant, l'annonce au patient et à la famille doit faire l'objet d'une consultation dédiée, qui se divise en deux visites : une première avec le médecin spécialiste qui a retenu le diagnostic, puis avec le médecin traitant pour réaffirmer le diagnostic. Ces consultations doivent avoir pour but d'informer sur la maladie, sur la prise en charge qui peut être proposée et sur l'accompagnement qui peut être mis en place (50). Pour définir le cadre de ces consultations, la Direction Générale de la Santé s'est adressée à la HAS qui a émis des recommandations de bonnes pratiques en 2009.

2-Recommandations de la HAS

Les recommandations de la HAS concernant l'annonce du diagnostic de MA ont valeur d'accord professionnel.

L'annonce du diagnostic peut être rendue compliquée par un refus du patient, par l'absence de conscience de ses troubles ou par l'opposition de la famille. Néanmoins, la HAS recommande que le médecin reçoive d'abord le patient puis la famille s'il le souhaite, ou la personne de confiance si le patient est trop altéré pour pouvoir exprimer sa volonté. Dans le cas d'une opposition de la famille, un entretien avec celle-ci doit être planifié avant de rencontrer le patient pour désamorcer la situation et expliquer l'importance d'informer le patient sur sa pathologie.

La consultation d'annonce doit être menée dans un lieu adapté qui garantit que le patient et le médecin ne seront pas dérangés, pour maximiser l'intégration de l'information et son appropriation. Dans un premier temps, le médecin fait un rappel de l'historique qui a amené le patient à consulter, puis il doit énoncer clairement le diagnostic en utilisant le terme « maladie d'Alzheimer ». Ensuite, il doit être disponible pour rassurer le patient, le laisser

exprimer ses émotions et répondre à ses questions. Afin que la consultation soit constructive, les points suivants peuvent être abordés :

- Mettre l'accent sur les fonctions qui ne sont pas atteintes et proposer des objectifs pour maintenir les capacités restantes,
- Proposer une stratégie thérapeutique et le recours à des aides,
- Mentionner que des programmes de recherche sont en cours et accessibles,
- Rassurer en évoquant une progression de la maladie qui peut être lente.

Le compte rendu doit être adressé au médecin traitant, que le patient est amené à revoir dans un deuxième temps pour la réaffirmation du diagnostic.

Le médecin traitant doit recevoir le patient pour évaluer la compréhension qu'a celui-ci de sa maladie et compléter les informations dont il dispose. L'autre mission du généraliste est de mettre en place les soins et le réseau d'aides et de suivi (51).

Section II – Le suivi du patient Alzheimer

La prise en charge du malade Alzheimer est complète : de nombreux acteurs, comme les Équipes Spécialisées Alzheimer (ESA), sont amenés à intervenir dès lors que l'état du patient nécessite la mise en place d'aides à domicile ou de services de réhabilitation. Ainsi, face à la multitude des services qui existent ou qui ont vu le jour au travers des plans Alzheimer successifs, un dispositif de coordination des soins a été pensé, pour simplifier le suivi du malade. Il s'agit des Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer (MAIA).

A- Le dispositif des Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer

En 2008, le troisième plan Alzheimer affiche comme objectif de renforcer la coordination entre les intervenants du parcours de soin des personnes âgées dépendantes, et des malades Alzheimer en particulier. Le constat est le suivant : le système d'accompagnement médico-social, social et sanitaire est morcelé, rendant complexe le panel des interlocuteurs vers lesquels les patients peuvent se tourner. Effectivement, en moyenne, une personne âgée dépendante compte trois interlocuteurs, voire six pour un quart d'entre elles. Pour permettre une simplification du système existant, c'est-à-dire diminuer les doublons, rendre

le parcours plus compréhensible et éviter les situations de rupture dans la prise en charge, le troisième plan Alzheimer a créé les MAIA (50, 52).

1-Les MAIA en théorie

a-Une « porte d'entrée unique »

La logique de la création des MAIA a été de rendre plus lisible et plus fluide la prise en charge sociale, sanitaire et médico-sociale du malade Alzheimer. Ainsi, ce dispositif a été pensé pour représenter une « porte d'entrée unique » vers laquelle les patients et les familles pourraient se tourner pour être ensuite orientés de manière cohérente vers les structures adéquates. Ceci doit être le rôle d'un coordonnateur : en lien avec le médecin traitant, il est chargé de mettre en place les recommandations de la consultation mémoire pour le déploiement d'aides et de services à domicile, et d'informer l'aidant sur les structures de répit. De manière plus générale, il doit être l'interlocuteur unique du patient et coordonner l'ensemble des professionnels qui seront amenés à intervenir auprès de celui-ci (50).

b-L'intégration

Le système des MAIA se veut novateur : au-delà d'une simple coordination, il prône l'intégration des services d'aide et de soins. Effectivement, le travail des acteurs concernés va au-delà d'une simple coopération, il s'agit de créer un partenariat co-responsable pour assurer aux personnes âgées en perte d'autonomie une prise en charge harmonisée et cohérente. Cette méthode pousse les intervenants à réfléchir ensemble aux actions qui seront mises en place, à élaborer ensemble les outils dont ils ont besoin, notamment pour le partage d'informations, et, *in fine*, à partager la responsabilité des actions entreprises (53). Dans cette optique, le plan prévoyait que les situations les plus complexes soient prises en charge par un intervenant dédié : le « gestionnaire de cas (50).

2-Les MAIA en pratique

Le déploiement des MAIA ne s'est pas fait sans écueils. Tout d'abord, le concept d'intégration a été difficilement assimilé : contrairement à la coordination, qui correspond à

l'articulation des interventions pour garantir la continuité de l'accompagnement, l'intégration suppose que le fonctionnement des structures participantes soit repensé et soit aligné pour s'insérer dans la dynamique commune. Ainsi, les changements dans les pratiques professionnelles que cette nouvelle organisation suppose, ont représenté un frein à la généralisation des MAIA. En outre, l'acronyme, qui comprend le terme de « maison », ne semblait pas adapté car la MAIA ne devait pas être un lieu dédié, mais plutôt une nouvelle méthode de travail entre divers partenaires (54). D'ailleurs, la nouvelle signification de l'acronyme a été modifiée pour Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'Autonomie (53).

a-Fonctionnement

Au moment où le troisième plan Alzheimer a été lancé, le but était de s'appuyer sur des structures déjà existantes pour lancer les MAIA, mais non d'en créer de nouvelles (50). La naissance de ce dispositif passe d'abord par les Agences Régionales de Santé : elles lancent des appels à candidature à destination de structures à but non lucratif, comme des établissements de santé publics, qui peuvent se porter volontaires pour mettre en place une MAIA. Une fois le porteur de projet identifié, il recrute un pilote qui doit mettre en œuvre le dispositif au niveau local. Par exemple, celui-ci est chargé d'identifier les ressources, les acteurs concernés (équipes spécialisées Alzheimer à domicile, plates-formes d'accompagnement et de répit, unités cognitivo-comportementales, unités d'hébergement renforcées), d'animer la concertation et de mettre en place les « guichets intégrés » (53). Il fait aussi le lien avec le gestionnaire de cas.

i) La concertation

La concertation est le premier pilier du processus d'intégration. Elle revêt une composante stratégique, qui concerne la mobilisation de moyens financiers, et une composante tactique, qui rassemble les acteurs sociaux et sanitaires dans l'optique de réfléchir ensemble au devenir du projet (53).

ii) Le guichet intégré

Les guichets intégrés font, eux aussi, partie intégrante du principe d'intégration. Le but est de regrouper l'ensemble des guichets d'accueil du territoire concerné pour ne former

virtuellement qu'une entité qui gère la demande et oriente la personne âgée vers un ensemble de services (53).

iii) Résumé du fonctionnement d'une MAIA

Le fonctionnement d'une MAIA peut être résumé par la plaquette suivante :

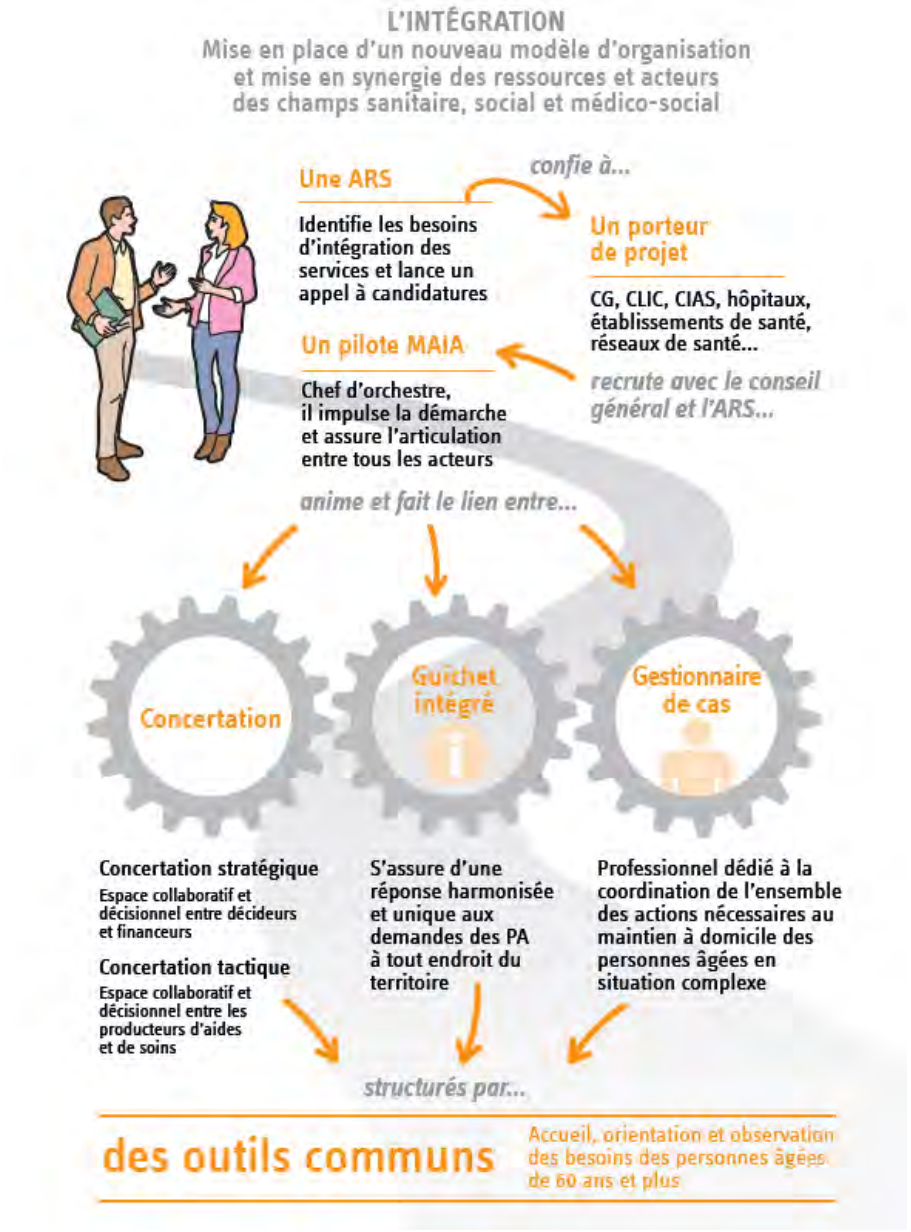

Figure 5 : Représentation du fonctionnement d'une MAIA ; ARS : Agence Régionale de Santé CG : Conseil Général ; CIAS : Centres Intercommunaux d'Aide Sociale ; PA : Personnes Agées (53).

b- Le déploiement territorial des MAIA

L'objectif du plan Alzheimer a été de développer 500 MAIA (50). La première étape pour la mise en place du réseau a consisté à expérimenter ce système sur 17 structures entre 2008 et 2010. Suite à ceci, 40 MAIA devaient voir le jour en 2011, et 100 supplémentaires en 2012

(52). En décembre 2013, on comptait alors 202 MAIA en fonctionnement, ce qui couvrait 60% des communes. En 2014, pour compléter ce réseau, 50 dispositifs devaient être mis en place (53).

c-Des résultats encourageants

La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie, qui participe à la mise en place du dispositif, a présenté des résultats très positifs quant aux performances du réseau :

- Les Conseils Généraux ont constaté une meilleure gestion de l'orientation et de l'information des personnes âgées en perte d'autonomie ;
- Le système d'intégration permet une prise en charge équitable et harmonisée ;
- Le recours à un gestionnaire de cas pour les situations complexes a permis de faire passer la proportion de personnes refusant d'être accompagnées de 30% à 7% ;
- La mise en place du système d'intégration a permis de diminuer le nombre moyen d'interlocuteurs de 3,2 à 1,3 (53).

Parmi les partenaires adhérant aux réseaux des MAIA, on peut retrouver les Équipes Spécialisées Alzheimer.

B- Les équipes spécialisées Alzheimer

La création des ESA s'inscrit dans le champ du troisième plan Alzheimer, dont l'objectif ici est de renforcer le soutien à domicile : en effet, 60% des patients Alzheimer choisissent de rester chez eux plutôt que de vivre en institution. Dès lors, le but est de préserver les capacités et l'autonomie restantes pour favoriser le maintien à domicile, et de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique à destination des aidants (54).

1-Fonctionnement des ESA

Les ESA interviennent à domicile sur prescription médicale, pour un total de 12 à 15 séances s'étalant sur trois mois dans une année. Deux types d'équipes peuvent intervenir :

- Services polyvalents d'aide et de soins à domicile (SPASAD),
- Services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) de plus de 60 places.

Chacune de ces équipes est coordonnée par une infirmière, et fait intervenir un psychomotricien ou un ergothérapeute, et un assistant de soins en gérontologie. Il s'agit d'une profession qui a vu le jour avec le plan Alzheimer 2008-2012.

Dans un premier temps, le patient travaille avec le psychomotricien ou l'ergothérapeute pour établir les objectifs des interventions, comme par exemple s'habiller, recommencer à préparer ses repas ou à aller chercher son courrier à la boîte aux lettres. En se basant sur ces objectifs, l'assistant de soins en gérontologie doit réaliser les soins d'intervention et de réhabilitation. À l'issue des séances, le psychomotricien ou ergothérapeute évalue l'atteinte des objectifs, qu'il transmet au médecin prescripteur.

Cette intervention à domicile ne peut être proposée qu'aux patients bénéficiant d'une prescription médicale, dont le diagnostic posé est celui de la MA, qui sont au stade précoce de la pathologie, soit un score au MMSE supérieur à 18, dont les troubles ont un retentissement sur la vie quotidienne, et qui acceptent le principe de cette intervention (54).

2-Déploiement des ESA

Le plan Alzheimer prévoyait la mise en place de 500 équipes d'intervention entre 2009 et 2012, correspondant à 5000 places de services à domicile (50). Une première évaluation en 2013 a montré qu'à cette date 273 équipes seulement étaient opérationnelles. Cependant, les premiers résultats étaient mitigés : bien que la création des ESA constitue un progrès pour l'accompagnement à domicile, plusieurs points ont été soulevés. Tout d'abord, il est apparu restrictif de n'autoriser ce type d'intervention qu'aux malades Alzheimer, alors que l'ensemble des personnes âgées en perte d'autonomie pourrait en bénéficier. De plus, les critères d'éligibilité des patients Alzheimer semblaient trop stricts : souvent, des patients plus altérés (score au MMSE inférieur à 18) se voyaient prescrire une intervention à domicile. En outre, les patients aux stades précoces ont souvent peu envie de participer. Ainsi, le rapport d'évaluation du troisième plan Alzheimer concluait, en 2013, que le contenu et l'organisation des ESA seraient amenés à être repensés, notamment pour élargir leur périmètre (54).

Section III – Prise en charge des situations de crise

En moyenne six patients Alzheimer sur dix continuent à vivre à domicile. Beaucoup bénéficient alors d'une aide de la part d'une personne de leur entourage. À terme, la prise en charge du malade peut représenter un fardeau pour l'aidant : le risque d'épuisement est bien réel. Dans ces moments compliqués, des structures doivent pouvoir accueillir le malade et soulager l'aidant. La déstabilisation de cet équilibre précaire peut être liée à des situations de crises pendant lesquelles le malade est sujet à des troubles psychocomportementaux qui justifient sa prise en charge voire son hospitalisation dans des structures adaptées. Deux types d'approches peuvent alors être mises en place : pharmacologiques et/ou non pharmacologiques.

A- Prévention de l'épuisement de l'aidant

Plus de 70% des aidants passent plus de six heures par jour à prendre en charge le malade, et ce, alors même que la plupart d'entre eux ont un emploi. Cette surcharge de travail risque de porter atteinte à leur état de santé et à leur qualité de vie. Par conséquent, la multiplication de ces situations de crise peut remettre en cause le maintien à domicile du patient au profit de l'entrée en institution. C'est pourquoi le troisième plan Alzheimer a prévu la mise en place de structures d'accompagnement : les plateformes de répit. Elles ont un double rôle : prendre en charge le patient de manière adaptée à ses besoins, et garantir à l'aidant un temps de repos (50). Elles se déclinent en accueil de jour et en hébergement temporaire, ce dernier dispositif correspondant à un accueil au sein d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Plus précisément, le plan Alzheimer a permis de créer des places dédiées aux malades Alzheimer au sein de structures qui, de manière plus large, accueillent des personnes âgées en perte d'autonomie (54).

Les objectifs du plan Alzheimer étaient les suivants :

- En 2008, créer 2125 places d'accueil de jour et 1125 d'hébergement temporaire ;
- Sur la durée du plan, créer 11 000 places d'accueil de jour et 5600 d'hébergement temporaire.

Ces objectifs se sont avérés trop ambitieux, puisque, fin 2012, deux fois moins de places ont été ouvertes en accueil de jour, et moitié moins en hébergement temporaire. Ce constat est à mettre en relation avec des taux d'occupation plus faibles que ce qui était prévu : des freins financiers et psychologiques ont été constatés. En effet, le reste à charge pour les

familles reste coûteux, à hauteur de 30€ par jour en moyenne, et les aidants peuvent avoir des réticences à faire placer le malade dans de telles structures (54).

B- Accueil du patient présentant des troubles psycho-comportementaux

Les troubles psycho-comportementaux, qui ont été décrits précédemment (voir partie I, chapitre 2) sont l'une des principales complications de la MA. Or, 80% des patients en présenteront au cours de leur maladie, dont 25% de sévérité modérée et 10% de sévérité importante. Que ce soit pour l'aidant, à domicile, ou pour les professionnels, en EHPAD ou en court séjour hospitalier, la gestion de ces cas peut être compliquée. C'est pourquoi le troisième plan Alzheimer a voulu soutenir l'identification et la création, dans les structures déjà existantes, de places dédiées aux malades Alzheimer présentant des troubles psycho-comportementaux. Pour les EHPAD, il s'agit de deux dispositifs : les Pôles d'Activités et de Soins Adaptés (PASA) et les Unité d'Hébergement Renforcées (UHR). À l'hôpital, les Unités Cognitivo-Comportementales (UCC) devaient être créées au sein des Services de Soins de suite et de Réadaptation (SSR).

1-Les structures de prise en charge au sein des EHPAD

La création de structures de prise en charge des résidents Alzheimer vivant en EHPAD, lorsqu'ils présentent des troubles psycho-comportementaux, a été pensée pour limiter le recours aux neuroleptiques et à la contention. En effet, ces patients sont six fois plus exposés à ce type de médicaments que des personnes du même âge. Pour ce faire, des unités spécifiques ont été renforcées ou créées : les PASA, qui prennent en charge les malades dont les troubles du comportement sont modérés, et les UHR, s'adressant aux patients dont les troubles sont sévères (54).

a-Les PASA

Il s'agit d'unités qui fonctionnent la journée, qui dispensent des soins et proposent des activités aux résidents dont les troubles psycho-comportementaux sont modérés. L'aménagement des EHPAD a parfois être dû repensé pour intégrer des espaces de déambulation (54). Certaines des activités thérapeutiques qui peuvent être proposées sont résumées dans le tableau suivant :

Champ d'action	Capacités fonctionnelles	Capacités cognitives	Capacités sensorielles	Maintien social
Exemples d'activité	Cuisine, activités physiques	Jardinage, stimulation de la mémoire	Musicothérapie	Prise de repas en commun, art

Les professionnels qui sont amenés à intervenir doivent comprendre un psychomotricien ou un ergothérapeute et un assistant de soins en gérontologie. Un recours à un psychologue doit aussi être possible (55).

Sur les 1784 PASA prévus à l'horizon 2012, 767 avaient été réellement mis en services (54).

b-Les UHR

Il s'agit d'unités dont la sécurité doit être renforcée et le personnel formé pour pouvoir accueillir jusqu'à une douzaine de patients présentant des troubles sévères, et ce, de jour comme de nuit (54). Les activités thérapeutiques qui peuvent être proposées sont similaires à celles retrouvées dans les PASA. Il existe des différences majeures, cependant, qui concernent :

- Le niveau de sécurité, qui nécessite des aménagements spécifiques ;
- La composition de l'équipe, au centre de laquelle se trouve le médecin coordonnateur de l'EHPAD. Il orchestre les activités de l'infirmier, du psychomotricien ou ergothérapeute, de l'assistante de soins en gérontologie, du personnel soignant de nuit et du psychologue ;
- Les conditions de sortie, qui est soumise à une diminution ou disparition des troubles sur une période suffisamment longue. La réorientation suite au séjour en UHR est discutée entre le médecin coordonnateur, le médecin traitant et la famille, après que le patient a été informé (55).

146 sur les 310 places prévues ont été réellement ouvertes entre 2008 et fin 2012, ce qui correspond à une atteinte des objectifs de 47% (54).

2-Les unités cognitivo-comportementales

Il s'agit de places à l'hôpital qui ont été individualisées, au sein des SSR, pour pouvoir accueillir 10 à 12 malades Alzheimer présentant des troubles psycho-comportementaux.

L'objectif des UCC est de stabiliser ces troubles pour permettre aux patients de rentrer chez eux (50). Cet objectif est atteint dans 54% des cas, tandis que pour 27% des patients, une réorientation vers un EHPAD est proposée (54).

L'entrée en SSR peut être sollicitée par le médecin traitant pour les patients vivant à domicile, et par le médecin responsable d'un service de court séjour ou de soins aigus Alzheimer, pour le secteur hospitalier. Ainsi, les malades qui bénéficient de cette prise en charge viennent principalement de leur domicile ou d'un EHPAD (56). Dans un premier temps, l'équipe soignante doit effectuer un bilan comportemental pour mettre en place un projet de réhabilitation adapté au patient. En réponse, la prise en charge comprend un volet médicamenteux, comme le recours raisonné aux psychotropes, et un volet non pharmacologique, se rapprochant des activités qui ont été décrites plus haut (57). Ainsi, une équipe gérant une UCC doit être composée d'un médecin ayant des compétences en réhabilitation cognitivo-comportementale, d'un psychologue, de professionnels de la rééducation et de personnels paramédicaux (56). En moyenne, la durée d'hospitalisation en SSR varie de 3 à 6 semaines (57).

Sur les 120 UCC qui devaient voir le jour entre 2008 et fin 2012, 78 étaient en fonctionnement et 36 étaient programmées (54).

La majorité des structures qui accueillent les malades Alzheimer en situation de crise, c'est-à-dire lors de manifestations de troubles psycho-comportementaux, proposent une prise en charge qui associe des approches pharmacologiques et des approches non pharmacologiques.

C-Stratégies de prise en charge des patients présentant des troubles psycho-comportementaux

Dans l'optique de diminuer la iatrogénie chez les personnes âgées en général, et chez les patients Alzheimer en particulier, la HAS préconise un recours raisonné aux psychotropes. De plus en plus, des solutions non pharmacologiques voient le jour pour la prise en charge des troubles psycho-comportementaux.

1-Approches pharmacologiques

L'utilisation des psychotropes dans le traitement des troubles psycho-comportementaux pose des problèmes d'accoutumance et de iatrogénie. Ainsi, l'amélioration du bon usage de

ces médicaments a été un axe de développement proposé par le troisième plan Alzheimer (50). Pour ce faire, la HAS a été mandatée afin d'éditer des recommandations de bonnes pratiques, qui ont valeur d'accord professionnel.

Les principaux problèmes posés par l'utilisation de psychotropes pour le traitement des troubles comportementaux sont leur utilisation, le plus souvent, hors des conditions posées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et l'absence de données cliniques pour soutenir cet usage.

La prescription des psychotropes doit ainsi être limitée aux cas suivants :

- Lorsque les troubles sont sévères et représentent une menace pour le patient lui-même ou pour son entourage ;
- Une étiologie d'origine iatrogène ou somatique, comme la présence d'un fécalome par exemple, doit d'abord être écartée ;
- Il s'agit d'une deuxième intention, particulièrement en cas de troubles non sévères comme la déambulation ou les cris, après échec d'une prise en charge associant des mesures non pharmacologiques ;
- Étant donné que l'efficacité en préventif n'a pas été démontrée, l'usage doit être réserve aux mesures curatives.

L'arbre décisionnel validé par la HAS est le suivant :

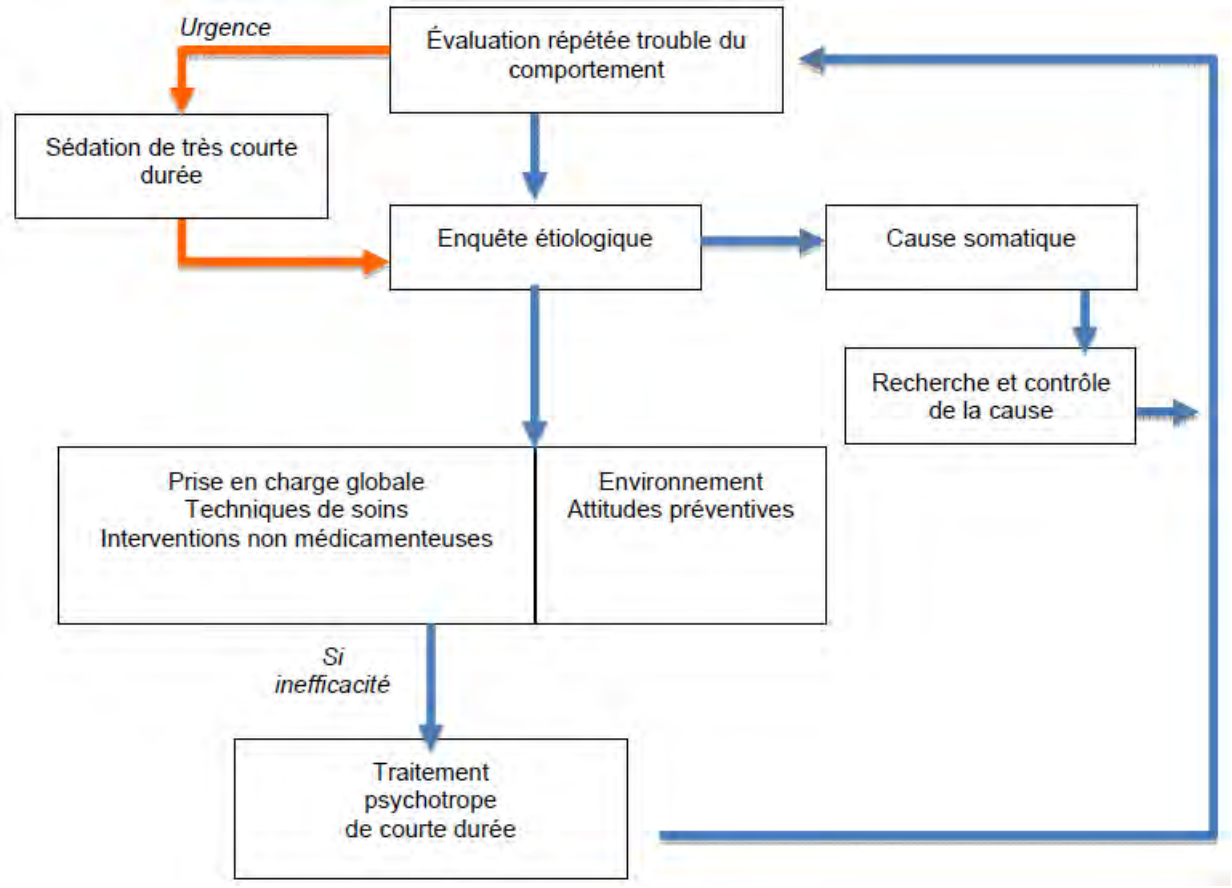

Figure 6 : Arbre décisionnel pour la prescription de psychotropes en cas de troubles psycho-comportementaux chez les malades Alzheimer (58).

Les modalités de prescription sont volontairement restrictives :

- De durée la plus courte possible ;
- A la posologie efficace la plus basse possible. Une augmentation des doses, si elle est nécessaire, doit être réalisée par paliers en s'assurant de la bonne tolérance du traitement à chaque modification ;
- Privilégier les molécules à temps de demi-vie courte et qui ne forment pas de métabolite actif, afin de favoriser une élimination rapide ;
- En monothérapie.

Des précautions particulière doivent être prises avec certains antidépresseurs à effets secondaires anticholinergiques, avec les antipsychotiques qui exposent à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux, avec les benzodiazépines qui peuvent majorer les troubles mnésiques, et avec les hypnotiques qui peuvent provoquer des hallucinations.

Enfin, la prescription de psychotropes doit être réévaluée régulièrement pendant le traitement (58).

Devant les risques que comporte l'utilisation de ces médicaments, et l'insuffisance de données, l'approche à privilégier est la mise en place de mesures non pharmacologiques.

2-Approches non pharmacologiques

Les approches non pharmacologiques n'ont pas démontré de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux techniques médicamenteuses. Néanmoins, la survenue d'effets indésirables est moindre par rapport à l'utilisation de psychotropes, par conséquent leur utilisation est devenue consensuelle (57). Le tableau suivant présente les axes et activités ciblés par les méthodes non pharmacologiques :

Adapter l'environnement	**Changer l'approche relationnelle**
• Une architecture sécurisée et adaptée à la déambulation • Des stimuli contrôlés	• Des techniques de communication • Un soin institutionnel • La formation des soignants • L'information et le soutien des aidants
Ateliers thérapeutiques	
Approches sensorielles	**Approches motrices**
• Musicothérapie • Luminothérapie • Aromathérapie • Massage et toucher • Relaxation • Stimulation multisensorielle = Snoezelen	• Kinésithérapie • Ergothérapie • Psychomotricité • Activité physique
Approches portant sur la cognition	**Approches occupationnelles**
• Rééducation de l'orientation = *reality orientation therapy* • Stimulation cognitive • Orthophonie	• Lecture du journal du jour • Photos souvenir • Activité bien-être : massage, manucure • Activité manuelle : coloriage, dessin, pâte à modeler • Promenade • Musique • Relaxation, respiration
Approches psycho-sociales	
• Art-thérapie • TCC et revalidation cognitive • Réminiscence • Thérapie par empathie = validation • Psychothérapie	• Thérapie familiale systémique • Thérapie par présence stimulée • Thérapie assistée par l'animal • Méthode Montessori

Figure 7 : Présentation des approches non médicamenteuses pour la prise en charge des troubles psycho-comportementaux du malade Alzheimer (57). TCC : thérapie cognitivo-comportementale

Depuis la parution des recommandations de la HAS, une revue présentant les résultats d'essais cliniques randomisés évaluant des approches non pharmacologiques a été publiée. Cette revue se focalise sur la prise en charge de l'agitation chez les sujets déments vivant en institution, et ce quel que soit le stade de gravité. D'après les auteurs, les méthodes efficaces se sont révélées être les suivantes :

- Proposer des activités de groupe, des stimulations sensorielles comme le massage, ou de la musicothérapie. Ces méthodes semblent avoir un impact à court terme uniquement ;
- Former le personnel soignant ou l'aidant qui s'occupe du patient, afin d'améliorer la communication et d'identifier des mesures qui contribuent au bien-être du malade. Ces approches permettent de réduire l'agitation à court terme et peuvent prévenir la survenue de ces symptômes jusqu'à six mois après ;

En revanche, la luminothérapie et l'aromathérapie ont montré une aggravation de l'agitation des patients. Quant à l'exercice physique et au toucher, les données ne sont pas concluantes (59). Cependant, ces résultats sont à considérer avec précautions car la plupart des études manquaient de puissance et l'analyse a retenu peu d'essais cliniques.

Face à l'intérêt grandissant pour ces approches non pharmacologiques, de nombreuses études voient le jour pour comparer leur efficacité avec celle d'autres méthodes. Par exemple, une méta-analyse sur une vingtaine d'études cliniques et de cohortes a permis de montrer que la musicothérapie peut avoir des effets bénéfiques modestes sur l'anxiété et les troubles du comportement (60).

Même si la supériorité des approches non pharmacologiques n'a pas été démontrée, ces méthodes font bel et bien partie des référentiels de la prise en charge des troubles psycho-comportementaux chez les malades Alzheimer.

Chapitre 2 – Les traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer

Actuellement, il existe deux classes de médicaments spécifiques de la MA : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE), et un antiglutamatergique.

Section I – Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase

Trois IAChE ont obtenu l'AMM en France dans les formes légères et modérément sévères de la MA : le donépézil (Aricept®), la galantamine (Reminyl®) et la rivastigmine (Exelon®).

A-Rationnel et mécanisme d'action

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur qui semble être impliqué dans l'apparition de certains des symptômes de la MA. Cette constatation a mené à poser l'hypothèse cholinergique sur laquelle s'est basée le développement des premiers médicaments spécifiques de la MA : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

1-L'hypothèse cholinergique

L'hypothèse cholinergique, selon laquelle une diminution de l'acétylcholine au niveau de certaines aires cérébrales est liée au déclin cognitif, a été formulée il y a une trentaine d'années. En effet, un lien a été mis en évidence entre l'ACh et les processus d'apprentissage et de mémorisation ; le contraire est vrai aussi : l'administration de composés anti-cholinergiques nuit aux performances cognitives (61). La connaissance des mécanismes intervenant dans la synthèse et la dégradation de l'ACh est un prérequis nécessaire à la compréhension de l'hypothèse cholinergique.

a-De la synthèse à la dégradation de l'acétylcholine

L'étape préliminaire à la synthèse de l'ACh est la capture de la choline au niveau du neurone cholinergique. La synthèse d'ACh est catalysée par la choline acétyltransférase (ChAT), dont les substrats sont l'acétylcoenzyme A et la choline. Le groupement acétyl est transféré de l'un à l'autre, ce qui permet de fournir une molécule d'ACh et une de coenzyme A. L'ACh est ensuite stockée dans des vésicules qui libèrent leur stock dans la synapse sous l'effet d'un influx calcique. L'ACh peut se lier, en post-synaptique, à deux types de récepteurs : nicotiniques ou muscariniques (62).

Une fois dans la synapse, l'ACh est dégradée par l'acétylcholine estérase (AchE) ; la choline qui est libérée peut être capturée par le neurone pour rentrer dans une nouvelle réaction de synthèse de l'ACh (61).

b-Dérégulations à l'origine de l'hypothèse cholinergique

Un ensemble de dérégulations de la voie cholinergique peuvent entrer en jeu dans la MA, et semblent pouvoir concerner le transport de la choline, la libération synaptique de l'ACh, l'expression des différents récepteurs ou le transport axonal des vésicules (43).

Plus précisément, l'activité de la ChAT ainsi la capture de la choline destinée à la synthèse, et le relargage de l'ACh peuvent être diminués, ce qui contribue à réduire la quantité d'ACh disponible dans la synapse et compromet la communication inter-neuronale. En ce qui concerne le pool de récepteurs cholinergiques, certaines études ont montré une diminution du nombre de récepteurs M2 en présynaptique. En outre, il semble qu'un découplage entre les récepteurs M1, la protéine G et les seconds messagers associés, puisse exister (63).

L'ensemble de ces éléments contribue à altérer la transmission cholinergique ; or, le degré d'altération au niveau de certaines aires du cerveau, dont le néocortex, est corrélé avec l'importance des symptômes cognitifs. Ces observations convergent pour soutenir l'implication des dysfonctionnements cholinergiques dans la MA.

2-Mécanismes d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ont tous trois la capacité d'inhiber l'AChE. Cependant, leurs propriétés pharmacodynamiques diffèrent. De plus, des mécanismes d'action supplémentaires ont été proposés pour expliquer leurs effets pharmacologiques.

a-Restauration de la transmission cholinergique

i) Donépézil

Le donépézil est un inhibiteur « mixte » de l'AChE qui peut agir par un mécanisme de compétition avec l'ACh pour l'enzyme, mais aussi par un mécanisme non compétitif qui bloque la dé-acétylation. Il s'agit d'une inhibition réversible puisque le donépézil se lie à son substrat au niveau d'un site allostérique différent du site de liaison de l'ACh (63). Bien qu'il existe deux types de cholinestérases, l'AChE qui est majoritaire dans le cerveau et la butyrylcholinestérase qui est prédominante en périphérie, le donépézil est spécifique de l'AChE (64).

ii) Rivastigmine

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl mais aussi de la butyrylcholinestérase qui se lit à ses substrats de manière covalente et provoque une inhibition transitoire des enzymes. On peut remarquer que la transmission cholinergique ne peut être augmentée que si les neurones cholinergiques sont intacts du point de vue fonctionnel, c'est-à-dire si la synthèse d'ACh n'est pas altérée (65).

iii) Galantamine

La galantamine améliore la transmission cholinergique par deux mécanismes. Tout d'abord, elle inhibe l'AChE de manière spécifique, réversible et compétitive. De plus, elle potentialise l'action de l'ACh lorsque celle-ci se lie à ses récepteurs nicotiniques. Le mécanisme sous-jacent proposé est celui d'une fixation allostérique sur les récepteurs (66).

b-Autres mécanismes d'action

Outre la restauration partielle de la transmission cholinergique centrale, d'autres mécanismes d'action sont proposés :

- Neuroprotection,
- Action anti-inflammatoire,
- Effets sur Aβ et P-Tau.

i) Neuroprotection

Comme cela a été décrit dans le chapitre 3 de la première partie, la mort neuronale est contributive de la physiopathologie de la MA. La mort cellulaire peut être médiée par la voie de l'apoptose. Des études précliniques *in vitro* et *in vivo* ont permis de montrer que les IAChE, *via* différents mécanismes, pourraient prévenir l'apoptose et agir en tant que neuroprotecteurs. Ainsi, ils protègeraient les cellules d'une déprivation en oxygène et en glucose, de la toxicité induite par le glutamate, *via* les récepteurs nicotiniques de types $\alpha 4$ et $\alpha 7$, et de la toxicité induite par le peptide amyloïde. En ce qui concerne l'implication des récepteurs nicotiniques dans la neuroprotection, cet effet pourrait passer par l'action directe des IAChE, qui, en inhibant l'enzyme de dégradation de l'ACh, permettraient une augmentation de la concentration synaptique du neurotransmetteur et ainsi une

augmentation de la stimulation des récepteurs. Le deuxième mécanisme évoqué est celui d'une action indirecte par une modulation allostérique des récepteurs (67). Quoi qu'il en soit, ces effets n'ont été constatés, jusqu'à présent, que sur des lignées cellulaires ou dans des modèles animaux.

ii) Action anti-inflammatoire

La composante inflammatoire fait partie intégrante des dommages constatés dans la MA. Les IAChE ont une action anti-inflammatoire qui semble bien établie. En effet, il a été prouvé qu'au niveau de la microglie, l'activation des récepteurs nicotiniques de type $\alpha 7$ par l'ACh inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires (68). Effectivement, une étude clinique a montré que l'administration de donépézil pendant un mois permet de réduire le relargage de cytokines par les monocytes (69). De plus, la stimulation du récepteur nicotinique $\alpha 7$ permet de diminuer la production d'espèces réactives de l'oxygène au niveau des plaques amyloïdes. Un autre des bienfaits de la diminution de l'inflammation par les IAChE pourrait être une stimulation de la neurogenèse, qui a été constatée sur des lignées cellulaires et dans des modèles animaux après traitement par galantamine ou donépézil. En fait, la neurogenèse est stimulée par le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) qui a une action neuroprotectrice, mais qui stimule aussi la neuro- et la synaptogenèse. Or, la synthèse du BDNF est diminuée par l'inflammation. Par conséquent, *via* leur action anti-inflammatoire, les IAChE pourraient avoir un effet neuroprotecteur passant par une voie supplémentaire, en plus de celles décrites ci-dessus (68).

iii) Effets sur Aβ et P-Tau

Plusieurs études sur des lignées cellulaires ont permis de faire émerger des hypothèses de recherche liant la défection de la transmission cholinergique avec l'accumulation d'Aβ et l'hyperphosphorylation de Tau. Tout d'abord, l'activation des récepteurs muscariniques M1 et M3 provoque une augmentation de la libération de la forme non pathogène sAPPα, et s'accompagne d'une diminution de la production d'Aβ. Ceci suggère que les IAChE pourraient stimuler la voie non amyloïdogénique (61, 70). En outre, la toxicité induite par Aβ est diminuée par la nicotine (61) et par les agonistes muscariniques (63), ce qui laisserait présager une action bénéfique des IAChE *via* ce processus.

En ce qui concerne la protéine Tau, des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les agonistes muscariniques M1 provoquent une diminution de sa phosphorylation (61). Le mécanisme sous-jacent est le suivant : la stimulation des récepteurs M1 par leur agoniste active la protéine kinase C, qui, elle-même, inactive la kinase GSK-3 (63). Pour rappel, GSK-3 est impliquée dans la phosphorylation de Tau.

Les IAChE semblent pouvoir combiner plusieurs mécanismes d'action. Certains laissent présager un effet symptomatique, alors que d'autres seraient plutôt en faveur d'un rôle dans la stabilisation de la progression de la maladie. Des études cliniques ont étudié l'efficacité de ces médicaments sur les symptômes de la MA, particulièrement ceux de type cognitif.

B-Études cliniques des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer

Les étude cliniques qui ont été présentées en vue d'obtenir l'AMM sont de méthodologie robuste : il s'agit d'essais contrôlés, contre placebo le plus souvent, et en double aveugle. Les critères de jugement principaux sont les scores aux tests suivants :

- L'échelle d'évaluation cognitive : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cog (ADAS-cog), comprenant 11 items ;
- L'échelle d'impression de changement clinique global évalué par le clinicien en faisant appel aux données fournies par l'aidant : Clinician's Interview-Based Impression of Change – Plus (CIBIC-Plus)

Les critères de jugement secondaires font intervenir des tests évaluant les symptômes comportementaux et le handicap à effectuer des activités de la vie quotidienne.

1-Reminyl®

Trois études en groupes parallèles, contrôlées contre placebo, de cinq à six mois de traitement, ont été présentées aux agences françaises en vue de l'enregistrement (66) *[RCP]*. Il s'agit de deux études menées aux États-Unis (GAL-USA-1 et GAL-USA-10) (71, 72), et d'une étude internationale (GAL-INT-1) (73).

a- L'étude GAL-INT-1

Dans cette étude de six mois, les patients étaient recrutés s'ils étaient déments, sur la base des critères édités par le National Institute of Neurological and Communicative Disorders

and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) en 1984, si leur score au MMSE était compris entre 11 et 24, et si leur score à l'ADAS-cog était supérieur à 12.

Six-cent-cinquante-trois patients ont été randomisés pour recevoir du placebo, de la galantamine à la dose d'entretien de 24 mg par jour, ou à 32 mg par jour.

Par rapport au placebo, le groupe qui recevait 24 mg par jour a montré une différence moyenne de 3.1 points à l'ADAS-cog, et de 4.1 points pour le groupe recevant 32 mg par jour. Ces résultats sont significatifs, avec $p<0.001$ dans les deux cas. Les effets de la galantamine en se basant sur les résultats obtenus à la CIBIC-Plus sont significativement meilleurs que ceux obtenus avec le placebo, avec un niveau de significativité inférieur à 0.05.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, la galantamine montré un effet sur les fonctions globales (73).

b- L'étude GAL-USA-10

Dans cette étude de 978 participants traités pendant cinq mois, les patients devaient répondre aux critères du NINCDS-ADRDA, avoir un score au MMSE compris entre 10 et 22, et un score à l'ADAS-cog supérieur à 18. Trois doses d'entretien ont été évaluées : 8 mg par jour, 16 mg par jour et 24 mg par jour. Le quatrième bras correspondait au groupe traité par placebo.

Au bout de cinq mois, les différences des scores de l'ADAS-cog entre les groupes actifs et le groupe placebo étaient les suivants :

- 1.7 points pour le groupe de 8 mg par jour, soit $p<0.05$;
- 3.3 points pour le groupe de 16 mg par jour, soit $p<0.001$;
- 3.6 points pour le groupe de 24 mg par jour, soit $p<0.001$.

Lorsque les scores obtenus à 5 mois sont comparés avec les scores initiaux, on constate une amélioration pour les groupes recevant 16 mg et 24 mg par jour, sans constater cependant de différence entre ces deux groupes, contre un déclin pour le groupe placebo. En ce qui concerne la CIBIC-Plus, l'effet de la galantamine obtenu avec les doses de 16 mg et 24 mg est supérieur à ceux obtenus avec la dose de 8 mg et avec le placebo.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, les deux plus fortes doses de galantamine permettent d'obtenir un effet bénéfique sur les symptômes comportementaux et fonctionnels (72).

c- L'étude GAL-USA-1

Six cent trente six patients ont participé à cette étude, qui comprenait deux phases : six mois de traitement en double aveugle par placebo ou galantamine à 16 ou 24 mg par jour, puis six mois de traitement en ouvert par galantamine à 24 mg par jour.

Les critères d'inclusion principaux étaient les suivants : répondre aux critères du NINCDS-ADRDA, avoir un score au MMSE compris entre 11 et 24, et un score à l'ADAS-cog supérieur à 12.

Au terme des six mois de traitement, par rapport au placebo, on pouvait constater une différence des scores à l'ADAS-cog de 3.9 et 3.8 points dans les groupes traités par les doses de 16 mg et 24 mg par jour respectivement, pour une significativité telle que $p<0.001$. Concernant la variation de ce score entre le début et la fin de l'étude, les résultats ont permis de mettre en évidence une amélioration des fonctions cognitives sous traitement, versus un déclin sous placebo. Le fait de traiter pendant six mois supplémentaires a permis de stabiliser le score de l'ADAS-cog.

Les résultats sur l'échelle CIBIC-Plus montrent des résultats supérieurs dans les groupes de patients recevant le traitement actif, par rapport à ceux sous placebo.

Cet essai permet de montrer que la galantamine permet d'améliorer les fonctions cognitives et fonctionnelles au bout de six mois de traitement, et que les performances peuvent être maintenues jusqu'à 12 mois (71).

d-Résumé

Ces trois études permettent de démontrer l'efficacité de la galantamine lorsqu'elle est administrée aux doses de 16 mg, 24 mg ou 32 mg par jour.

2-Exelon®

L'Exelon® existe sous trois formes pharmaceutiques : gélule, solution buvable et dispositif transdermique. Il existe aussi plusieurs dosages pour les formes gélule et patch, ce qui amène à sept le nombre de spécialités disponibles en France, à base de rivastigmine. L'interrogation du site clinicaltrials.gov par les entrées « rivastigmine » et « Alzheimer » propose 54 résultats. Afin de simplifier ce paragraphe, nous proposons d'illustrer la recherche clinique sur l'Exelon® à partir d'une étude évaluant les formes gélules, et d'une autre évaluant la forme patch.

a-Évaluation des formes gélules : l'étude du B303 Exelon Study Group

Dans cette étude internationale en groupes parallèles et en double-aveugle, 831 patients ont été randomisés dans l'un des trois bras suivants : placebo, rivastigmine à des doses comprises entre 1 et 4 mg par jour, rivastigmine à des doses de 6 à 12 mg par jour. Les patients devaient répondre aux critères de la démence du NINCDS-ADRDA et du DSM-IV, et devaient présenter un score au MMSE entre 10 et 26. Les critères de jugements étaient les scores obtenus à la vingt-sixième semaine à l'ADAS-cog, à la CIBIC-Plus et à l'échelle de détérioration progressive (PDS), où la réalisation des activités de la vie quotidienne est évaluée par l'aidant.

Les résultats obtenus à partir de l'ADAS-cog et de la PDS montrent que les patients traités par les fortes doses de rivastigmine présentent des fonctions améliorées par rapport à ceux traités par placebo.

En ce qui concerne la CIBIC-Plus, il y avait plus de patients pour lesquels le clinicien avait constaté une amélioration marquée, modérée ou minime dans les groupes traités par rivastigmine que dans le groupe placebo.

Cette étude a démontré l'efficacité clinique de la rivastigmine. Les auteurs en ont conclu que l'effet est dose-dépendant (73).

b-Évaluation de la forme patch : l'étude IDEAL

Dans cette étude de six mois, 1195 patients diagnostiqués déments selon le DSM-IV et le NINCDS-ADRDA et dont le score au MMSE était compris entre 10 et 20, ont été randomisés entre quatre groupes de traitement :

- Placebo ;
- Rivastigmine sous forme de capsule, 12 mg par jour ;
- Rivastigmine sous forme de patch de 10cm² délivrant 9.5mg/24 heures ;
- Rivastigmine sous forme de patch de 20cm² délivrant 17.4mg/24 heures.

Les critères de jugement principaux étaient les scores à l'ADAS-cog et l'échelle d'impression globale de changement pour l'évaluation de la MA (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change : ADCS-CGIC).

Quelle que soit la formulation ou la dose de rivastigmine reçue, les résultats à l'ADAS-cog étaient supérieurs au placebo ($p<0.05$). De plus, chacun des deux patchs s'est révélé non inférieur à la capsule de 12 mg. Après 6 mois, le nombre de patients présentant une amélioration d'au moins 4 points à l'ADCS-CGIC par rapport à l'inclusion était

significativement supérieur dans les groupes qui recevaient la rivastigmine ($p<0.05$ pour chaque groupe versus placebo).
Cette étude a permis de montrer la supériorité des formes patch par rapport au placebo, et une non-infériorité par rapport à la forme capsule (75).

c-Résumé
Les études mentionnées ici, qui ne représentent qu'un échantillon des essais cliniques qui ont été effectivement menés, mettent en évidence l'efficacité clinique de la rivastigmine sous forme de gélule et sous forme de patch.

3-Aricept®
Quatre études cliniques étudiant le donepezil ont été mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) de l'Aricept® : il s'agit de deux études de six mois, et de deux études de douze mois. En l'absence d'information supplémentaire, étant donné que 160 études sont actuellement recensées sur le site clinicaltrials.gov, nous proposons de présenter une étude susceptible d'avoir été retenue par les agences au moment de l'enregistrement.

Cette étude a été menée par le Donepezil Study Group. Les patients inclus devaient répondre aux critères du DSM-III-R et du NINCDS-ADRDA ; leur score MMSE devait être compris entre 10 et 26, et leur score à la CDR devait être de 1 ou 2. La randomisation a permis de distribuer les participants entre trois groupes : placebo, donepezil à 5 mg par jour ou donepezil à 10 mg par jour. Après 24 semaines de traitement s'ensuivait une période de wash-out par placebo, qui durait 6 semaines.
Les résultats de l'ADAS-cog se sont révélés statistiquement supérieurs à ceux du placebo pour les deux groupes de traitement par donepezil, avec $p<0.0001$. De même, pour ces deux groupes, on pouvait constater une amélioration aux vues des résultats de la CIBIC-Plus par rapport au placebo ($p<0.005$). Il est intéressant de noter qu'au terme de la période de wash-out, les résultats à l'ADAS-cog et à la CIBIC-Plus deviennent statistiquement non différents de ceux obtenus dans le groupe placebo, ce qui suggère que l'efficacité du donepezil dépend de son administration continue (76).

C-Effets indésirables des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Dans sa recommandation de bon usage des médicaments symptomatiques de la MA, la HAS annonce que le profil de tolérance des IAChE est satisfaisant, et que les effets indésirables (EI) sont en général communs aux trois molécules et représentent donc des effets de classe. Leur apparition est liée à l'augmentation des concentrations d'ACh au niveau central et périphérique (77).

Les EI digestifs, de type nausées, vomissements, anorexie, sont reportés le plus fréquemment et peuvent amener le patient à interrompre son traitement (78). Par exemple, dans les essais cliniques évaluant l'Exelon®, 25 % des EI rapportés ont été les nausées, et 13% les vomissements (65).

Les autres types d'EI observés sont les suivants :

- EI neurologiques : syndrome parkinsonien, vertiges, tremblements, maux de tête ;
- Incontinence urinaire ;
- EI cardiaques : troubles du rythme, dont bradycardie, syncope ;
- Déshydratation ;
- Myalgies ;
- Insomnies (79).

La difficulté est que certains effets indésirables peuvent être confondus avec les symptômes de la MA, notamment en ce qui concerne les troubles psycho-comportementaux : les IAChE peuvent provoquer des hallucinations ou des effets à type d'agitation, de dépression et d'agressivité. En outre, les effets indésirables métaboliques tels que la perte d'appétit et l'anorexie, viennent s'ajouter aux complications intrinsèques de la maladie (64-66).

Si, la plupart du temps, les EI sont considérés comme légers à modérés (77), certains peuvent être graves. Par exemple, une analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance entre 1998 et 2010 a dénombré 395 déclarations d'EI cardiovasculaires, dont 78% étaient graves. Parmi ces cas graves, 12% des patients sont décédés alors que 59% des 395 patients n'avaient pas d'antécédent cardiovasculaire (80).

L'apparition des EI semble être dose-dépendante, c'est pourquoi, afin de limiter la iatrogénie, l'introduction de ces médicaments doit s'effectuer de manière progressive en augmentant les doses par paliers en fonction de la tolérance du patient (77).

Section II – La mémantine

La mémantine (Ebixa®) est le seul médicament antiglutamatergique sur le marché français. Il est indiqué dans les formes modérées à sévères de la MA.

A-Rationnel et mécanisme d'action

Comme nous l'avons décrit précédemment, le glutamate peut exercer une action délétère au niveau du système nerveux central, lorsque la stimulation de ses récepteurs a lieu de manière trop prolongée : on parle d'excitotoxicité. Ainsi, l'hypothèse glutamatergique a été formulée pour expliquer l'implication de ce neurotransmetteur dans la MA, et a soutenu le développement de la mémantine. Au préalable, il est nécessaire de comprendre comment fonctionnent les récepteurs glutamatergiques.

1-Pharmacologie de la transmission glutamatergique

Le glutamate interagit avec deux types de récepteurs : des récepteurs inotropes (récepteurs AMPA : AMPAR ; et NMDA : NMDAR), et des récepteurs métabotropiques couplés à des protéines G.

Les NMDAR sont voltage-dépendants, c'est-à-dire que l'ouverture du canal ionique n'est possible que lorsque le neurone post-synaptique est dépolarisé. Ceci est médié par un influx de sodium suite à la fixation de glutamate sur le récepteur AMPA : en effet, la co-localisation de ce type de récepteur est nécessaire au fonctionnement des NMDAR. Une autre caractéristique des NMDAR est qu'à l'état de repos, c'est-à-dire lorsque la membrane est repolarisée, un ion magnésium bloque le canal, empêchant ainsi l'entrée de calcium lorsque le récepteur n'est pas activé. La fixation de glutamate sur NMDAR, qui doit être concomitante avec la dépolarisation de la membrane, permet à l'ion magnésium de quitter le canal, ce qui laisse entrer du calcium et active des signaux intracellulaires (81). Le fonctionnement de NMDAR peut être représenté par le schéma suivant :

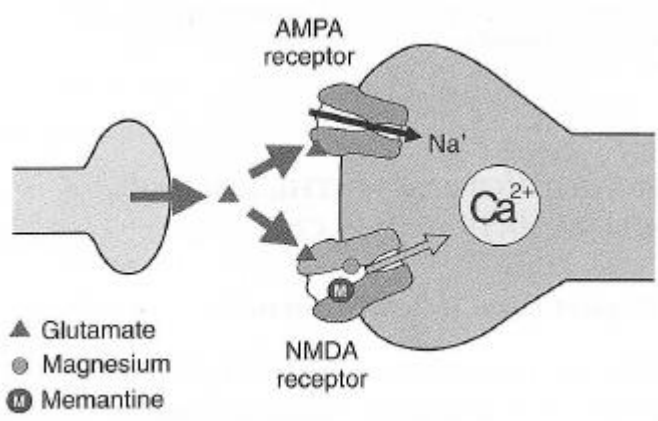

Figure 8 : Représentation de l'activation du récepteur NMDA suite à la libération présynaptique de glutamate et à la dépolarisation postsynaptique du neurone médiée par l'activation du récepteur AMPA (82).

2-L'hypothèse glutamatergique

L'implication des récepteurs NMDA dans la physiopathologie de la MA est double. Tout d'abord, une suractivation, d'intensité modérée, mais de manière continue, contribue à l'excitotoxicité et à la mort neuronale. Ensuite, l'atteinte de la plasticité synaptique, et donc l'altération des capacités d'apprentissage, est liée non seulement aux dommages neuronaux, mais aussi à cette activation pathologique continue (83). Cette hypothèse glutamatergique de la MA est soutenue par les arguments suivants :

- L'Aβ, in vitro, augmente la sensibilité des NMDAR (82) ;
- L'activation de la microglie par l'Aβ stimule la libération de TNFα, dont les conséquences sont une diminution de la recapture du glutamate synaptique, une augmentation de sa libération par les neurones pré-synaptiques, permettant ainsi d'amplifier la transmission *via* les NMDAR (83) ;
- Des dysfonctionnements de la capacité de l'ion magnésium à bloquer le canal peuvent être à l'origine d'une perméabilité du récepteur, même en présence d'une stimulation modérée par le glutamate (83) ;
- In vivo, l'excitotoxicité augmente la production d'APP au niveau de la glie (82) ;
- L'analyse post-mortem de cerveaux de patients a permis de mettre en évidence une co-localisation des neurones glutamatergiques avec la présence de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires formés par P-Tau (82).

Sachant que, de manière physiologique, les NMDAR sont impliqués dans le maintien de la plasticité synaptique et des processus d'apprentissage, il est surprenant d'imaginer que la

mémantine, qui est un antagoniste NMDAR, puisse avoir des effets bénéfiques dans cette pathologie.

3-Mécanisme d'action de la mémantine

La mémantine est un antagoniste non compétitif des NMDAR, d'affinité modérée : son site de fixation n'est pas partagé avec celui de l'agoniste, mais avec celui du magnésium, à l'intérieur du canal ionique (81). Ses propriétés en font une molécule thérapeutique de choix : elle présente une cinétique rapide de liaison, qui lui permet de rentrer rapidement dans le canal lorsque celui-ci est ouvert ; en outre, son affinité modérée fait qu'elle peut aussi en ressortir rapidement. De plus, elle est voltage-dépendante, mais moins que le magnésium, ce qui permet d'avoir une action différentielle selon que la dépolarisation est faible ou forte : c'est l'hypothèse du « signal et bruit de fond ». Lorsque la membrane est au repos (-70 mV), le magnésium et la mémantine peuvent occuper chacun le canal. Pour une stimulation physiologique, faisant intervenir la liaison du glutamate à NMDAR et la dépolarisation de la membrane, qui sont toutes deux de forte intensité, la mémantine et le magnésium quittent le canal et laissent rentrer l'influx de calcium : c'est le cas du « signal ». Au contraire, en situation pathologique, la stimulation est longue mais modérée : la membrane est peu dépolarisée. La forte voltage-dépendance du magnésium à la dépolarisation fait qu'il quitte le canal et laisse constamment rentrer le calcium : c'est le « bruit de fond ». Au contraire, du fait de sa moindre sensibilité, la mémantine reste en place. Ainsi, elle ne bloque la transmission glutamatergique qu'en situation pathologique : pour une stimulation physiologique, les NMDAR continuent de fonctionner et d'assurer leur rôle dans le maintien de la plasticité synaptique (83). Ce mécanisme d'action peut être représenté par le schéma suivant :

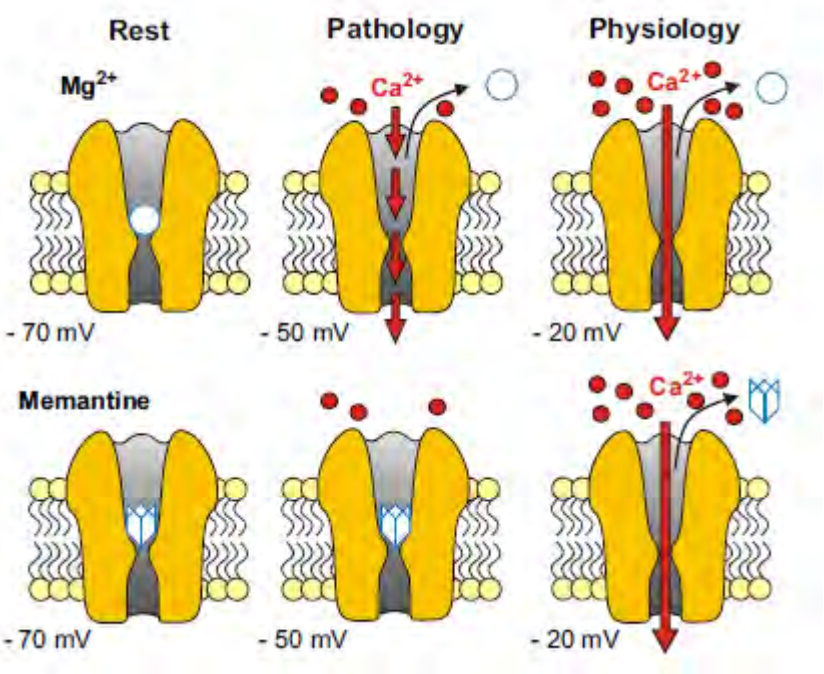

Figure 9 : Représentation du mécanisme d'action de la mémantine selon l'hypothèse du « signal et bruit de fond » (83).

Ceci explique le rôle que peut avoir la mémantine dans le maintien des fonctions cognitives, voire dans la neuroprotection.

B-Études cliniques de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer

En Europe, l'enregistrement de la mémantine s'est fait sur la base des résultats de plusieurs études cliniques, dont six d'entre elles ont été regroupées dans une méta-analyse. Cette méta-analyse a sélectionné des études d'au moins six mois, randomisées, contrôlées contre placebo, menées en double aveugle en groupes parallèles et se basant sur les mêmes critères de jugement. Les critères de jugement utilisés et les domaines évalués correspondants sont présentés dans le tableau suivant :

Domaine évalué	Tests utilisés
Cognition	ADAS-cog ou Severe Impairment Battery (SIB), échelle standard pour évaluer la cognition chez les patients dont la sévérité de la maladie est modérée à sévère.
Comportement	Inventaire neuropsychiatrique (NPI)
Capacités fonctionnelles	Échelle des activités de la vie quotidienne en 19 items pour les patients présentant une MA modérée à sévère, et 23 items pour les patients ayant une MA légère à modérée (ADCS-ADL19/23)
Statut global	CIBIC-Plus

La dose d'entretien testée était de 20mg par jour, après une période de titration.

Trois études ont inclus des patients de sévérité légère à modérée, et trois autres de sévérité modérée à sévère. Quatre études ont testé la mémantine en monothérapie, et deux autres en addition d'un anticholinestérasique.

Les résultats présentés dans la méta-analyse correspondent aux 1826 patients aux stades modérés à sévères. Ils montrent que la mémantine permet d'obtenir un bénéfice significatif par rapport au placebo dans les quatre domaines étudiés, avec, pour chaque domaine les degrés de significativité suivants :

Domaine évalué	Degré de significativité p
Cognition	$p<0.00001$
Comportement	$p=0.03$
Capacités fonctionnelles	$p<0.0007$
Statut global	$p<0.0001$

Les résultats regroupés dans la méta-analyse peuvent être représentés sur les figures suivantes :

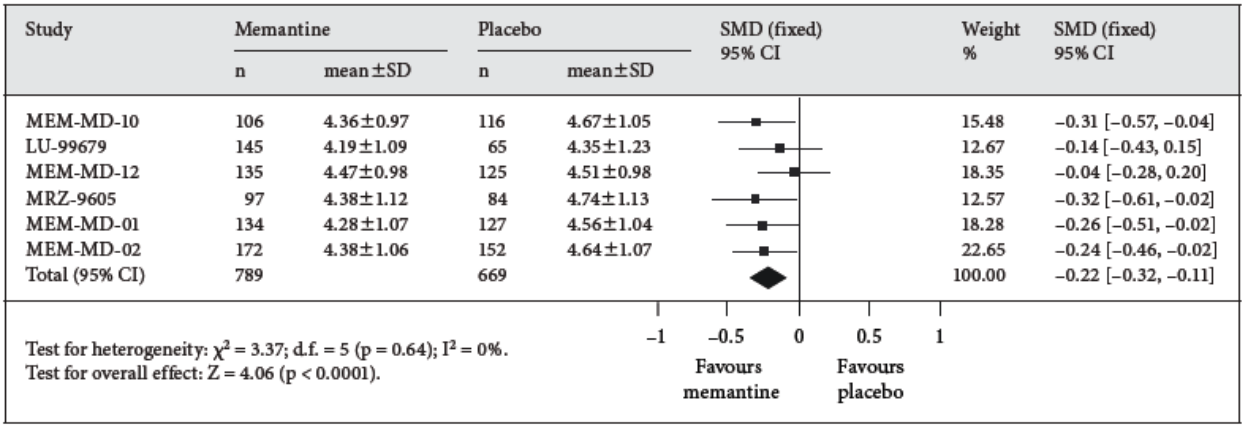

Figure 10 : Évaluation des résultats du test de la CIBIC-Plus dans les groupes traités par placebo par rapport aux groupes traités par mémantine.

Des valeurs moyennes supérieures à 4 indiquent une dégradation de l'état global du patient. SD : standard deviation ; SMD : standardized mean differences ; d.f : degrees of freedom ; CI : confidence interval (84)

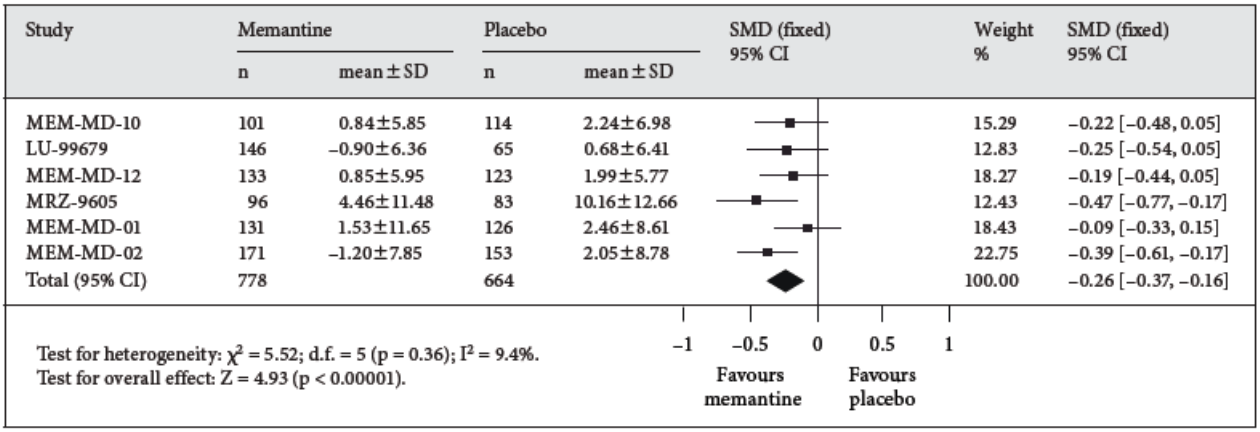

Figure 11: Évaluation des performances du placebo par rapport à la mémantine dans le domaine cognitif. Des valeurs moyennes positives indiquent une dégradation des fonctions du patient. SD : standard deviation ; SMD : standardized mean differences ; d.f : degrees of freedom ; CI : confidence interval (84)

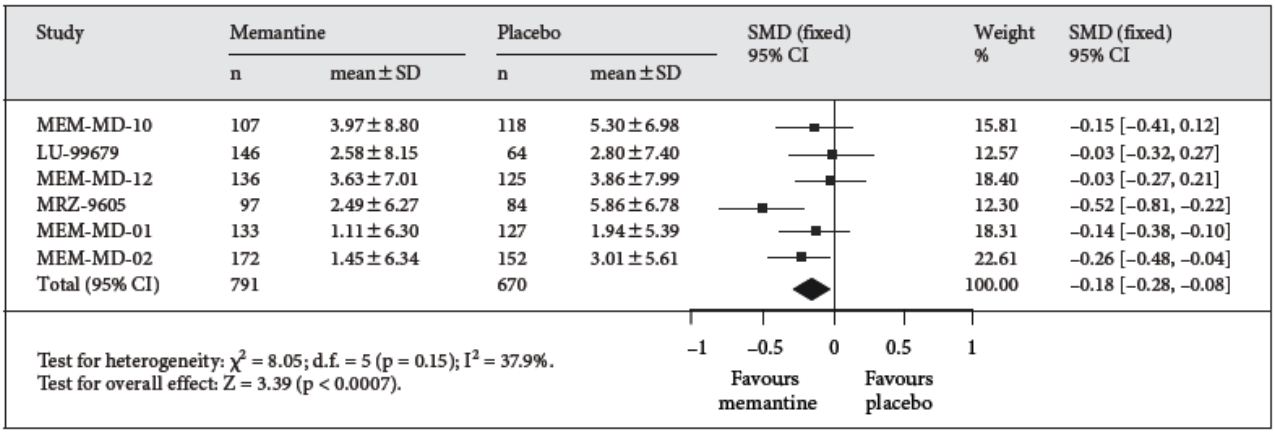

Figure 12 : Évaluation des résultats du test de l'ADCS-ADL dans les groupes traités par placebo par rapport aux groupes traités par mémantine .

Des valeurs moyennes positives indiquent une dégradation des fonctions du patient. SD : standard deviation ; SMD : standardized mean differences ; d.f : degrees of freedom ; CI : confidence interval (84)

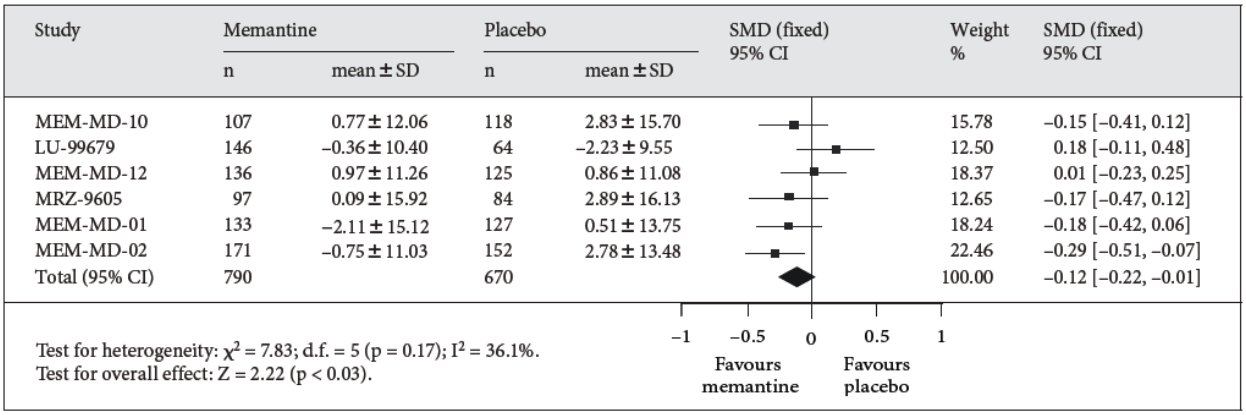

Figure 13: Évaluation des résultats du test du NPI dans les groupes traités par placebo par rapport aux groupes traités par mémantine.
Des valeurs moyennes positives indiquent une dégradation des fonctions du patient. SD : standard deviation ; SMD : standardized mean differences ; d.f : degrees of freedom ; CI : confidence interval (84)

Ainsi, la mémantine a démontré son efficacité par rapport au placebo, dans les domaines global, fonctionnel, cognitif et comportemental (84).

Huit ans après la parution de ces résultats, une méta-analyse, mise à jour avec les études les plus récentes, a réétudié l'effet de la mémantine en monothérapie en se basant sur 9 essais cliniques. Les résultats sont cohérents pour les quatre domaines cités ci-dessus, et sont complétés par de nouvelles données :

- La détérioration de l'état du patient, c'est-à-dire sa progression dans la sévérité de sa maladie, est moindre sous mémantine que sous placebo ($p<0.0001$) ;
- Les sorties d'étude pour inefficacité sont moins fréquentes sous mémantine que sous placebo ($p=0.006$) ;
- Les sorties d'étude pour effets indésirables sont aussi fréquentes sous mémantine que sous placebo ($p=0.76$) ;

Néanmoins, la taille des effets observés est faible, et la méta-analyse comporte des biais, c'est pourquoi les auteurs concluent que malgré la significativité statistique, on peut se demander si la mémantine apporte un réel bénéfice clinique (85).

C-Effets indésirables de la mémantine

La méta-analyse sur laquelle s'est basé l'enregistrement a montré que la survenue d'évènements indésirables n'était pas différente entre les groupes recevant le placebo et les groupes recevant le traitement actif, et était de l'ordre de 70%. L'exposition moyenne à la

mémantine a été de 154 jours. Les effets indésirables qui se sont avérés un peu plus fréquents sous mémantine sont regroupés dans le tableau suivant :

Effet indésirable	Fréquence dans le groupe traité par mémantine	Fréquence dans le groupe traité par placebo
Sensations de vertiges	6.3%	5.6%
Maux de tête	5.2%	3.9%
Constipation	4.6%	2.6%
Somnolence	3.4%	2.2%

Le plus souvent, les EI étaient de sévérité légère à modérée, et la majorité des évènements indésirables graves n'ont pas été liés à la mémantine.

Les EI mentionnés comme « fréquents » dans le RCP de l'Ebixa® comprennent en plus des effets sus-cités, des troubles de l'équilibre, de l'hypertension et des élévations des tests de fonction hépatique (87).

Section III – Données d'utilisation des médicaments symptomatiques de la MA

Le cadre de prescription et d'utilisation des médicaments symptomatiques de la MA est restreint par les conditions des AMM. Cependant, les données d'utilisation en vie réelle ne coïncident pas tout à fait avec ces dernières.

A-Conditions de prescription et bon usage des médicaments

L'instauration d'un traitement symptomatique de la MA est une option thérapeutique à considérer. Tous les médicaments existants sont soumis à des conditions particulières de prescription, doivent faire l'objet d'une surveillance, et sont référencés sur la liste I (64-66, 87). La primoprescription est réservée aux psychiatres, neurologues, gériatres et médecins généralistes titulaires de la capacité de gérontologie. Conformément à l'AMM, le choix entre IAChE et antiglutamate repose sur la sévérité de la maladie. On distingue les trois cas de figure suivants :

- Stade léger, soit un score au MMSE supérieur à 20 : instauration d'un IAChE

- Stade modéré, soit 10 < score MMSE < 20 : le choix est laissé au prescripteur, IAChE et antiglutamate peuvent être prescrits indifféremment. ;
- Stade sévère, soit un score au MMSE < 10 : instauration de la mémantine.

Le traitement est débuté à la posologie minimale, puis les doses sont augmentées par paliers conformément au RCP, jusqu'à atteindre la posologie d'entretien. Le tableau suivant résume les doses recommandées par molécule (88) :

Molécule	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine	Mémantine
Posologie d'entretien recommandée	5 à 10 mg par jour	6 à 12 mg par jour pour la forme gélule ; 9,5mg/24h pour la forme patch	16 mg par jour	20 mg par jour

Néanmoins, des cas de mauvaise tolérance peuvent tout de même être observés, notamment avec les IAChE pour lesquels l'apparition d'effets secondaires digestifs est un frein au traitement. Les solutions suivantes peuvent alors être proposées :

- Pour un patient souffrant d'une MA légère à modérée, un remplacement par un autre IAChE peut être envisagé ;
- Pour un patient souffrant d'une MA modérée à sévère, l'IAChE peut être remplacé par la mémantine.

Quoi qu'il en soit, la HAS ne recommande pas d'associer plusieurs traitements spécifiques : la monothérapie prévaut. Bien entendu, la prescription doit aussi prendre en compte les comorbidités et les antécédents du patient. Ainsi, pour les patients bradycardes ou sous traitement bradycardisant, un électrocardiogramme doit être effectué avant toute instauration d'un IAChE. En effet, comme cela a été évoqué précédemment, il s'agit de médicaments dont le profil d'effets indésirables comprend l'apparition de troubles du rythme, notamment de type bradycardie (1).

B-Données d'utilisation en vie réelle

Dans le cadre de sa réévaluation des traitements symptomatiques de la MA, la HAS a édité en 2011 une annexe présentant les résultats d'études d'utilisation de ces médicaments en

conditions réelles. Il s'agit d'études à partir de bases de données ou d'études post-inscriptionnelles, pour lesquelles des biais ont été mis en évidence. Par conséquent, les résultats sont à considérer avec précautions.

Parmi les patients qui relèvent de l'affection longue durée « Alzheimer et maladies apparentées », 60% d'entre eux seulement reçoivent un traitement spécifique de la MA. Le donépézil est la molécule la plus souvent prescrite et la plus vendue. Les conditions de l'AMM ne sont pas toujours respectées : 15% des prescriptions d'IAChE concernent une MA sévère, et 45% des prescriptions de mémantine concernent une MA légère. En outre, le principe de monothérapie n'est pas systématiquement mis en pratique : 15% à 20% des patients reçoivent deux traitements spécifiques de la MA, et 0,03% sont même traités par deux IAChE et par la mémantine. Les posologies d'entretien recommandées sont respectées pour le donépézil dans 96% des cas, pour la galantamine dans 82% des cas, pour la rivastigmine dans 74% des cas, et pour la mémantine dans 63% des cas (88).

Chapitre 3 – Limites des traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Même si les IAChE et la mémantine sont les seuls traitements spécifiques de la MA actuellement disponibles sur le marché, leur bénéfice clinique est discuté, comme le reflètent les arguments présentés par la HAS dans sa réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) en 2011. Cette autosaisine fait suite à la réévaluation de 2007, à l'issue de laquelle le SMR avait été déclaré important et l'ASMR mineure. Entre 2007 et 2011, de nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance, ainsi que des données épidémiologiques et en conditions réelles d'utilisation, ont été utilisées pour réévaluer l'intérêt clinique de ces traitements.

Les critères qui ont été pris en compte ont été les effets sur la cognition, mais aussi sur les troubles psycho-comportementaux, sur la qualité de vie du patient et de l'aidant, sur le retentissement de la maladie sur les activités de la vie quotidienne, sur l'entrée en institution et sur la mortalité. En outre, l'intérêt de santé publique, la place dans la stratégie thérapeutique et le profil d'effets indésirables ont aussi été pris en considération (89).

Le premier point à mentionner ici est que la taille des effets cliniques, lorsqu'ils sont observés, reste faible. La réévaluation de 2011 confirme qu'un effet est démontré sur les troubles de la cognition, mais qu'il est modeste. Sur les 70 points que compte l'ADAS-cog, les médicaments de la MA ne permettent d'obtenir une amélioration du score que de 1 à 4 points par rapport au placebo ; en ce qui concerne le MMSE, la taille de l'effet est autour de 0,3 à 1,5 points sur 30. Pour la mémantine, dont les études utilisent l'ADCS-ADL-sev, une différence de 4 à 5 points par rapport au placebo a été constatée (78). Le tableau suivant résume, molécule par molécule, les domaines étudiés et les conclusions énoncées concernant l'existence et la taille des effets cliniques observés :

	Donépézil	Galantamine	Rivastigmine	Mémantine
Cognition	Effet faible	Effet faible	Effet faible	Discutable
Activités de la vie quotidienne	Effet non quantifiable			Effet mal établi
Comportement	Effet non établi	Effet mal établi	Effet non démontré	
Amélioration globale	Effet faible			Effet marginal

De plus, aucun effet sur l'amélioration de la qualité de vie du patient ou de l'aidant n'a été démontré, et ni l'entrée en institution ni la mortalité n'ont compté parmi les critères étudiés. Les données pharmaco-épidémiologiques disponibles ne permettent pas non plus de répondre à cette question. Ainsi, les performances des médicaments de la MA sont mitigés ; étant donné les faibles tailles des effets observés, la pertinence que cela représente au niveau clinique est discutable. Cependant, des experts reconnaissent que certains patients sont particulièrement répondeurs et que leurs performances cognitives et fonctionnelles sont améliorées par le traitement. Malheureusement, on ne sait pas déterminer à l'avance ces répondeurs.

Concernant le profil de sécurité de ces médicaments, les études présentées convergent vers la conclusion que la sécurité d'utilisation des IAChE s'est détériorée entre les réévaluations de 2007 et de 2011. Ainsi, les EI cardiaques, notamment la bradycardie, sont pointés du doigt. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont aussi été décrits pour le donépézil et la galantamine. Avec la rivastigmine, l'intensité des vomissements peut être telle qu'elle a amené à des ruptures de l'œsophage. Ces cas concernaient des patients pour lesquels les paliers d'augmentation des posologies n'étaient pas respectés, et chez lesquels la titration était réalisée trop rapidement. Seule la mémantine conserve un profil de sécurité jugé bon, même si des cas de bradycardie ont été décrits. En outre, une analyse de données collectées à partir de la banque nationale de pharmacovigilance pendant trois mois en 2010 a enregistré une prévalence de 5% de notifications de cas d'effets indésirables parmi les patients Alzheimer, pendant cette période. Parmi ces cas, un tiers a été codé comme grave.
Une autre des préoccupations lors de l'utilisation de ces médicaments, est la survenue d'interactions médicamenteuses, car les patients auxquels ils s'adressent sont très souvent

polymédiqués : l'association aux psychotropes est fréquente, et des associations potentiellement iatrogènes avec des bêta-bloquants, des antipsychotiques conventionnels et des antiparkinsoniens ont été constatées dans respectivement 9,7% à 12,6%, 6% à 12,2% et 6,2% à 9,5% des cas (88).
Ainsi, les médicaments de la MA peuvent exposer les patients à un risque d'EI non négligeable.

LA HAS rappelle aussi que la prescription de ces médicaments reste empirique, et dépend des choix du patient et de son entourage, mais aussi des habitudes du clinicien. Les données fournies par les études cliniques posent le problème de la transposabilité et ne permettent pas d'apporter d'informations sur la pertinence de maintenir le traitement à long terme, chez des patients qui, dans la pratique, peuvent être traités pendant plusieurs années consécutives : non seulement les essais cliniques n'ont duré qu'un an au mieux, mais le risque de survenue d'EI augmente avec le temps de traitement, et la question de l'intérêt de continuer à traiter un patient à un stade très avancé de la maladie se pose.

Pour résumer, les médicaments symptomatiques de la MA ont certes démontré un effet contre placebo dans le domaine de la cognition, mais à court terme et dont la pertinence clinique est remise en cause ; ces médicaments exposent les patients à des risques de survenue d'EI qui peuvent être graves ; l'intérêt en terme de santé publique n'a pas été démontré, puisque les conséquences sur l'entrée en institution, sur la qualité de vie de l'aidant et sur la mortalité n'ont pas été étudiées. Cependant, la HAS reconnait que ce sont les seuls traitements pharmacologiques existants, et que certains patients y répondent de manière très satisfaisante, ce qui permet de stabiliser leur état pendant au mieux quelques mois. Devant ce rapport bénéfice/risque jugé faible, le SMR, qui était important en 2007, est déclaré faible. La HAS estime aussi que ces médicaments n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu : l'ASMR passe de IV à V (89).

Dans cette partie, nous avons montré que la MA est un enjeu de santé publique en France : des progrès considérables ont été faits pour proposer aux patients une prise en charge globale et cohérente, grâce aux plans nationaux successifs. Cependant, les options thérapeutiques qui existent à l'heure actuelle sont très limitées : l'efficacité des traitements non pharmacologiques n'a pas été démontrée, et la pertinence clinique des effets observés sous traitement symptomatique, qui ne permet pas de ralentir la progression de la maladie, est discutée. Or, les médicaments présentés jusqu'à présent ne ciblaient que les transmissions cholinergiques et glutamatergiques, alors que la première partie de cette thèse a clairement démontré que la physiopathologie de la MA est liée au peptide amyloïde et à la protéine Tau : il s'agit des nouveaux axes de recherche, qui font l'objet de la troisième partie de ce travail.

Partie 3 : Etat de la recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer en 2015

Chapitre I – Méthodologie des essais cliniques de la MA

Actuellement, seuls quatre médicaments à visée symptomatique ont obtenu l'AMM dans la maladie d'Alzheimer. La dernière en date de ces AMM remonte à 2002, année où la mémantine est devenue disponible sur le marché français. Face à une efficacité limitée de ces traitements, les recherches se tournent désormais vers des médicaments qui auraient une influence sur le cours de la pathologie. Le but, dorénavant, est de ralentir la progression ou de stabiliser la maladie. De nombreuses molécules sont en développement, mais les échecs récents de certaines d'entre elles en phases avancées dans les essais cliniques, ont posé la question de l'adéquation des méthodologies utilisées. Face à ce constat, les agences de santé ont édité des recommandations à destination des industriels pour le développement de médicaments dans la MA.

Section I – Recommandations des agences

En 2008, l'agence européenne du médicament, EMA, a émis des recommandations concernant la méthodologie à utiliser dans la conception des essais cliniques dans la MA. Trois cas de figure ont été détaillés, selon que le médicament testé présente une action symptomatique, une action sur le cours de la maladie ou une action préventive (90). En 2013, l'agence américaine du médicament, FDA, s'est prononcée sur la méthodologie des essais cliniques dans le but de démontrer l'efficacité de traitements modifiant l'évolution de la pathologie (91). De telles molécules sont communément désignées, selon la terminologie anglo-saxonne, « disease-modifiers ».

A-Méthodologie des essais cliniques évaluant un candidat médicament à visée symptomatique

Selon l'EMA, le but d'un traitement à visée symptomatique doit être d'améliorer les capacités des patients qui ont été dégradées avec la progression de la maladie, comme par exemple la cognition ou le comportement. Dès lors, les patients considérés pour rentrer dans de telles études doivent avoir été diagnostiqués à un stade déjà avancé de la maladie,

dans lequel les symptômes retentissent sur leur qualité de vie. Les patients à inclure sont des patients dont la démence est liée à la MA. Pour rappel, le diagnostic de MA ne peut être confirmé que par histopathologie, c'est pourquoi seul un diagnostic de MA probable peut être posé. Pour ce faire, en 2003, l'EMA préconisait l'utilisation des critères diagnostiques du DSM-IV ou du NINCDS-ADRDA. Or, ces derniers ont été actualisés en 2011. On peut donc supposer légitimement que désormais, les critères tels qu'actualisés sont pertinents à utiliser.

Pour démontrer une action sur les symptômes, le schéma recommandé et qui apporte le plus haut niveau de preuve est celui d'un essai randomisé contrôlé contre placebo, en double aveugle et en groupes parallèles (90). Dans un tel essai, on conclura à une efficacité de la molécule active testée si une différence statistiquement significative est mise en évidence, en sa faveur, à la fois sur les critères de jugement primaires et secondaires (92).

L'EMA conseille que les domaines cognitif et fonctionnel soient traités en tant que co-critères de jugements primaires, tandis que l'amélioration de la réponse globale soit considérée comme un objectif secondaire. Les autres critères secondaires qui revêtent de l'intérêt sont les symptômes comportementaux et neuropsychiatriques. Cependant, ces recommandations sont à considérer en fonction du stade de sévérité de la maladie, car pour des stades très avancés, la cognition ne sera pas forcément la plus pertinente à évaluer, d'autant plus qu'un effet symptomatique dans ce domaine sera très difficile à mettre en évidence chez des patients déjà altérés. Par exemple, l'EMA est disposée à considérer le domaine fonctionnel et la réponse globale comme co-critères primaires.

Les essais cliniques sont conçus pour mettre en évidence une différence basée sur des seuils statistiques. Or, pour apporter un réel bénéfice, la différence observée doit être pertinente d'un point de vue clinique. Ceci pose donc la question des seuils de significativité cliniques associés aux critères de jugement communément utilisés. Ainsi, un patient sera considéré comme répondeur s'il est amélioré sur la base du critère de jugement principal, et non détérioré sur au moins deux critères de jugement secondaires. La FDA a défini un répondeur sur la base d'une amélioration de 4 points pour le test de l'ADAS-cog (93). Quoi qu'il en soit, les seuils de significativité clinique sont à définir *a priori*, au moment de la conception de l'étude.

Pour obtenir l'AMM en tant que médicament symptomatique dans la MA, une molécule doit démontrer son efficacité dans au moins deux essais cliniques, et dont la durée est de six

mois au moins (92). En outre, pour évaluer la sécurité du médicament, un suivi ou une extension de 6 à 12 mois supplémentaires est demandé. L'extension permet également de faire profiter du médicament plus longtemps aux patients qui étaient répondeurs pendant la durée de suivi (90).

B-Méthodologie des essais cliniques évaluant un candidat médicament agissant sur le cours de la maladie

La conception d'un essai clinique évaluant un candidat médicament agissant sur l'évolution de la maladie s'insère dans une optique complètement différente de celle de la réalisation d'une étude d'un médicament symptomatique. En effet, ce qui est maintenant communément admis est qu'un effet sur le cours de la maladie peut être espéré lorsque les malades sont pris en charge aux stades les plus précoces. Au contraire, les stades plus avancés semblent peu accessibles à ce type de médicament (92).

Ainsi, la FDA et l'EMA ont défini un médicament agissant sur le cours de la maladie comme étant un médicament capable de retarder les processus qui entrent dans la pathogenèse, et d'avoir un effet clinique sur les symptômes de la démence (92). La difficulté majeure posée ici est l'absence, à l'heure actuelle, de consensus quant au biomarqueur à utiliser pour démontrer un effet sur le cours de la maladie.

1) Définition de la population de sujets à inclure

a- Recommandations des agences

Dans le cas d'essais cliniques s'adressant à des patients aux stades prodromaux, voire précliniques de la MA, les critères tels que définis par le DSM-IV et le NINCS-ADRDA ne s'appliquent plus, puisqu'ils se concentrent sur le diagnostic de démence liée à la MA. Ainsi, pour cerner les stades plus précoces, il est nécessaire de prendre en compte des critères spécifiques. Les industriels peuvent ainsi s'appuyer sur la définition du MCI par le National Institute on Aging. En plus de spécifier des critères cliniques, ces méthodes y associent l'utilisation de biomarqueurs. Ceci est particulièrement utile pour la détection des patients aux stades précliniques, puisqu'alors aucun symptôme n'est décelable mais les anomalies biochimiques commencent déjà à s'accumuler (91).

L'utilisation des biomarqueurs dans la sélection des patients à inclure permet d'enrichir les échantillons en patients qui présentent effectivement les caractéristiques biochimiques de la maladie, et qui sont *a priori* à risque de progresser vers une démence de type Alzheimer. Le

premier point s'est révélé crucial pour certains essais cliniques évaluant des médicaments ciblant le peptide amyloïde : de nombreux patients avaient été inclus alors qu'ils ne présentaient pas l'anomalie biochimique correspondante. Ceci a été l'une des raisons évoquées pour expliquer l'échec des études (94). En ce qui concerne le second point, tous les patients diagnostiqués au stade MCI ne développeront pas de démence. Choisir des patients diagnostiqués MCI sur des critères cliniques et auxquels est associée la positivité d'un biomarqueur, permet de constituer une population plus à risque, et donc de démontrer un bénéfice avec l'utilisation du candidat médicament (92).

b- Utilisation des biomarqueurs dans le diagnostic des stades précliniques

Deux ensembles de critères diagnostiques ont été édités pour décrire les stades précliniques de la MA : ceux du National Institute on Aging (NIA), présentés dans la partie I, et ceux de Dubois et al., qui sont les critères IWG (International Working Group) (95).

Les critères du NIA sont fondés sur l'hypothèse que l'accumulation du peptide amyloïde est l'évènement le plus précoce, qui survient sans que les symptômes n'apparaissent. En effet, les symptômes sont plus corrélés aux marqueurs de la neurodégénérescence, qui deviennent positifs dans un second temps. Ainsi, le NIA définit trois stades précliniques :

- L'amyloïdopathie asymptomatique, pendant laquelle seuls les marqueurs amyloïdes sont décelables. Ceux-ci sont une augmentation de la rétention des traceurs à l'imagerie, réalisée par tomoscintigraphie par émission de positons (PET), et/ou des taux faibles d'Aβ42 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).
- Au cours du deuxième stade, des marqueurs de dysfonction neuronale ou de neurodégénérescence précoce s'ajoutent à la positivité amyloïde. Les marqueurs de neurodégénérescence reconnus sont des taux élevés de protéine Tau ou P-Tau dans le LCR, la détection d'un hypométabolisme typique de la MA sur le PET-FDG, un amincissement cortical ou une perte de substance grise dont la distribution anatomique est typique de la MA, et/ou une atrophie de l'hippocampe décelée par IRM.
- Le troisième stade préclinique est considéré par la positivité des deux types de marqueurs, comme pour le deuxième stade, mais auxquels sont associés des troubles cognitifs dits « subtils » (10).

Les critères IWG semblent plus simples que ceux décrits ci-dessus. Ils distinguent deux situations : les patients seront dits « pré-symptomatiques », ou « asymptomatiques à risque » selon qu'il s'agit respectivement du stade prodromal de la forme héréditaire ou de la forme sporadique de la MA.

- Pré-symptomatique : il y a absence de signes cliniques de la MA, mais on retrouve une mutation autosomale dominante sur l'un des gènes PSEN1, PSEN2 ou APP ;
- Asymptomatique à risque : il y a absence de signes cliniques de la MA, mais on retrouve une diminution du taux d'Aβ42 associée à une augmentation du taux de Tau ou de P-Tau dans le LCR, ou alors une augmentation de la rétention du traceur sur le PET-amyloïde (95).

c-Limitations des recommandations et des moyens existants

Même si des biomarqueurs diagnostiques ont été décrits et sont reconnus par les agences, la difficulté est qu'il n'existe pas de seuil attestant formellement de la positivité ou de la négativité d'un marqueur. Il existe donc une hétérogénéité entre les centres et entre les pays, ce qui complique la définition et le recrutement d'une population homogène (10). La poursuite de la recherche sur les biomarqueurs est donc nécessaire.

En outre, les définitions des patients à inclure dans les essais cliniques aux stades MCI ou précliniques présentent des limitations. Le problème posé par l'inclusion de patients au stade MCI est que même si des critères diagnostiques visant à homogénéiser cette population existent (voir partie I), le diagnostic du MCI est laissé au jugement d'un praticien expérimenté, comme le précisent les critères du NIA (10). Par conséquent, il y a encore une fois une hétérogénéité dans le diagnostic posé. En outre, des données émergeant des centres financés par le NIH ont permis de montrer que plus de 92% des patients qui avaient été diagnostiqués à une stade léger ou très léger de la MA remplissaient aussi les critères du MCI, tels que décrits par le NIA. Il existe donc un recoupement évident qui risque de conduire à inclure dans les essais cliniques des patients à des stades de la maladie différents (96). Enfin, comme cela a été mentionné, tous les patients aux stades précliniques et MCI ne développeront pas systématiquement de démence clinique. Il est suggéré d'établir un « taux de risque » de progression pour les patients aux stades précoces, et de décider du seuil à appliquer pour leur inclusion dans les essais cliniques (96).

2) Démonstration de l'effet sur le cours de la maladie

La FDA et l'EMA se sont exprimées de manière claire quant aux conditions pour démontrer un effet sur le cours de la maladie, en ce qui concerne par exemple les critères de jugement à privilégier. Certains schémas d'études peuvent aussi contribuer à montrer un tel effet.

a-Approches réglementaires

Pour la FDA et l'EMA, un médicament peut prétendre à un effet sur le cours naturel de la maladie s'il est démontré comme ralentissant les mécanismes physiopathologiques tout en améliorant les signes cliniques.

L'EMA précise que la démonstration peut être réalisée en deux temps : après avoir prouvé que sa molécule a bien un effet sur les symptômes de la maladie, l'industriel pourra ensuite étudier l'action de son candidat sur la pathogenèse, à travers un programme d'étude de biomarqueurs (90). Une approche en deux temps est aussi possible pour la FDA. Si un industriel choisit d'utiliser un biomarqueur comme critère de jugement principal, et montre une action de son candidat médicament sur la dynamique du marqueur, alors l'AMM pourra être octroyée par la procédure accélérée. Cependant, l'octroi de l'AMM est soumis à la condition que l'industriel s'engage à mener des études post-marketing pour étudier l'effet du médicament sur les signes cliniques. Si les résultats sont positifs, l'AMM est maintenue (91).

La FDA expose une deuxième manière de mettre en évidence une action sur le cours de la maladie : en démontrant un bénéfice clinique persistant. Si un industriel met en évidence un bénéfice sur la fonction cognitive par des mesures ponctuelles et isolées dans un essai pivot, alors la procédure accélérée peut être mise en place. Cependant, en post-marketing, il devra obligatoirement apporter la preuve que son médicament permet d'obtenir un bénéfice clinique à long terme sur la cognition et d'affecter positivement le cours de la maladie, sans quoi l'AMM ne pourrait être maintenue. Le rationnel est que chez les patients aux stades très précoces, le temps nécessaire à la mise en évidence d'une amélioration cognitive à long terme risquerait de ne pas être compatible avec la durée d'un essai clinique (91).

Cependant, ce concept sous-entend qu'une amélioration cognitive serait prédictive d'une amélioration clinique significative, au sens large. Il n'existe pas de consensus à l'heure

actuelle concernant ce point : certains auteurs le remettent en question (96), tandis que d'autres le soutiennent (94).

b-Critères de jugement

Comme cela a été exposé, pour avoir un effet clinique intéressant, un médicament doit agir à la fois sur la cognition et sur un autre domaine. La FDA propose donc que le domaine fonctionnel soit étudié, afin de confirmer le bénéfice clinique qui serait apporté par un effet favorable sur la cognition. Contrairement aux stades de la démence, peu de critères de jugement sont validés pour étudier les stades précoces de la maladie. Ainsi, les industriels sont orientés vers l'utilisation du test Clinical Dementia Rating (CDR), plus particulièrement la CDR-somme des box (CDR-sum of boxes : CDR-SB) (91). Ce test est présenté plus précisément dans la section II. L'intérêt de ce score composite est discuté pour l'évaluation d'un effet sur le cours de la maladie chez les patients au stade MCI. Dans cette catégorie de malades, le bénéfice portera principalement sur l'amélioration cognitive. Il est donc suggéré de décomposer la CDR au moment de l'analyse pour montrer qu'il existe bel et bien un effet sur ce domaine. Ceci permettrait de confirmer que l'amélioration des scores au cours de l'étude n'est pas liée majoritairement ou uniquement à une amélioration des capacités fonctionnelles, ou d'une amélioration sur les deux domaines respectivement mais avec une faible taille d'effet, sans avoir de significativité au niveau de la cognition. Une autre crainte soulevée par la prise de position de la FDA en faveur de l'utilisation de la CDR-SB est que ce critère soit utilisé systématiquement pour satisfaire à la règlementation. Ceci présenterait deux inconvénients :

- Les effets que pourrait avoir le médicament sur des domaines non couverts par la CDR-SB risqueraient de ne pas être suffisamment étudiés alors que ces propriétés pourraient être intéressantes ;
- L'utilisation systématique de la CDR-SB simplifierait certes les questionnements quant au critère de jugement à choisir, mais pourrait diminuer les efforts de recherche pour mettre au point de nouveaux outils d'évaluation des propriétés des candidats médicaments. Or, cette recherche est nécessaire puisque les tests utilisés ne sont pas toujours optimaux et présentent des limitations.

Au-delà de ces craintes apparaît la problématique de l'interprétation d'une étude pour laquelle les résultats de la CDR-SB, utilisée comme critère de jugement principal, et les résultats des tests cognitifs ou fonctionnels utilisés comme critères de jugement secondaires seraient discordants (96).

La FDA reconnaît que l'évaluation d'autres domaines que celui de la cognition peut être délicate puisqu'aux stades très précoces, seules des altérations cognitives subtiles sont constatées. Ainsi, une deuxième possibilité est de démontrer que le candidat médicament retarde la dégradation de la fonction cognitive via des mesures répétées de la cognition (91). Enfin, un troisième critère de jugement peut être l'apparition de la démence, et dans ce cas, une analyse de survie est mise en place (91). Une analyse de survie peut aussi être utilisée pour caractériser le temps jusqu'à l'apparition d'un évènement d'intérêt cliniquement significatif, que l'industriel devra justifier (90).

c-Schémas d'étude

Certains schémas peuvent être considérés pour l'étude de l'effet sur le cours de la maladie : le schéma de début d'étude randomisé (randomized start design) et le schéma de retrait randomisé (randomized withdrawal design).

Dans le schéma de « début randomisé », la randomisation partage les patients entre deux groupes de traitement : un bras recevant le médicament à l'essai, et un bras recevant le placebo. Après une période suffisamment longue pour pouvoir mettre en évidence une différence entre les performances des deux groupes, les patients qui étaient sous placebo reçoivent la molécule active. Au bout d'un certain temps, les performances du groupe « traitement actif pendant la première partie + traitement actif pendant la seconde partie » sont comparées à celles du groupe « placebo pendant la première partie + traitement actif pendant la seconde partie ». Deux cas de figure se présentent :

- les patients qui ont reçu initialement le placebo arrivent à « rattraper » les patients qui ont reçu le candidat médicament tout au long de l'étude : le médicament démontre un effet symptomatique ;

- les patients qui ont reçu initialement le placebo n'arrivent pas à « rattraper » les patients qui ont reçu le candidat médicament tout au long de l'étude : le médicament a un effet sur le cours de la maladie.

Dans le schéma de « retrait randomisé », les patients sont d'abord randomisés dans deux bras : un bras placebo, et un bras traitement actif. Lors de la première période, qui doit être suffisamment longue pour qu'apparaisse une différence entre les deux groupes, les patients sont évalués en double aveugle. Ensuite, les patients qui recevaient le traitement actif vont soit tous recevoir le placebo, soit être randomisés pour recevoir du placebo ou du traitement actif en deuxième période. Cette deuxième randomisation permet de maintenir l'aveugle auprès des patients et des investigateurs. Les groupes qui sont comparés en fin de deuxième partie sont donc le groupe ayant reçu le traitement actif puis le placebo, au groupe ayant reçu le placebo pendant toute l'étude. Deux cas de figure se présentent :

- les performances des patients ayant initialement reçu le traitement actif régressent, par rapport à la fin de la première période, ou sont comparables en deuxième période à celles des patients restés sous placebo : le médicament a un effet symptomatique ;
- les performances des patients ayant initialement reçu le traitement actif sont maintenues par rapport au groupe resté sous placebo : le traitement a un effet sur le cours de la maladie.

Ces deux schémas sont reconnus au niveau réglementaire (97) et cités par l'EMA et la FDA pour la démonstration de l'effet sur le cours de la maladie (90, 91). Cependant, d'un point de vue éthique, il apparaît préférable d'utiliser le schéma de « début randomisé », dans lequel plus de patients peuvent bénéficier d'un potentiel traitement actif.

C-Méthodologie des essais cliniques de prévention

L'objectif des essais cliniques de prévention est de diminuer l'incidence de la MA. Ainsi, l'EMA propose de cibler le contrôle des facteurs de risque de la maladie et de promouvoir une bonne hygiène de vie chez les patients non déments. Ceci est valable tant pour les personnes qui auraient des facteurs de risque contrôlables, tels que l'hypercholestérolémie,

que pour celles dont les facteurs de risque ne seraient pas contrôlables, comme le portage de l'allèle de l'ApoE4. Les critères de jugement cités par l'EMA sont basés sur la cognition, et comprennent le temps jusqu'à l'apparition d'une démence, la variation des performances cognitives ou bien le temps jusqu'à la détérioration des fonctions cognitives (90). Etant donné que les essais cliniques de prévention concernent les patients aux stades pré-symptomatiques de la maladie, on peut parler de traitement de la maladie aux stades précoces, c'est-à-dire précliniques. Dans ce cadre, encore une fois le problème est que les domaines de la cognition et des capacités fonctionnelles ne sont pas systématiquement altérés, ce qui pose la difficulté du choix de critère de jugement. Un critère de substitution de la fonction cognitive ou de la progression de la maladie pourrait répondre à cette problématique. Il n'en existe pas à l'heure actuelle. Cependant, d'un point de vue réglementaire, un tel critère peut être accepté s'il est capable de prédire de « manière raisonnable » un bénéfice clinique. En Europe, plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours. Les critères de jugement utilisés sont par exemple des critères composites, comprenant des mesures de la mémoire épisodique, des fonctions d'exécution et du MMSE ; l'évaluation de biomarqueurs ; le risque de déclin cognitif ; le risque de démence. Outre l'évaluation d'un effet préventif, certains incluent des programmes de recherche sur les biomarqueurs, à l'heure où aucun consensus n'a vu le jour concernant leur utilisation dans les essais cliniques (94).

Section II – Les critères de jugement dans les essais cliniques

Les critères de jugement peuvent être classés en différentes catégories, selon le domaine qu'ils permettent d'évaluer. Ainsi, tout au long de ce travail, trois aspects ont été plus particulièrement évoqués : l'évaluation de la cognition, l'évaluation globale et l'évaluation fonctionnelle. Des tests neuropsychologiques validés et reconnus sont à la disposition des industriels pour leur utilisation dans les essais cliniques.

A- Évaluation de la cognition

1) MMSE

Le test MMSE trouve son utilité dans l'évaluation de la sévérité de la maladie. Ainsi, bien que peu utilisé en tant que critère de jugement, il est répandu pour la sélection des patients et apparaît dans les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Le MMSE comporte 11 questions ou actions simples à réaliser qui permettent de statuer en quelques minutes sur l'état cognitif du patient, à savoir ses capacités langagière, d'orientation, de mémoire et d'attention. Cependant, le MMSE présente une sensibilité limitée dans l'évaluation des capacités des patients peu altérés, et à l'inverse, très altérés. En effet, certains items sont jugés trop simples pour les patients aux stades débutants (98).

2) L'ADAS-cog

L'ADAS a été mis au point dans les années 1980 pour pallier au manque d'outil dédié à la détermination de l'efficacité des médicaments anti-Alzheimer. Cette échelle comprend des sections qui évaluent les fonctions non cognitives, qui ne seront pas décrites ici, et une section spécifique de l'évaluation de la cognition : l'ADAS-cog. Ce test a été très largement utilisé dans les essais cliniques, puisqu'entre sa création et 2010, pas moins de 127 études utilisant l'ADAS-cog ont été recensées.

L'utilisation de cet instrument permet d'étudier six sous-types au sein de la cognition : la mémoire, le langage, l'orientation (temporelle et spatiale), la construction, la planification et la réalisation de tâches simples. Ces catégories sont déclinées en 11 items :

- Rappel de mots,
- Nommer des objets et les doigts,
- Réponse aux commandes,
- Praxies constructives,
- Praxies idéatoires,
- Orientation,
- Reconnaissance de mots,
- Capacité de se rappeler les instructions des tests,
- Qualité du langage oral,
- Capacité à trouver les mots,

- Compréhension.

L'addition des scores de chaque item permet d'obtenir une note totale comprise entre 0 et 70, où des scores plus faibles indiquent une meilleure performance cognitive (99).

a- Rappel de mots

Dans cet item, l'évaluateur dispose d'un jeu de 10 cartes blanches sur lesquelles sont imprimés des mots. Dans un premier temps, l'évaluateur fait défiler les cartes et demande au patient de lire les mots à voix haute, au fur et à mesure qu'il les lui présente. Chaque carte n'est montrée qu'une fois. Ensuite, le patient doit énumérer autant de mots qu'il lui est possible de se rappeler. Cette procédure est répétée deux autres fois, avec la même liste. Le score de cet item est la moyenne du nombre de mots, sur les trois essais, dont le patient n'a pas réussi à se rappeler (99).

b- Nommer des objets et ses doigts

L'évaluateur montre un par un 12 objets réels (il existe aussi une version avec les images des objets), qui sont dits à « haute », « moyenne » et « faible » fréquence selon que l'objet est rencontré souvent ou non au quotidien. Le patient doit nommer les objets, avec ou sans l'aide d'indices dispensés par l'évaluateur. Dans un deuxième temps, il doit aussi nommer les doigts de la main avec laquelle il a l'habitude d'écrire. Pour obtenir le score à cet item, le nombre de mots non désignés est additionné (99).

c- Réponse aux commandes

L'évaluateur demande au patient de réaliser cinq actions, comme par exemple fermer le poing, montrer le plafond puis le sol. Le score correspond au nombre de commandes correctes et incorrectes réalisées (99).

d- Praxies constructives

Pour cet item, l'évaluateur dispose de feuilles sur lesquelles sont imprimées des formes, que le patient doit reproduire : il s'agit d'un cercle, de deux rectangles imbriqués, d'un losange et d'un cube. Le patient a le droit à deux essais pour chaque forme. Le score correspond au nombre de formes incorrectes (99).

e- Praxies idéatoires

Ce test permet d'évaluer dans quelle mesure le patient est capable de réaliser un enchaînement complexe d'actions qui lui sont familières. Traditionnellement, l'évaluateur demande au patient de plier une feuille de papier de manière à ce qu'elle rentre dans l'enveloppe qui lui est confiée, de mettre la feuille dans l'enveloppe, de fermer l'enveloppe, de s'adresser le courrier, et de montrer où le timbre devrait être apposé. L'évaluateur ne peut rappeler qu'une seule fois l'action à effectuer pour chaque étape de la réalisation. Si le patient échoue à effectuer l'action qui lui est rappelée indépendamment du reste de la séquence, ceci traduit une difficulté dans la réalisation des tâches mais pas dans le rappel de l'instruction. Le score correspond au nombre d'actions qui ne sont pas correctement réalisées (99).

f- Orientation

Lors de ce test, l'évaluateur demande au patient de rappeler son nom, puis le jour de la semaine, la date complète avec le mois et l'année, la saison, l'heure et le lieu. Le score correspond au nombre de réponses incorrectes (99).

g- Reconnaissance de mots

Ce test débute de manière identique au test de rappel de mots : 12 cartes sont montrées au patient pour mémorisation des mots. Dans un second temps, l'évaluateur fait défiler 24 cartes : 12 d'entre elles correspondent aux mots qui ont été montrés au patient, les 12 autres sont inconnues. Le patient doit déterminer s'il a appris le mot qui lui est présenté (99).

h- Capacité à se rappeler des instructions

La capacité du patient à se rappeler des instructions est évaluée lors du test de reconnaissance de mots. Lors de la présentation des deux premières cartes, l'évaluateur demande « vous ai-je déjà montré ce mot avant, ou bien s'agit-il d'un nouveau mot ?». Pour la troisième carte, il demande simplement « Et celui-ci ? ». Le rappel de l'instruction est correct si le patient répond « oui » ou « non », incorrect s'il ne répond pas. Cette question est répétée pour l'ensemble des cartes. L'évaluateur note le nombre de fois où le patient ne se rappelle pas de la consigne (99).

i- Qualité du langage oral, difficulté à trouver ses mots et compréhension

Cette partie du test évalue de manière globale la capacité de compréhension du patient, mais aussi sa capacité à s'exprimer de manière claire, à se faire comprendre, à trouver ses mots. L'évaluateur doit se baser sur l'échange avec le patient tout au long du test (99).

j- Limites de l'ADAS-cog

L'ADAS-cog a été développée dans les années 1980, au moment où l'attention était focalisée sur les stades déjà cliniques de la démence. Entre temps, les recherches sur la maladie ont permis de mettre en évidence l'existence du stade MCI et des stades pré-cliniques. Le test, lui, n'a pas évolué. Ainsi, il reste tout à fait adapté aux essais cliniques pour les stades de démence légère à modérée, mais présente des limitations importantes à la fois pour les patients aux stades précoces et aux stades avancés (90). En effet, le test n'est pas assez détaillé pour décrire les deux extrêmes : on parle d'effet « plancher » et d'effet « plafond ». Dès lors, l'application de ce test, seul, ne suffit pas pour étudier ces types de populations. Des travaux sont en cours pour développer de nouveaux outils, mais leur validation et leur reconnaissance au sein de la communauté et des agences de santé prendront du temps (100).

3) Autres échelles

Afin de mieux discriminer les stades « extrêmes », des échelles spécifiques ont vu le jour dans les essais cliniques symptomatiques. Pour les stades précoces, il existe la batterie de tests neuropsychologiques (Neuropsychological Test Battery : NTB), qui évalue le domaine cognitif des patients légers. En miroir, la batterie d'altération sévère (Severe Impairment Battery : SIB) est spécifique des stades avancés (98).

4) Les batteries informatisées

De plus en plus souvent, les essais cliniques font intervenir des tests qui sont administrés aux patients via une interface électronique (ordinateur, tablette): ces échelles sont appelées « batteries informatisées ». Il en existe plusieurs actuellement, applicables à l'évaluation des performances cognitives chez les sujets âgés ou présentant des troubles de la cognition. Ce format présente plusieurs intérêts par rapport aux versions papier traditionnelles, qui requièrent l'administration du test par un évaluateur formé :

- les informations et consignes sont toujours présentées de la même façon, ce qui permet une meilleure standardisation entre les centres et entre les pays ;
- les réponses sont enregistrées de manière automatique, diminuant le risque d'erreur de report ;
- l'interprétation des tests est informatisée et limite donc les erreurs de jugement, donc la variabilité inter- et intra-individuelle ;
- l'attention et la vitesse de réalisation des tâches peuvent être mesurées de manière bien plus précise ;
- ces échelles présentent en général de bonnes performances métriques.

L'argument principal allégué contre ces batteries informatisées est la difficulté que peuvent avoir les sujets âgés à utiliser un système informatique, auquel ils ne sont pas forcément habitués et qui ne leur est pas toujours bien adapté. Prenant ceci en compte, les batteries informatisées doivent être développées de manière à ce que les informations soient suffisamment lisibles et que l'interface soit conviviale et facile à comprendre. De plus, le déroulement du test doit prévoir un temps de familiarisation pendant lequel un évaluateur, neuropsychologue ou non, explique au patient le fonctionnement du système.

Si l'intérêt des batteries informatisées est certain pour l'évaluation des performances cognitives, ces échelles auraient besoin d'être comparées à leurs équivalents en version papier afin de conclure à leur utilité (101).

B- Évaluation des capacités fonctionnelles

Il existe une quinzaine d'échelles qui évaluent les capacités fonctionnelles des patients à travers leurs performances dans la réalisation des tâches quotidiennes. Les plus utilisées sont les variantes du test des activités de la vie quotidienne (Activity of Daily Living : ADL).

1) ADL et dérivés

L'ADL évalue des activités dites « physiques » : faire sa toilette, se mouvoir, s'habiller et se laver. L'échelle instrumentale IADL est plus détaillée, et concerne les activités suivantes : faire des courses, cuisiner, faire le ménage, gérer les finances, utiliser les transports,

conduire, téléphoner (90). Comme pour le MMSE et l'ADAS-cog, l'IADL souffre de limitations métriques pour certaines populations de patients (98).

L'administration et l'interprétation de l'ADL et de l'IADL ne sont pas assez standardisées pour leur utilisation dans les essais cliniques, qui requièrent une homogénéisation des méthodes et des tests pour pouvoir effectuer des comparaisons. Pour pallier ceci, une version spécifique aux études sur la maladie d'Alzheimer a vu le jour : l'ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-ADL). Il s'agit d'un test qui est administré à un proche ou à l'aidant du patient. Les différents items sont évalués sur la base des performances des quatre semaines passées. L'aidant doit préciser si, pour chaque tâche, le patient a été complètement indépendant, a eu besoin de supervision, c'est-à-dire d'instructions ou de rappels, ou a eu besoin d'aide physique. Le test est noté sur 78 points, où de meilleures performances correspondent à des scores plus élevés (102). Deux versions sont disponibles : une version de 19 items, plus adaptée aux stades avancés puisqu'elle couvre des activités basiques, et une version plus longue, de 23 items, qui comprend des tâches plus complexes et qui est donc pertinente pour les stades légers à modérés (98).

2) Autres échelles

Il est intéressant de noter qu'il existe des échelles d'évaluation des activités de la vie quotidienne applicables au stade MCI : il s'agit du Bayer-ADL (B-ADL), qui est intéressante pour mesurer les effets des traitements et la progression vers la démence, et l'ADL-prevention instrument, utilisable pour les études de prévention de la démence (98).

C-Evaluation globale

Les agences de santé ont attiré l'attention sur l'utilisation de la CDR comme critère de jugement principal pour les essais aux stades précoces. Il s'agit de l'une des échelles qui permettent une évaluation globale du patient.

1) CDR

La CDR est une échelle validée, reconnue, et qui bénéficie d'un historique d'une vingtaine d'années dans les essais cliniques. Elle permet une évaluation globale des performances des patients, puisqu'elle comprend des items centrés sur la cognition – la mémoire, l'orientation

et la capacité de jugement et de résolution de problèmes – et sur les capacités fonctionnelles – les activités en communauté, dont le travail, les activités et passe-temps au domicile, et activités quotidiennes. Les questions sont d'abord posées à l'aidant, puis au patient. La CDR est dite sommée pour les différents domaines (CDR-sum of boxes : CDR-SB) lorsque les scores obtenus à chacun des six domaines sont agrégés. C'est l'utilisation de ce score total qui est recommandé par les autorités de santé. En effet, la division du test en ses différentes sous-parties est mal corrélée au résultat global. Une étude a évalué les propriétés de la CDR-SB afin de déterminer son utilité en tant que critère de jugement principal dans les essais cliniques menés chez les sujets aux stades précoces et prodromaux de la maladie. Tout d'abord, les propriétés métriques ont été confirmées par une bonne corrélation des variations de scores obtenus pour les parties cognitives et fonctionnelles, respectivement avec le MMSE et l'ADAS-cog, ou bien avec l'échelle fonctionnelle FAQ (Functional Activities Questionnaire). En outre, ceci est valable aussi bien pour les stades de démence légère et modérée que pour les stades prodromaux. L'utilisation de ce test est donc pertinente pour le suivi des patients diagnostiqués à un stade précoce, et évoluant vers une démence clinique. De plus, la CDR-SB montre une meilleure réponse au changement au cours du temps (évalué sur 2 ans), que les autres échelles utilisées dans cette étude. Par conséquent, ceci suggère qu'à taille d'effet à démontrer égale, le nombre de patients à inclure est inférieur pour un essai utilisant la CDR-SB que l'ADAS-cog. Tous ces arguments soutiennent donc l'utilisation de la CDR-SB comme un outil d'intérêt dans l'évaluation de la variation de la fonction globale des patients aux stades précoces de la maladie (103).

2) CIBIC-Plus

L'évaluation des changements cliniques intervenus tout au long de l'étude est réalisée par l'investigateur, à l'aide d'entretiens avec le patient et avec l'aidant. Les informations recueillies doivent lui permettre de déterminer le degré de variation de l'état global du patient, c'est-à-dire à la fois au niveau cognitif, fonctionnel et comportemental.

La CIBIC-Plus est une échelle de Likert à 7 points, où la valeur centrale 4 correspond à « aucun changement », et qui varie de 1 pour « patient très amélioré » à 7 pour « patient très détérioré » (98).

D- Evaluation d'autres domaines

Outre les domaines présentés ci-dessus, qui font partie des incontournables, d'autres aspects cliniques peuvent être évalués : le comportement et les troubles psycho-comportementaux, la qualité de vie du patient, la qualité de vie de l'aidant, la communication et les capacités d'interaction (98). Pour chacun des domaines d'intérêt, les industriels disposent de tests adaptés à la maladie d'Alzheimer utilisables en recherche clinique.

Chapitre 2 – Les nouvelles cibles thérapeutiques dans les essais cliniques

Ces dernières années, les avancées dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer ont amené les chercheurs à se pencher sur des cibles thérapeutiques intervenant dans des stades plus précoces de la physiopathologie, c'est-à-dire avant que la démence clinique ne s'installe. La recherche de candidats agissant sur le cours de la maladie est en plein essor. En accord avec les connaissances actuelles, de nombreuses voies de travail reposent sur le développement de molécules qui agissent au niveau des deux agents principaux impliqués dans la pathologie : le peptide amyloïde et la protéine Tau. Malgré des résultats d'essais cliniques décevants ces dernières années, les industriels continuent à se mobiliser dans cette formidable course au médicament anti-Alzheimer.

Section I – Les anti-amyloïdes

Les recherches qui ont été menées sur la cascade amyloïde ont permis de déterminer la chronologie de la formation des plaques. Ces éléments se sont révélés essentiels, puisque le développement des candidats médicaments d'aujourd'hui se base sur l'ensemble des connaissances accumulées. Ainsi, les stratégies testées pour agir contre la voie amyloïde se calquent sur les étapes de la formation des plaques :

- En amont, agir sur la voie de synthèse pour diminuer la quantité d'Aβ relargués ;
- Empêcher l'agrégation des formes solubles en plaques insolubles ;
- Favoriser l'élimination des fibrilles et des formes solubles.

A- Agir sur la voie de synthèse

Comme cela a été décrit dans la première partie, différents complexes enzymatiques interviennent dans la synthèse du peptide amyloïde. Selon le composé produit par le clivage de l'APP par l'une ou de l'autre de ces enzymes, la stratégie consistera à augmenter l'activité ou au contraire à inhiber l'enzyme en cause.

1) Inhiber la β-sécrétase

La β-sécrétase, aussi appelée BACE-1 (Beta-site Amyloid precursor protein Cleavage Enzyme 1) contribue, de par son site de clivage, à libérer des peptides Aβ. L'inhibition de cette enzyme est une option thérapeutique très intéressante : agir au plus tôt dans la cascade permettrait d'empêcher la production excessive d'Aβ, dont à la fois les formes solubles et les formes insolubles exercent une toxicité neuronale (voir partie 1).

La mise au point d'inhibiteurs de BACE-1 doit prendre en compte plusieurs problématiques. Tout d'abord, ils doivent avoir les propriétés nécessaires au passage de la barrière hémato-encéphalique, notamment être de taille assez petite. De plus, BACE-1 a d'autres substrats que l'APP, dont la neuregulin-1 qui est impliquée dans la myélinisation neuronale. Les craintes associées à l'inhibition de BACE-1 sont l'apparition d'effets indésirables neurologiques, à type de convulsions par exemple. Cependant, les modèles murins KO pour le gène BACE-1 sont viables (104).

Parmi les médicaments déjà sur le marché, certains antidiabétiques oraux de type thiazolidinediones ont des propriétés inhibitrices de BACE-1. Il s'agit d'inhibiteurs des récepteurs nucléaires γ associés aux peroxysomes (PPARγ), dont la fonction initiale recherchée est l'augmentation de la sensibilité à l'insuline. Il se trouve que les inhibiteurs des PPARγ agissent comme un facteur de transcription, qui agit également sur la stimulation de l'endocytose des peptides Aβ par la microglie. Les thiazolidinediones peuvent donc exercer un double effet bénéfique dans la MA, à la fois en agissant en tant qu'anti-amyloïdes, mais aussi en diminuant la résistance périphérique à l'insuline, qui est impliquée dans la pathogenèse (voir partie 1). Malheureusement, les essais cliniques conduits avec la rosi- et la pioglitazone ont dû être arrêtés prématurément suite à des effets indésirables importants. D'autres inhibiteurs de BACE-1 sont en développement, dont le verubecestat, aussi connu sous son nom de code MK 8931. En 2013, les laboratoires Merck avaient annoncé la poursuite du programme de développement de leur candidat suite à la recommandation du comité de surveillance des données qui avait confirmé la bonne tolérance du composé suite aux résultats de l'analyse intermédiaire de sécurité. La phase II/III, EPOCH, menée chez des sujets aux stades légers à modérés de la maladie, a donc été complétée par le lancement d'une phase III (APECS) chez des sujets au stade prodromal. Ces deux études sont toujours en cours actuellement (105). En terme d'efficacité, un essai mené chez 32 patients au stade léger à modéré a permis de montrer que le verubecestat, pour 3

doses différentes testées, permet d'obtenir jusqu'à 84% de diminution des taux d'Aβ40 et d'Aβ42 mesurés dans le liquide céphalorachidien (106).

2) Inhiber la γ-sécrétase

La γ-sécrétase est un complexe protéique, formé en réalité de plusieurs enzymes. Outre son rôle dans le clivage de l'APP menant à la production d'Aβ, on dénombre plus d'une cinquantaine de substrats sur lesquels elle agit, dont Notch-1. Sachant que le composé libéré suite à la coupure de Notch-1 est impliqué dans la régulation de gènes liés au développement, à la survie et à la différentiation cellulaires, les inhibiteurs de la γ-sécrétase risquent donc *a priori* d'exposer à des toxicités digestives et hématologiques, voire à la survenue de cancers. Pour ces raisons, les études cliniques menées sur la première génération d'inhibiteurs de la γ-sécrétase ont échoué. Une deuxième génération a été pensée pour inhiber la γ-sécrétase tout en épargnant Notch-1, mais, de même, des effets indésirables ont mené à l'arrêt prématuré des études entreprises. Enfin, des modulateurs de la γ-sécrétase ont vu le jour. Il s'agit de dérivés des anti-inflammatoires non stéroïdiens (104). Le CHF-5074 est le seul modulateur de la γ-sécrétase à être encore potentiellement en développement. En 2013, les résultats intermédiaires d'un essai de phase 2 mené chez des patients MCI ont montré des améliorations sur certaines parties des tests cognitifs (107). Depuis le rachat de la société originelle, un communiqué de presse édité en 2014 annonçait qu'un comité consultatif avait été désigné, et devrait étudier la suite du programme de développement du composé, à savoir le passage éventuel en phase III (108). Aujourd'hui, le développement de candidats ciblant la γ-sécrétase est donc suspendu.

3) Activer l'α-sécrétase

Le premier clivage de l'APP peut être réalisé non pas par la β, mais par l'α-sécrétase, produisant ainsi un composé neuroprotecteur à la place du peptide amyloïde. Une stratégie pour lutter contre la cascade amyloïde est donc de trouver des composés qui pourraient stimuler cette voie alternative. Parmi les candidats prometteurs en développement, on retrouve la bryostatin-1. Il s'agit d'un modulateur de la protéine kinase C, qui a aussi la propriété de stimuler l'activité de l'α-sécrétase. Les résultats de tolérance de la phase I/II menée en 2014 ont été satisfaisants. De plus, en 2015, un patient atteint d'une forme héréditaire sévère de la maladie traité par bryostatin-1 dans le cadre d'un programme

compassionnel, a montré des améliorations cliniques très encourageantes. Ces deux arguments ont décidé le laboratoire à lancer un essai clinique de phase II de plus grande envergure, chez les patients aux stades sévères de la maladie (109, 110). L'étude devrait débuter prochainement.

Les statines représentent d'autres candidats potentiels. Largement étudiés dans des essais cliniques et dans des études observationnelles, leur intérêt dans le traitement ou la prévention de la MA est très discuté. Il existe en effet de nombreuses méta-analyses étudiant le lien entre statine et démence, dont les résultats sont discordants (111-114). En outre, l'effet potentiellement bénéfique serait plus lié à la diminution de la cholestérolémie qu'à un impact sur la cascade amyloïde.

B- Empêcher l'agrégation des formes solubles en plaques

Deux stratégies existent pour empêcher les Aβ nouvellement formés de s'agréger en plaques : inhiber le processus de formation des fibrilles protéiques, ou bien complexer les ions qui entrent dans la composition des plaques amyloïdes (104).

1) Inhiber l'agrégation protéique

Parmi ces inhibiteurs, l'ELND005 mérite d'être mentionné, de par son développement plutôt original. Les premières phases de son développement ont été marquées non seulement par de nombreux évènements indésirables, dont des décès, mais surtout par l'absence d'amélioration de la cognition et des capacités fonctionnelles. En revanche, des analyses en sous-groupes ont décelé un effet sur les signes de l'agitation et de l'agressivité. Des essais de phase II ont alors été lancés pour étudier cette propriété, chez les patients aux stades modérés et sévères. Les résultats préliminaires se sont révélés positifs, amenant la FDA à mettre en place une procédure accélérée pour l'enregistrement du candidat médicament en 2013. En juillet 2015, le laboratoire a communiqué les résultats de son étude de phase II/III : l'objectif principal n'a pas été atteint (115). Cependant, en octobre 2015, un communiqué de presse annonçait qu'une analyse en sous-groupe avait montré une amélioration significative de 20 des 21 symptômes testés, chez les patients présentant des troubles de l'agitation sévères. Le laboratoire devrait donc se tourner très prochainement vers la FDA pour discuter de l'intérêt du lancement d'un large essai de phase III dans cette indication (116).

2) Complexer les ions métalliques

Des agents complexant les ions métalliques ont été évalués dans des essais cliniques. Cependant, du fait de résultats non concluants, leur développement n'est pas poursuivi à l'heure actuelle (104).

C- Favoriser l'élimination des fibrilles et des formes solubles

Les techniques d'immunisation visent à favoriser l'élimination des plaques amyloïdes et des oligomères d'Aβ. Il existe deux types d'immunisation : l'immunisation active et l'immunisation passive.

1) Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action à l'œuvre lors de l'immunothérapie dans le cadre de la MA sont les suivants (117):

- désagrégation des plaques : les anticorps dirigés contre le peptide amyloïde provoquent l'opsonisation des Aβ, déclenchant ainsi la phagocytose par la microglie adjacente et la destruction des plaques ;
- élimination périphérique : l'élimination des Aβ au niveau périphérique, c'est-à-dire à l'extérieur du système nerveux central, peut être liée à deux mécanismes. Tout d'abord, les anticorps anti-Aβ se lient aux formes solubles plasmatiques d'Aβ et favorisent leur élimination avant que ces dernières n'aient eu le temps de s'agréger en plaques dans le cerveau. Ensuite, les anticorps pourraient séquestrer les antigènes directement au niveau du compartiment central et les déplacer vers la circulation sanguine. S'ensuivrait donc un déséquilibre du pool d'Aβ au niveau de la barrière hémato-encéphalique, dans le sens d'une augmentation des concentrations dans le plasma. Cette sur-concentration plasmatique pourrait stimuler la clairance des peptides amyloïdes en périphérie ;
- inhibition de l'agrégation en plaques par la séquestration des formes solubles d'Aβ par les anticorps.

2) Immunisation active

L'immunisation dite active correspond à la même technique que celle utilisée lors d'une vaccination : l'antigène cible ou l'un de ses fragments est administré dans le but de déclencher une réponse immune. Suite à la mise en place d'une mémoire immunitaire, l'organisme est alors capable de reconnaître l'antigène et d'éliminer les peptides amyloïdes.

Dans cette logique, la première vaccination à avoir été testée a consisté à administrer une forme synthétique complète du peptide amyloïde. Rapidement sont apparus des évènements indésirables graves à type de méningoencéphalites, dont certains patients ont conservé des séquelles neurologiques. L'étude de ces cas a mis en évidence que la forme protéique complète de l'Aβ comporte un épitope qui est reconnu par les lymphocytes T et qui promeut leur activation. Les générations suivantes de vaccins se sont donc concentrées sur des fragments du peptide amyloïde exempts de l'épitope en question (117).

Les résultats de deux phases II suivies d'extensions évaluant la sécurité d'emploi de CAD-106 ont été publiés récemment. Des réponses immunes médiées par les cellules T ont été mises en évidence, mais elles sont liées au bactériophage auquel est couplé le fragment d'Aβ et non au fragment lui-même. En outre, ces réponses immunes n'ont pas provoqué de méningoencéphalites. En revanche, quelques cas d'anomalies à l'imagerie reliées au peptide amyloïde (ARIA) ont été relevés : sur 58 patients, 2 cas de micro-hémorragies (ARIA-H) mais aucun cas d'œdème vasogénique (ARIA-E). Ceci est en faveur d'un profil de sécurité favorable. De plus, le titre d'anticorps a été maintenu à long terme chez la moitié des patients, 30 semaines après la dernière injection de vaccin. Enfin, des cas de retard de déclin ont été mis en évidence chez certains patients considérés comme « sérologiquement répondeurs » (118). Novartis a lancé en novembre 2015 une phase 2/3 de prévention chez des sujets homozygotes pour le gène de l'ApoE4, qui devrait s'achever en 2023 (119).

La société Affiris a mis au point plusieurs vaccins qui ont fait l'objet d'études cliniques. Parmi ceux-ci l'AD-02 a fait couler beaucoup d'encre en 2014 suite à la communication des résultats de phase II ayant montré de meilleurs résultats dans le groupe placebo que dans le groupe recevant AD-02. L'effet bénéfique observé pourrait être lié à l'immunomodulateur entrant dans la composition du vaccin en tant qu'adjuvant. Si tel est bien le cas, on se demande pourquoi le groupe traité par AD-02, qui recevait donc aussi l'immunomodulateur, n'a pas présenté de résultats équivalents. Le composé a été renommé AD-04 et pourrait faire l'objet d'études cliniques (120). Aucune n'est en cours à l'heure actuelle.

D’autres vaccins sont en cours de développement (phases I et II) (104).

3) Immunisation passive

L’immunisation passive consiste à administrer directement des anticorps anti-peptide amyloïde. C’est lors de ces techniques d’immunothérapie que sont apparus les premiers cas d’ARIA. Ils semblent requérir la liaison des anticorps aux plaques, et surviennent plus fréquemment chez les patients porteurs de l’allèle ApoE4 (117). Les ARIA sont l’une des raisons pour lesquelles le développement de nombreux anticorps a été arrêté prématurément. En retraçant l’histoire de leur développement clinique, notamment celle du bapineuzumab, on se rend compte que de nombreuses études de phase II qui n’avaient pas mis en évidence de signal d’efficacité ont tout de même donné lieu à des phases III. De manière logique, celles-ci n’ont pas été concluantes. Enfin, l’utilisation d’anticorps ciblant le peptide amyloïde sous-entend que les patients à inclure doivent présenter une pathologie amyloïde. Or, ceci n’a clairement pas été le cas lors des premiers essais cliniques. Aujourd’hui, la réponse à ces limites méthodologiques passe par la mise en place de phases 2/3, l’inclusion de patients positifs pour l’imagerie amyloïde et la stratification sur le portage de l’allèle de l’ApoE4 (94). Cette prise de conscience pourrait permettre de mettre en évidence le réel potentiel des nouveaux candidats médicaments.

Le solanezumab se lie aux formes solubles d’Aβ. Il est évalué en phase III dans un essai clinique chez les patients au stade léger de la MA, et dans deux essais de prévention dont les résultats ne devraient pas être disponibles avant 2016 (117).

Le gantenerumab est un anticorps humanisé dont le développement en phase III se poursuit malgré l’arrêt prématuré de l’étude de phase III chez les patients au stade prodromal suite à une analyse de futilité positive fin 2014 (121). Le gantenerumab est évalué dans un essai de prévention et dans un essai chez les patients au stade léger de la MA (122).

Le crenezumab et l’aducanumab sont entrés en phase III pendant l’été 2015 (123, 124).

Enfin, une approche alternative pour fournir des anticorps est l’administration de préparations d’immunoglobulines, qui sont déjà utilisées en pratique clinique. Cependant en 2014, l’essai de phase III qui a été conduit chez des patients aux stades légers à modérés n’a pas permis de répondre à l’objectif principal (125).

Section II – Les anti protéine Tau

La recherche sur les composés anti-amyloïdes est bien plus avancée que celle ciblant la protéine Tau. Cet état des lieux s'explique certainement par l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui a prévalu pendant longtemps, plaçant ainsi les plaques amyloïdes sous les projecteurs bien avant la protéine Tau. Les résultats décevants obtenus jusqu'à présent avec les immunothérapies anti-amyloïdes sont liés, entre autres, à des écueils méthodologiques. L'inclusion de patients à des stades déjà avancés de la MA peut avoir aussi joué un rôle dans la mesure où la taupathie était certainement déjà conséquente chez ce type de patients (126). Ainsi, agir uniquement sur la cascade amyloïde ne se révélait pas assez efficace pour enrayer la progression de la MA. Combiné à la remise en question de la validité de l'hypothèse amyloïde, ceci a contribué à impulser le développement de candidats médicaments agissant sur la taupathie. Trois types d'approches sont actuellement à l'étude :

- Inhiber la phosphorylation de Tau,
- Empêcher l'agrégation de P-Tau en neurofibrilles,
- Favoriser la dégradation des neurofibrilles.

A- Inhiber la phosphorylation de Tau

Comme cela a été décrit dans la première partie, l'hyperphosphorylation de Tau résulte d'un déséquilibre entre l'action des kinases et des phosphatases. Des composés capables d'inhiber des kinases sont en cours d'étude. Parmi ces enzymes cibles se trouve GSK-3β. Le lithium et le valproate sont capables d'inhiber cette enzyme dans des modèles murins, mais les essais cliniques menés chez l'homme n'ont pas permis de mettre en évidence de bénéfice clinique (104). Le tideglusib est un inhibiteur de GSK non compétitif de l'ATP, dont les résultats de l'étude de phase 2b ont été publiés récemment. L'étude ARGO évaluait 3 schémas d'administration du tideglusib versus placebo chez les patients aux stades légers à modérés de la MA. Des résultats significatifs sur l'ADAS-cog et le MMSE ont été montrés par rapport au placebo, mais uniquement dans une sous-population (stade léger) et dans un seul des bras actifs. Globalement, le tideglusib présente un profil de sécurité acceptable, mais ses données d'efficacité se révèlent décevantes (127). La société qui développe ce composé ne s'est pas prononcée quant à la poursuite du développement dans la MA. Aucune étude en

cours ou prévue n'est référencée sur clinicaltrials.gov (novembre 2015) (122). D'autres inhibiteurs de GSK sont en développement préclinique (126).

B-Empêcher l'agrégation de P-Tau en neurofibrilles

Les dérivés du bleu de méthylène permettent d'inhiber l'agrégation des formes phosphorylées de Tau. Le premier composé à avoir montré des bénéfices cliniques est Rember®. Ce composé a été étudié chez les patients aux stades légers à modérés de la MA. L'étude clinique de phase 2 a consisté en 4 bras parallèles évaluant 3 doses, versus placebo. La deuxième dose s'est révélée la plus efficace, permettant d'améliorer les performances cognitives mesurées avec l'ADAS-cog après 50 semaines de traitement (128). Cependant, des problèmes de formulation et des défauts d'absorption ont conduit la société à développer un dérivé de Rember®, le LMTX. Il est actuellement évalué dans trois essais de phase 3 chez des patients aux stades légers à modérés de la maladie (126).

L'epothilone est un agent anticancéreux stabilisant des microtubules qui a montré des résultats encourageants dans les modèles animaux et qui a été évalué en phase I. Les résultats ne sont cependant pas disponibles.

C-Favoriser la dégradation des neurofibrilles

De même que pour les anti-amyloïdes, la promotion de la dégradation des neurofibrilles peut être médiée par des thérapies d'immunisation actives ou passives. Dans la taupathie, cette méthode en est encore très peu exploitée, puisqu'un seul vaccin a été évalué chez l'homme jusqu'à présent. Le vaccin AADvac1 permet de produire une immunisation active. Les résultats de la phase I ont été présentés en juillet 2015 et annoncent un très bon profil de tolérance sur tous les critères de jugement relatifs à la sécurité et à la tolérance. D'après le communiqué de presse, le vaccin a permis d'obtenir une bonne réponse immune et de stabiliser la cognition des patients jusqu'à 6 mois, patients aux stades légers à modérés (129). Une phase d'extension de 18 mois est encore en cours chez ces patients, et vise à recueillir des données de sécurité, d'immunogénicité et d'efficacité. En outre, une phase II multicentrique contrôlée contre placebo aurait dû débuter en décembre 2015 chez 185 patients au stade léger de la MA (122).

Un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine Tau, à visée d'immunisation passive, est en cours de développement préclinique.

Section III – Autres stratégies

Le peptide amyloïde et la protéine Tau hyperphosphorylée sont les cibles principales du développement des médicaments agissant sur le cours de la maladie. Cependant, la mise en évidence d'anomalies impliquées dans la pathogenèse de la MA soutient la recherche de candidats médicaments alternatifs. Il existe de nombreuses stratégies : corriger la dysfonction mitochondriale, délivrer des neurotrophines dont le NGF, réguler l'expression de l'ApoE, corriger les déficits en neurotransmetteurs ou encore réduire l'inflammation et l'oxydation. Parmi ces voies de recherche sont reportées ici les plus fréquemment étudiées.

A- Corriger les déficits en neurotransmetteurs

Dans la MA, la diminution des concentrations d'Ach a conduit à l'émergence de l'hypothèse cholinergique, ouvrant la porte à la recherche sur les anticholinestérasiques. Même si ces composés ont une action symptomatique dont le bénéfice clinique est discuté, la recherche se poursuit dans cet axe. Il en est de même, globalement, pour l'ensemble des neurotransmetteurs dont les taux sont perturbés dans la MA.

L'encenicline (EVP-6124) est un agoniste du récepteur nicotinique α7 dont le développement se concentre actuellement sur les formes de schizophrénie avec atteintes cognitives, et sur les formes légères à modérées de la MA, en add-on d'un traitement par anticholinestérasique ou par mémantine. Deux essais de phase III étaient en cours dans la MA. Cependant, l'émergence d'effets indésirables graves de type gastro-intestinal a conduit la FDA à suspendre les extensions de sécurité des essais de phase II dans la schizophrénie et les deux essais de phase III dans la MA en septembre 2015. La compagnie est en discussion avec la FDA pour déterminer comment amender les protocoles et adapter les études afin de renforcer la sécurité des patients. En novembre 2015, la suspension des études concernant la schizophrénie a été levée. Le devenir des études dans la MA devrait être connu courant 2016 (130, 131).

D'autres composés agissant sur le système cholinergique sont en cours de développement (104).

Les antagonistes de certains récepteurs sérotoninergiques sont responsables, dans les modèles *in vitro*, de la modulation du système cholinergique. Idalopirdine (Lu AE58054) est un antagoniste du récepteur 5-HT6 évalué dans 3 essais de phase III en add-on d'un traitement anticholinestérasique. Les études sont encore en cours (122).

B- Réduire l'inflammation et l'oxydation

L'inflammation chronique et l'oxydation exercent des effets délétères sur le système nerveux central (SNC), participant ainsi à la pathogenèse de la MA. Parmi les anti-inflammatoires qui ont été évalués dans la MA, ni les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2, ni les corticoïdes, ni les flavonoïdes n'ont démontré d'effet bénéfique (104). En revanche, un essai académique de phase II a évalué l'etanercept (Enbrel®) dans les formes légères à modérées de la MA. Enbrel® est un immunosuppresseur indiqué dans diverses maladies autoimmunes. Cet essai contrôlé contre placebo avait comme objectif principal d'évaluer la tolérance et la sécurité de l'etanercept. Les objectifs secondaires ont porté sur l'efficacité. Les résultats publiés en mars 2015 ont permis de montrer des profils de tolérance et de sécurité comparables entre le placebo et l'etanercept, bien que les infections soient plus fréquentes dans le groupe actif. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les critères d'efficacité, mais des tendances en faveur de l'etanercept ont été remarquées. Etant donné que la puissance de l'étude a été calculée pour un critère principal de tolérance, la non-significativité sur les critères d'efficacité n'est pas étonnante. Si cette étude est encourageante, les investigateurs soulignent que ses conclusions ne doivent pas favoriser une utilisation du produit hors AMM. Cette indication potentielle devrait être évaluée dans de plus larges essais cliniques (132).

La vitamine E a été évaluée dans une étude de phase III chez des patients aux stades légers à modérés de la MA. Les résultats ont permis de mettre en évidence une différence significative des scores obtenus à l'ADCS-ADL en faveur de la vitamine E. La vitamine E a également permis de réduire le temps passé par l'aidant pour seconder le patient. Cette

étude suggère donc que l'administration de vitamine E permet de diminuer les symptômes de la MA (133).

Chapitre 3 – Panorama des études cliniques dans la MA

Section I – Etat de la recherche clinique dans la MA dans le monde en 2015

Afin de dépeindre l'état de la recherche clinique dans la MA en 2015 dans le monde, une extraction a été réalisée à partir du site clinicaltrials.gov le 2 décembre 2015 (122). La recherche a été réalisée avec le terme « alzheimer », fournissant 1707 résultats. Etant donné que le mot clé peut se retrouver non seulement dans le titre ou les critères d'inclusion, mais aussi dans les rationnels ou les critères de non-inclusion, un filtrage manuel des études a été réalisé sur les champs « titre » et « condition », réduisant les résultats à 1535 essais cliniques, dont ceux menés chez les volontaires sains.

A- selon l'état d'avancement

Sur les 1535 essais cliniques recensés, 996 (65%) sont renseignés comme étant des phases 0 à 4 :

	Phase 0	Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 2/3	Phase 3	Phase 4
Nombre d'études (%)	18 (1,8 %)	282 (28,3%)	35 (3,5%)	313 (31,4%)	33 (3,3%)	194 (19,5%)	121 (12,1%)

Cette répartition

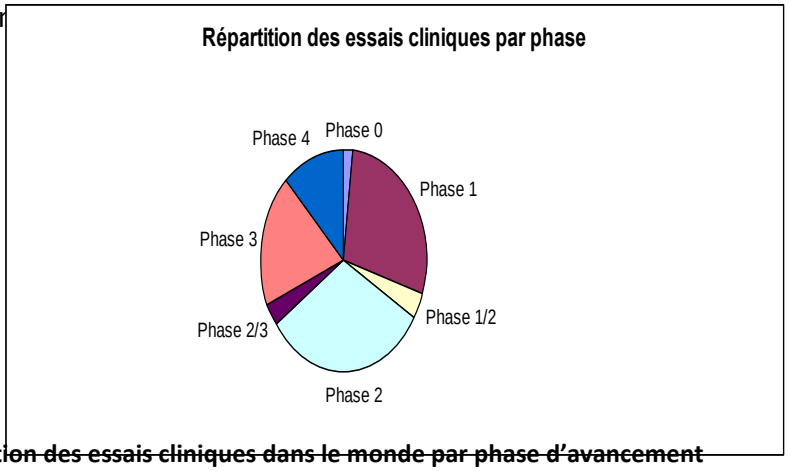

Figure 14: Répartition des essais cliniques dans le monde par phase d'avancement

Remarque : Les études pour lesquelles aucune phase n'est renseignée peuvent correspondre à des études observationnelles, diagnostiques, interventionnelles ne portant pas sur un médicament…

Les études de nouveaux candidats médicaments aux stades avancés de développement (phases 2/3 et phases 3) représentent 227 (23%) essais cliniques qui ont pour objectif d'inclure près de 129 400 patients. Les phases précoces ou intermédiaires (phases 0 à 2) sont près de 3 fois plus nombreuses (648 études, 65%).

B- selon les critères de jugement

Parmi les 996 études de phase 0 à 4, les critères de jugement n'étaient pas précisés pour 58 d'entre elles. Parmi les 938 restantes ont été recherchés les principaux critères de jugement qui sont mentionnés dans les recommandations des agences (90, 91). L'hypothèse de travail est que ces critères devraient donc être retrouvés dans une grande partie des études. La fréquence de chacun des critères considérés est représentée sur le diagramme suivant :

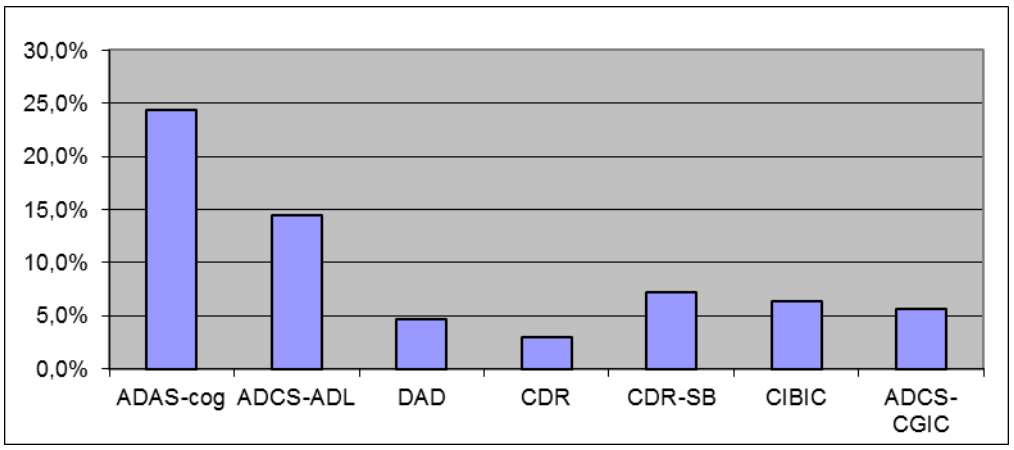

Figure 15: Fréquence des critères de jugement utilisés dans les essais cliniques de phase 0 à 4 mondialement.

Avertissement : ces chiffres sont extraits de données non nettoyées et non vérifiées et doivent donc être considérés comme des estimations.

Il est surprenant de constater que ces critères de jugement sont aussi peu fréquemment utilisés. Outre les limitations potentielles liées au processus d'extraction et d'analyse des données, ceci suggère la diversité des critères de jugement existants, et illustre l'absence de

consensus formel quant aux critères à privilégier, et ce malgré les publications de recommandations officielles.

C- selon l'année d'enregistrement

En moyenne, 58,6 études ont été enregistrées chaque année depuis 1999 dans le registre clinicaltrials.gov. L'année 2005 marque l'essor de la recherche clinique dans la MA : entre 1999 et 2005, à peine 12 études sont lancées chaque année, alors qu'entre 2005 et 2015, ce sont en moyenne 84 nouveaux essais cliniques par an qui voient le jour. Le diagramme suivant permet de se rendre compte de ces tendances :

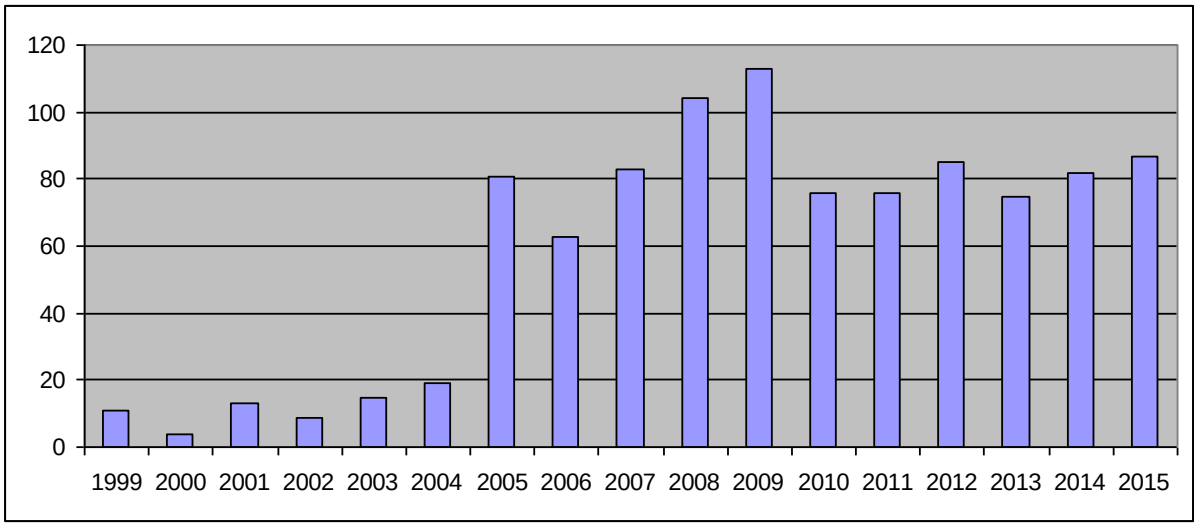

Figure 16 : Nombre d'études cliniques enregistrées par an mondialement et pour lesquelles est renseignée la phase d'avancement (n=996).

Section II – Etat de la recherche clinique dans la MA en France en 2015

Afin de dépeindre l'état de la recherche clinique dans la MA en 2015 en France, une extraction a été réalisée à partir du site clinicaltrials.gov le 2 décembre 2015 (122). La recherche a été réalisée avec le terme « Alzheimer » et en filtrant les localisations avec le terme « France », fournissant 216 résultats. De même que précédemment, un filtrage manuel des études a été réalisé sur les champs « titre » et « condition », réduisant les résultats à 193 essais cliniques, dont ceux menés chez les volontaires sains.

La France est un pays relativement dynamique dans la recherche dans la MA puisque qu'elle totalise 12,5% du total mondial d'études cliniques (sans prendre en compte le caractère

mono- ou multicentrique) : pour 8 études réalisées dans le monde, une est menée en France.

A- selon l'état d'avancement

Sur les 193 essais cliniques recensés, 99 (51%) sont renseignés comme étant des phases 0 à 4 :

	Phase 0	Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 2/3	Phase 3	Phase 4
Nombre d'études (%)	1 (1 %)	16 (16%)	3 (3%)	29 (29%)	4 (4%)	41 (41%)	5 (5%)

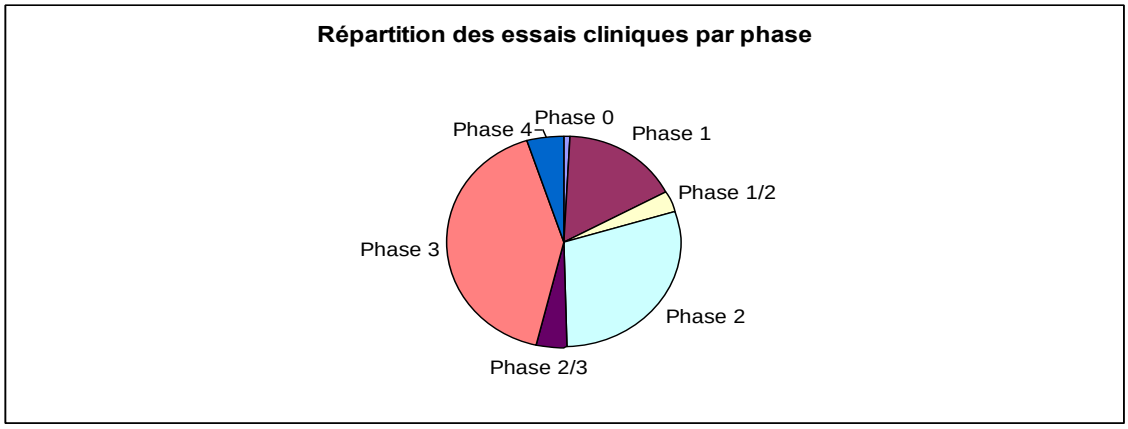

Figure 17 : Répartition des essais cliniques en France par phase d'avancement.

Ce schéma permet de se rendre compte d'une tendance inversée par rapport au panorama mondial. En France, peu d'essais sont menés à des phases très précoces (phases 0, 1 et 1/2) : les phases III sont les plus fréquentes, et, additionnées aux phases 2 et 2/3, totalisent 74% des études en cours.

B- selon les critères de jugement

Parmi les 99 études de phase 0 à 4, les critères de jugement n'étaient pas précisés pour 3 d'entre elles. Parmi les 96 restantes ont été recherchés mêmes critères de jugement que ci-dessus. La fréquence de chacun des critères considérés est représentée sur le diagramme suivant :

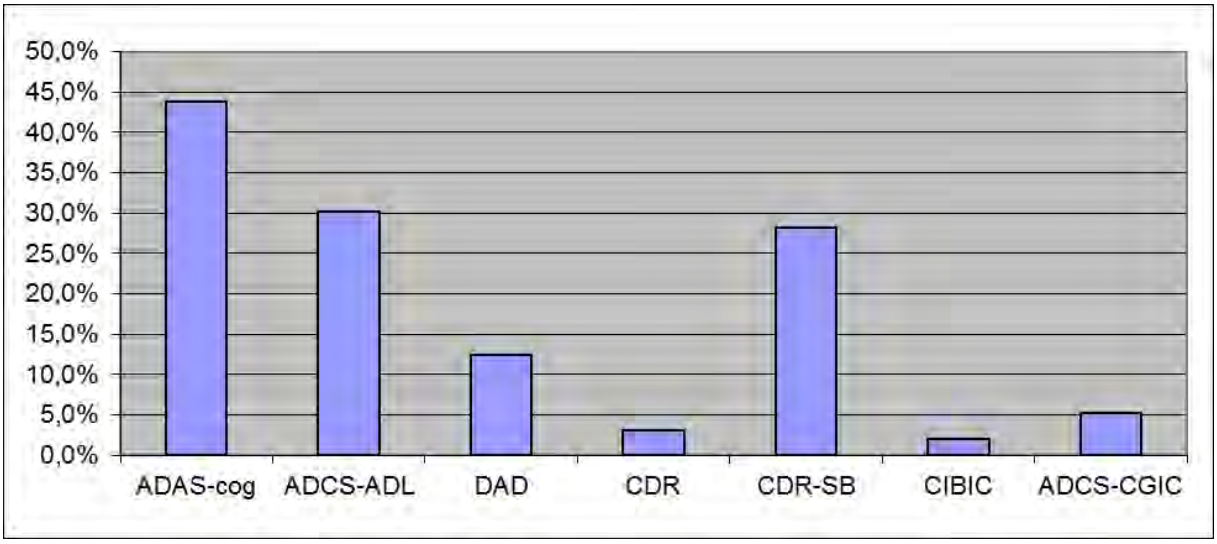

Figure 18 : Fréquence des critères de jugement utilisés dans les essais cliniques de phase 0 à 4 en France.

Avertissement : ces chiffres sont extraits de données non nettoyées et non vérifiées et doivent donc être considérés comme des estimations.

La répartition observée en France est plus conforme à ce que l'on aurait pu s'attendre à trouver aux vus des recommandations des agences : le domaine cognitif est nettement représenté par l'ADAS-cog, le domaine fonctionnel par l'ADCS-ADL et le domaine global par la CDR-SB.

C- selon l'année d'enregistrement

En moyenne, 5,9 études ont été enregistrées en France chaque année depuis 1999 dans le registre clinicaltrials.gov. Cependant, la recherche clinique sur la MA n'a commencé qu'à partir de 2004 : entre 2004 et 2015, la moyenne annuelle des nouveaux essais cliniques qui voient le jour en France est de 8,3. Ceci est cohérent avec le fait que la France se voit attribuer plus volontiers des phases avancées, ce qui permet d'expliquer le décalage avec l'essor de la recherche au niveau mondial.

Le diagramme suivant permet de se rendre compte de l'activité de recherche en France à partir de 2004 :

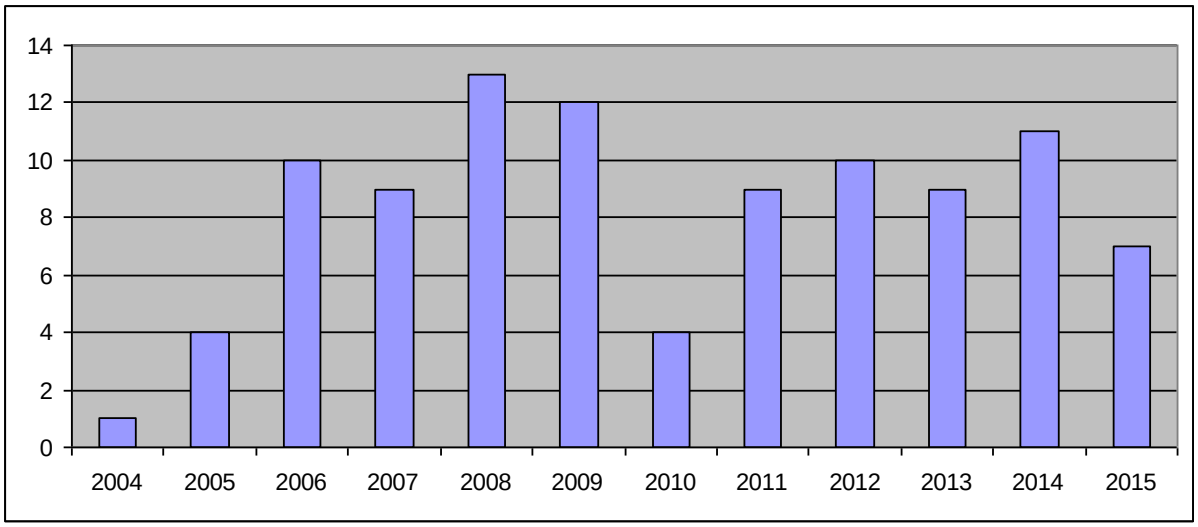

Figure 19 : Nombre d'études cliniques enregistrées par an en France et pour lesquelles est renseignée la phase d'avancement (n=99).

Chapitre 4 – Les moyens de la recherche clinique

À l'horizon 2016, les équipes continuent de se mobiliser dans la recherche pour faire reculer la MA. Au niveau pratique, les centres de recherche se heurtent cependant à des problématiques qui ajoutent à la complexité des essais cliniques dans ce domaine, et justifient le regroupement des équipes dans des réseaux spécialisés.

Section I – La recherche clinique en pratique

Pour la communauté scientifique et les patients, les années passées ont été décevantes, puisque la dernière obtention d'AMM dans la maladie d'Alzheimer remonte en 2002, année où la mémantine est devenue disponible sur le marché français. En 2013, un symposium sur les essais cliniques dans la MA, tenu au cours de la réunion annuelle du CTAD (Clinical Trials on Alzheimer's Disease), a permis de faire remonter certaines difficultés rencontrées par les centres de recherche dans leur pratique quotidienne, qui expliquent en partie l'échec des essais conduits. Mon stage au Centre de Recherche Clinique (CRC) du Gérontopôle toulousain m'a également permis d'en juger par moi-même.

A-Constatations du symposium du CTAD 2013

Face au constat qu'entre 2002 et 2012, 99,6% des agents testés ont échoué à démontrer leur efficacité*, la communauté scientifique a souligné les difficultés rencontrées dans la conduite des essais cliniques. Deux points majeurs ont été mentionnés :

- le ralentissement des inclusions des patients,
- la complexification des études (134).

1) Le ralentissement des inclusions

La durée totale d'un essai clinique est conditionnée en grande partie par la durée de la période d'inclusion, c'est-à-dire par le temps qui sera nécessaire au recrutement des patients. L'analyse des études cliniques menées entre 2000 et 2012 a permis de montrer que l'objectif de recrutement n'avait pas été atteint pour 15% d'entre elles. La conséquence d'un nombre de patients inclus inférieur au nombre de sujets calculé est une diminution de la puissance nécessaire pour mettre en évidence l'effet du candidat médicament.

* Le 0,4% de réussite correspond à la mémantine, seul candidat médicament pour lequel les études cliniques ont été concluantes.

Une autre constatation a été que le nombre de patients inclus par site a tendance à diminuer. En réponse, deux solutions sont envisageables et ont été mises en pratique :

- augmenter le nombre de centres pour atteindre l'objectif de recrutement. Ceci pose le problème d'une augmentation de la variabilité inter-centres, et de diminution de la puissance statistique ;
- allonger la période d'inclusion. En moyenne, les périodes d'inclusion ont été allongées de 30% entre 2000 et 2012. La répercussion prévisible de ceci est un allongement de la durée totale de l'étude, ce qui dessert l'industriel en augmentant le temps total consacré au développement de son médicament et en diminuant la période d'exclusivité une fois le médicament sur le marché.

Ces difficultés rencontrées lors du recrutement des malades trouvent plusieurs explications :

- les contraintes liées à la participation et aux exigences des protocoles, par exemple suivis rapprochés, examens invasifs ;
- la présence de comorbidités ou de polymédication non compatibles avec l'étude ;
- l'augmentation du nombre de patients pour lesquels la procédure d'inclusion échoue. La terminologie anglo-saxonne communément utilisée est « screen-failure ».

Le nombre d'échecs dans la sélection des patients provient entre autres de la présence de critères de sélection basés sur les biomarqueurs. L'utilisation des biomarqueurs permet d'enrichir un échantillon en participants présentant effectivement l'anomalie biologique sur laquelle le candidat médicament agit, mais élimine ainsi un grand nombre de patients pour lesquels l'anomalie est absente. Cette sélection augmente donc le temps nécessaire au recrutement (134).

2) La complexification des études

Les connaissances et les compétences requises non seulement pour la conduite d'une étude, mais en plus dans le champ de la MA, sont à l'origine de la pluridisciplinarité des équipes. Avec la complexification des études, ces équipes dédient près de 50% de leur temps à la recherche. En effet, l'application de critères basés sur les biomarqueurs nécessite des moyens techniques et logistiques, tandis que la quantité de données à recueillir augmente les temps de consultation, de collecte et de vérification des informations (134).

B-Retour d'expérience personnelle

J'ai pu observer l'organisation d'un centre de recherche spécialisé dans la MA à l'occasion d'un stage de trois mois au sein du CRC du Gérontopôle toulousain, CRC intégré au CMRR Midi-Pyrénées. Cette immersion m'a également permis de me rendre compte des défis relevés au quotidien, qui font écho aux difficultés pratiques soulevées ci-dessus.

Le CRC est composé d'une équipe pluridisciplinaire formée à la recherche clinique :

- 3 médecins investigateurs partagés entre leur activité de recherche et leur activité clinique, notamment les consultations mémoires ;
- 2,5 temps d'infirmiers spécialisés dans la recherche ;
- 3 attachés de recherche clinique (ARC) ;
- 1,5 temps de neuropsychologues ;
- 0,5 temps de secrétaire ;
- 1 pharmacien.

Cette équipe est capable d'accueillir jusqu'à une dizaine de patients par jour. Leur fonctionnement est standardisé : le patient est en général accueilli en consultation par le médecin investigateur, puis pris en charge par les infirmiers et neuropsychologues pour la réalisation des tests, et enfin se voit administrer le médicament expérimental. Après la consultation, l'infirmier doit organiser la visite suivante, tandis que l'ARC reporte les données recueillies dans un cahier d'observation électronique, et que la secrétaire enregistre la venue du patient et complète le dossier source.

De cette description ressort le temps non négligeable consacré par l'équipe aux démarches administratives. En plus de ceci, 3 demi-journées ont été dédiées à la mise en place d'études pendant ma période de stage. Ces mises en place étaient souvent suivies de temps de certification aux bonnes pratiques cliniques et de formations à la passation des tests et au remplissage des cahiers d'observation électroniques. Tout au long de mon stage, l'équipe a également été sollicitée par les ARCs des laboratoires effectuant leurs visites de contrôle (monitoring), et ce, une fois toutes les deux semaines à une fois par semaine. Contrairement

à ce que pensais initialement, l'activité de recherche comprend donc une grande partie d'activité non clinique. Cette observation confirme un sondage destiné à 32 centres de recherche français et européens qui a montré qu'une équipe dédie en moyenne 50% de son temps aux procédures administratives et techniques (134).

En plus de ceci, les équipes doivent prendre en compte des contraintes logistiques telles que l'approvisionnement en médicament expérimental ou la planification des examens d'imagerie. Les techniques d'imagerie requises par les protocoles étant de plus en plus complexes du fait de l'utilisation des biomarqueurs, seules quelques plateformes sont capables de prendre en charge les participants aux études.

Ces constatations, ainsi que les difficultés concernant le recrutement des patients, ont amené les centres de recherche à se regrouper en réseaux.

Section II – Les réseaux de recherche clinique dans la MA

La collaboration des centres de recherche dédiés à la MA a permis de former des réseaux dont l'influence se décline aux niveaux régional, national et international. En relation avec mon expérience personnelle, cette section se concentrera sur les réseaux dont fait partie le CRC du Gérontopôle toulousain et sur les initiatives soutenues par ces réseaux.

A-Réseaux nationaux

Le premier réseau, qui a été déjà été mentionné dans la partie 2, est celui des CMRR. Au sein de cette fédération, 19 CMRR ont adhéré au Réseau de Recherche Français, initialement soutenu par le CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé), et qui est coordonné par le centre toulousain (135, 136). L'un des objectifs de ce réseau est d'améliorer le recrutement des patients. Une initiative a été mise en place dans ce sens auprès de 14 de ces centres, qui est décrite plus tard. Une autre des missions est d'informer sur les essais cliniques en cours en France et de tenir à jour un registre concernant l'état de la recherche française. Dans cette intention, le Gérontopôle coordonne l'Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer (ONRA) (136).

B-Réseaux européens

Le CRC de Toulouse acteur principal de deux réseaux européens (137) :

- le consortium européen dans la MA (EADC : European Alzheimer Disease Consortium), qu'il co-coordonne et qu'il a participé à fonder ;
- le consortium européen dans la prévention de la DTA (EPAD : European Prevention of Alzheimer's Dementia consortium), dont il applique et coordonne les activités au niveau national.

Au sein des centres français de l'EPAD, le CRC a mis en place un registre visant à faciliter le recrutement des patients. L'idée est de créer une cohorte prête à entrer dans les essais cliniques : lors des consultations pour plainte mnésique, un pré-consentement pour une participation éventuelle à la recherche est demandé au patient, et un questionnaire lui est remis. L'objectif est de faire une pré-sélection des patients à partir des critères de sélection retrouvés le plus souvent dans les protocoles, et des disponibilités des participants. Les questions posées sont les suivantes :

- Le patient a-t-il un aidant, et celui-ci est-il disponible ?
- Le patient présente-t-il une autonomie suffisante pour pouvoir venir aux visites prévues dans le cadre d'une l'étude ?
- Le patient présente-t-il des contre-indications ou critères d'exclusion majeurs, tels qu'une pathologie non contrôlée, un cancer actif dans les 6 mois précédents, une insuffisance rénale ou hépatique sévère, un diagnostic de troubles psychiatriques sévères ?

En cas de réponse positive aux trois questions, les études cliniques en cours sont passées en revue pour déterminer si le patient répond aux critères de sélection de l'un des essais.

Sur les 1284 patients évalués à la clinique de la mémoire à Toulouse, 1000 (78%) ont accepté de remplir le questionnaire, puis 214 (17%) ont été sélectionnés pour participer à une étude en cours. Les autres ont été revus tous les 6 mois. Seulement 1% des patients évalués ont réellement été inclus après vérification complète des critères de sélection (134).

Ce registre présente donc plusieurs avantages :

- cette base de données déjà constituée permet de s'adresser rapidement aux patients potentiellement éligibles et d'avoir une file d'attente de patients qui pourraient être concernés par une étude future,
- cette pré-sélection peut contribuer à réduire les échecs d'inclusion et permet d'optimiser l'activité de recherche en diminuant la durée de la période d'inclusion (137).

De telles initiatives ne pourraient être efficaces sans les réseaux, qui font partie intégrante du paysage de la recherche clinique dans la MA.

Conclusion

La maladie d'Alzheimer est une pathologie grave et invalidante pour le patient et pour son entourage. L'incidence et la prévalence de la MA ne cessent d'augmenter en France et dans le monde. Les réponses apportées jusqu'à présent ont été l'engagement des pouvoirs publics dans l'amélioration des conditions de prise en charge des patients, ainsi que la recherche.

La physiopathologie de la MA est complexe et non entièrement élucidée à l'heure actuelle. L'observation des modifications biochimiques intervenant chez les malades a permis de poser les premières hypothèses de recherche, qui ont abouti à la mise sur le marché de médicaments visant à corriger les dysfonctionnements de certains neurotransmetteurs. Ces médicaments ont une action symptomatique et permettent de stabiliser l'état du patient tout au mieux pendant quelques mois, mais l'exposent à des effets indésirables qui peuvent être graves, d'autant plus que les patients âgés peuvent être en situation de fragilité.

La prise en charge des malades Alzheimer ne se concentre pas que sur ces thérapeutiques, mais se veut globale. L'accompagnement des patients par des équipes professionnelles dédiées doit permettre de favoriser le maintien à domicile tout en retardant la perte d'autonomie. Ce parcours de soin adapté fait intervenir une prise en charge sociale et non pharmacologique. L'efficacité de ces mesures doit être démontrée lors d'études cliniques de bonne qualité méthodologique.

Le constat actuel est donc le suivant : même si un réseau organisé et cohérent permet d'améliorer le quotidien des malades et de leur entourage, l'arsenal thérapeutique disponible a montré ses limites et doit absolument être étayé.

Comment faire reculer la maladie d'Alzheimer et soigner les patients ? Telle est la question adressée par la recherche, qui porte non seulement sur les mécanismes qui entrent en jeu

dans la physiopathologie, mais aussi sur la prévention des facteurs de risque et sur le développement de médicaments avec une réelle pertinence clinique.

Face aux propriétés discutée des médicaments disponibles sur le marché, la recherche clinique se tourne aujourd'hui vers des cibles qui apparaissent plus pertinentes, car au cœur des mécanismes menant à l'installation de la pathologie : le peptide amyloïde et la protéine Tau. Afin de produire les effets cliniques les plus importants, l'objectif est de s'adresser à des catégories de patients aux stades précoces chez lesquels pourrait être mis en évidence un effet sur le cours de la maladie. Les thérapeutiques de demain visent à retarder l'apparition de la maladie ou à stabiliser son cours une fois les signes cliniques présents.

Cependant, les efforts de recherche se heurtent à des problématiques qui n'ont pas toutes trouvé de réponse : quelle méthodologie serait la plus adaptée ? quels signes cliniques et marqueurs biologiques suivre chez les participants ? quelles méthodes d'imagerie et d'évaluation utiliser ? Les agences de santé reconnaissent les difficultés rencontrées par les industriels et s'efforcent de les accompagner. Cependant, leurs recommandations ont besoin d'être soutenues, notamment par des programmes de recherche sur les biomarqueurs.

La recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer est en plein essor, en France comme dans le monde. Tous les stades de la maladie sont pris en compte, du stade préclinique à la démence ; les différents aspects de la pathologie sont également étudiés, de la cognition aux troubles fonctionnels, en passant par les symptômes neuropsychiatriques. Si les années passées ont été plutôt décevantes, de nombreux candidats médicaments font actuellement l'objet d'études à un stade avancé. Certains essais cliniques ont produit des résultats encourageants et laissent espérer l'introduction prochaine sur le marché de médicaments pouvant freiner le cours de la maladie.

Bibliographie

1. HAS (2011) Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations
2. World Health Organization (2012) Dementia : a public health priority
3. Jacqmin-Gada H., Alperovitch A., Montlahuc C., et al. (2013) 20-year prevalence projection for dementia and impact of preventive policy about risk factor. Neuroepidemiology 28:493-502
4. Kumar A., Singh A (2015) A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. Pharmacological Reports 67:195-203
5. Villars H., Soto ME., Nourhashemi F et al., (2008) Prise en charge des complications de la maladie d'Alzheimer : mise au point. Psychiatr Sci Hum Neurosci 6:91-98
6. Alzheimer's association. La maladie d'Alzheimer et la démence en France [en ligne] Disponible sur http://www.alz.org/fr/demence-alzheimer-france.asp (page consultée le 10 août 2015)
7. McKhann G., Knopman D., Chertkow H., et al. (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Ageing – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7:263-269
8. France Alzheimer et maladies apparentées (2012) Les symptomes [en ligne] Disponible sur http://www.francealzheimer.org/les-sympt%C3%B4mes/les-sympt%C3%B4mes-cognitifs/180 (page consultée le 10 août 2015)
9. Albert M., DeKosky S., Dickson D., et al. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease recommendations from the National Institute on Ageing – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's dement 7:270-279
10. Sperling R., Aisen P., Beckett L., et al. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendatiosn from the National Institute on Ageing – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 7:280-292
11. Morris J., Petersen R (2005) Early stage and preclinical Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 19:162-165
12. Ankri J. (2009) Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Gérontologie et Société 1 :129-141
13. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué i Figuls M. et al (2015) Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). The Cochrane Library 3
14. Centre national de reference maladies Alzheimer jeunes. Les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer [en ligne] Disponible sur http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/psen1 (page consultée le 12 août)
15. Campion D., Dumanchin C., Hannequin D., et al (1999) Early-onset autosomal dominant Alzheimer Disease : prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am.J.Hum.Genet 65:664-670.
16. Ryan N., Rossor M. (2010) Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. Biomarker Med 4:99-112

17. Bateman R., Aisen P., De Strooper B., et al (2011) Autosomal-dominant Alzheimer's disease : a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. Alzheimer's Research and Therapy 3
18. Tai L., Ghura S., Koster K., et al (2015) APO-E-modulated Aβ-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease : current landscape, novel data, and future perspective. Journal of Neurochemistry 133:465-488
19. Lloret A., Fuchsberger T., Giraldo E., et al (2015) Molecular mechanisms linking amyloid beta toxicity and tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease. Free radical biology and medicine 83:186-191
20. Craft S. (2009) The role of metabolic disorders in Alzheimer's disease and vascular dementia. Arch Neurol 66:300-305
21. Power M., Weuve J., Gagne J., et al (2011) The association between blood pressure and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Epidemiology 22:646-659
22. Ahmed S., Mahmood Z., Zahid S (2015) Linking insulin with Alzheimer's disease : emergence as type III diabetes. Neurological Sciences
23. Yaffe K., Fiocco AJ., Lindquist K., et al (2009) Predictors of maintaining cognitive function in older adults : the health ABC study. Neurology 72:2029-2035
24. Cour des comptes (2013) La lutte contre la maladie d'Alzheimer : une politique de santé publique à consolider. Rapport public annuel – février 2013 p121-150
25. Nizri D., Verrier B. (2009) Rapport de la mission d'évaluation des consultations mémoire et des centres mémoire de ressources et de recherche.
26. Delacourte A. (2006) De la physiopathologie au traitement de la maladie d'Alzheimer. Rev Neurol (Paris) 10 :909-912
27. Hynd M., Heather L., Dodd P. (2004) Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Neurochemistry International 45:583-595
28. Zumkehr J., Rodriguez-Ortis C., Cheng D., et al. (2015) Ceftriaxone ameliorates tau pathology and cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiology of Ageing 36:2260-2271
29. INSERM Cascade amyloïde [en ligne] Disponible sur http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_2.html (page consultée le 17 août 2015)
30. Delatour B., Pardossi R., Potier MC., et al (2015) Mécanismes physiopathologiques [en ligne] Disponible sur http://front-alz.cloud14-firstudio.com/0-Articles/63-Mecanismes-physiopathologiques (page consultée le 17 août 2015)
31. Turner P., O'Connor K., Tate W., et al (2003) Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. Progress in neurobiology 70:1-32
32. Scheuner D., Eckman C., Jensen M., et al (1996) Secreted amyloid β-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. Nature 2:864-870
33. Hardy J., Selkoe J (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems to the road of therapeutics. Science 297:353-356
34. Small A., Duff K. (2008) Linking Aβ and Tau in late-onset Alzheimer's disease : a dual pathway hypothesis. Neuron 60:534-542
35. Tobinick E. (2009) Tumor Necrosis Factor Modulation for the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drugs 23:713-725

36. Tarkowski E., Blennow K., Wallin A., et al. (1999) Intracerebral production of tumor necrosis factor-α, a neuroprotective agent, in Alzheimer's disease and vascular dementia. Journal of clinical immunology 19:223-230
37. Talantova M., Sanz-Blasco S., Zhang X., et al (2013) Aβ induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. PNAS 110:2518-2527
38. Collin F. (2013) Oxydation du peptide amyloïde bêta et conséquences dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer [en ligne] Disponible sur Aβ induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss (page consultee le 18 août 2015)
39. Iqbal K., Alonso A., Chen S., et al (2005) Tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies. Biochimica et Biophysica Acta 1739:198-210
40. Iqbal K., Alonso A., El-Akkad E., et al (2002) Significance and mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration and therapeutic targets to inhibit this lesion. Journal of molecular neuroscience 19:95-99
41. Alonso A., Grundke-Iqbal G., Iqbal K. (1996) Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles mircotubules. Nature medicine 2:783-787
42. Jack C., Knopman D., Jagust W., et al (2013) Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. Lancet neurology 12:207-216
43. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes (2014) Plan maladies neurodégénératives 2014-2019
44. France Alzheimer et maladies apparentées (2014) Plan maladies neurodégénératives : comment peut-on faire plus avec moins ? [en ligne] Disponible sur http://www.francealzheimer.org/plan-maladies-neurod%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9ratives-comment-peut-faire-plus-avec-moins/958 (consulté le 2 septembre 2015).
45. Ministère de l'emploi et de la solidarité, ministère délégué à la santé, secrétariat d'Etat aux personnes âgées (2001) Programme pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées – Dossier de presse octobre 2001
46. Balandier C., Laurent JM., Julienne K. (2011) Circulaire N° DGOS/DGS/DSS/R4/MC3/2011/ 394 du 20 octobre 2011 relative à l'organisation de l'offre diagnostique et de suivi pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées.
47. Nizri D., Verrier B. (2009) Rapport de la mission d'évaluation des consultations mémoire et des centres mémoire de ressources et de recherche. CGES – Rapport mission thématique / DN-BV
48. Ministère de l'emploi et de la solidarité (2002) Circulaire N° DHOS/O2/DGS/SD5D/DGAS/SD2C/DDS/1A/2002/222 du 16 avril 2002 relative à la mise en œuvre du programme d'action pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées.
49. Douste-Blasy P., Vautrin C. (2005) Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007, 10 objectifs pour améliorer la qualité de vie des malades et de leurs proches
50. (2008) Plan Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012
51. Service des bonnes pratiques professionnelles, Haute Autorité de la Santé (2009) Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : annonce et accompagnement du diagnostic. Recommandations de bonnes pratiques
52. Bachelot-Narquin R., Fillon F., Bertrand X. (2011) Décret n°2011-1210 du 29 septembre 2011 relatif au cahier des charges des maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer. BO santé – protection sociale – solidarité n° 2011/10 du 15 septembre 2011, pp 229-248

53. Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (2014) MAIA Méthode d'action pour l'intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'autonomie. Les cahiers pédagogiques de la CNSA.
54. Ankri J., Van Broeckhoven C. et al. (2013) Evaluation du plan Alzheimer 2008-2012 : rapport
55. Direction générale de l'action sociale. Cahier des charges relatifs aux PASA et UHR pour une prise en charge adaptée en EHPAD et en USLD pour les personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée et présentant des troubles du comportement [en ligne]. Disponible sur http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cahierdeschargesPASA_et_UHR-2.pdf (consulté le 6 septembre 2015)
56. Ministère du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité, Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports et de la vie associative (2008) Annexe III : cahier des charges des unités cognitivo comportementales en SSR. BO Santé, Protection sociale, Solidarités n°2008/10 du 15 novembre 2008, pp 276-277
57. Geronimi-Robelin L., Dimanchin V. (2012) L'unité cognitivo-comportementale : présentation d'un nouveau dispositif dans la filière Alzheimer spécialisée dans la prise en charge pluridisciplinaire des troubles du comportement. Repères en gériatrie 118:149-154
58. Service des bonnes pratiques professionnelles, Haute Autorité de Santé (2009) Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Recommandations de bonnes pratiques.
59. Livingston G., Kelly L., Lewis-Holmes E., et al. (2014) Non-pharmacological interventions for agitation in dementia : systematic review of randomised controlled trials. The British journal of psychiatry 205:436-442
60. Ueda T., Suzukamo Y., Sato M., et al (2013) Effects of music therapy on behavioural and psychological symptoms of dementia : a systematic review and meta-analysis. Ageing research review 12:628-641
61. Terry A., Buccafusco J. (2003) The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits : recent challenges and their implications for novel drug development. The journal of pharmacology and experimental therapeutics 306:821-827
62. Taylor P., Brown J. Synthesis, storage and release of acetylcholine, in : Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6ème édition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. [en ligne] Disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28051/ (consulté le 6 septembre 2015)
63. Francis P., Palmer A., Snape M., et al. (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease : a review of progress. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:137-147
64. ANSM Résumé des caractéristiques du produit : Aricept. (2013) [en ligne] Disponible sur http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223140.htm (consulté le 6 septembre 2015)
65. Résumé des caractéristiques du produit : Exelon [en ligne] Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140407128470/anx_128470_fr.pdf (consulté le 8 septembre 2015)
66. ANSM Résumé des caractéristiques du produit : Reminyl (2015) [en ligne] Disponible sur http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64994620&typedoc=R (consulté le 8 septembre 2015)

67. Francis P., Nordberg A., Arnold S. (2005) A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection : do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease. Trends in pharmacological sciences 26:104-111
68. Hachisu M., Konishi K., Hosoi M., et al. (2015) Beyond the hypothesis of serum anticholinergic activity in Alzheimer's disease : acetylcholine neuronal activity modulates brain-derived neurotrophic factor production and inflammation in the brain. Neurodegenerative diseases 15:182-187
69. Tabet N. (2006) Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease : anti-inflammatories in acetylcholine clothing! Age and Ageing 35:336-338
70. Racchi M., Mazucchelli M., Porrello E., et al. (2004) Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules. Pharmacological Research 50:441-451
71. Raskin MA., Peskind ER., Wessel T., et al. (2000) Galantamine in AD: a 6-month, randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension : the galantamine USA-1 study group. Neurology 54:2261-2268
72. Tariot PN., Solomon PR., Morris JC., et al. (2000) A 5-month randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology 54:2269-2276
73. Wilcock G., Lilienfeld S., Gaens S. (2000) Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1. BMJ 321:1-7
74. Rösler M., Anand R., Cicin-Sain A., et al. (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 318:633-640
75. Winblad B., Cummings J., Andreasen N., et al. (2007) A six-month, double-blind, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. International Journal of Geriatric Psychiatry 22:456-467
76. Roger SL., Farlow MR., Doody RS., et al. (1999) A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology 50:136-145
77. Lee P., Hsiung GY., Seitz D., et al. (2011) Cholinesterase inhibitors. BC medical journal 53:404-408
78. Haute Autorité de Santé (2009) Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne. Bon usage des médicaments. [en ligne] Disponible sur http://www.has-sante.fr (consulté le 9 septembre 2015)
79. (2008) Les médicaments de la maladie d'Alzheimer. Mini-dossier Prescrire. Revue Prescrire [en ligne] Disponible sur http://www.prescrire.org/minidossiers/dossierAlzheimerMedoc.php (consulté le 9 septembre 2015)
80. (2012) Maladie d'Alzheimer : une efficacité très modeste et transitoire des anticholinestérasiques au prix de troubles cardiaques graves. Prescrire. [en ligne] Disponible sur http://www.prescrire.org/fr/3/31/48112/0/NewsDetails.aspx (consulté le 9 septembre 2015)
81. Johnson J., Kotermanski S. (2006) Mechanism of action of memantine. Current opinion in pharmacology 6:61-67
82. Danysz W., Parsons C., Stöffler H., et al. (2000) Neuroprotective and pharmacological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotoxicity research 2:85-97

83. Parsons C., Stöffler H., Danysz W. (2007) Memantine : a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even worse. Neuropharmacology 53:699-723
84. Winblad B., Jones R., Wirth Y., et al. (2007) Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dementia and geriatrics cognitive disorders 24:20-27
85. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. (2015) Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 10(4): e0123289. doi:10.1371/journal.pone.0123289
86. Résumé des caractéristiques du produit : Ebixa [en ligne] Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121031124910/anx_124910_fr.pdf (consulté le 9 septembre 2015)
87. Haute Autorité de Santé (2012) Place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Bon usage du médicament [en ligne] Disponible sur http://www.has-sante.fr (consulté le 9 septembre 2015)
88. Commission de la transparence, Haute Autorité de Santé. (2011) Annexe II Données sur les conditions d'évaluation et l'impact de santé publique des médicaments symptomatiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer, du rapport d'évaluation du 19 octobre 2011 et du 14 septembre 2011.
89. Commission de la transparence, Haute Autorité de Santé (2011) Rapport d'évaluation du 19 octobre 2011 et du 14 septembre 2011 [en ligne] Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/rapport_d_evaluation_mdc_alzheimer_-_ct_2011.pdf (consulté le 9 septembre 2015)
90. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (2008) Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias [en ligne] Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003562.pdf (consulté le 20 décembre 2015)
91. Food and Drug Administration, Center for drug evaluation and research (2013) Guidance for industry, Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease [en ligne] Disponible sur http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm338287.pdf (consulté le 20 décembre 2015)
92. Broich K., Schlosser-Weber G., Weiergräber M., Hampel H (2012) Regulatory requirements on clinical trials in Alzheimer's disease. Alzheimer's disease-Modernizing concept, biological diagnosis and therapy, 28:168-178
93. Schneider LS., Mangialasche F., Andreasen N., et al (2014) Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2004. Journal of internal medicine 275:251-283
94. Vellas B., Carrillo M., Sampaio C., et al (2013) Designing drug trials for Alzheimer's disease : what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD task force. Alzheimer's & dementia 9:438-444
95. Dubois B., Feldman H., Jacova C., et al (2014) Advancing research diagnosis criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet neurology 13:614-629
96. Schneider L. (2014) Rethinking FDA's 2013 guidance on developing drugs for early stage Alzheimer disease. Alzheimer dementia 10(2):247-250

97. Xiong C., van Belle G., Miller J., Morris J. (2011) Designing clinical trials to test disease-modifying agents – application to the treatment trials of Alzheimer's disease. Clinical trials 8(1):15-26
98. Robert P., Ferris S., Gauthier S., et al (2010) Review of Alzheimer's disease scales: is there a need for a new multi-domain scale for therapy evaluation in medical practice? Alzheimer's research and therapy 2:24-37
99. Cano S., Posner H., Moline M., et al (2011) The ADAS-cog in Alzeimer's disease clinical trials: psychometric evaluation of the sum and its parts. Journal of neurology neurosurgery and psychiatry 81(12), pp1363
100. Crey D. (2012) Alzheimer's test may undermine clinical trials [en ligne] Disponible sur http://www.nature.com/news/alzheimer-s-test-may-undermine-drug-trials-1.12079 (consulté le 20 décembre 2015)
101. Wesnes K. (2014) Moving beyond the pros and cons of automating cognitive testing in pathological aging and dementia: the case for equal opportunity. Alzheimer's research and therapy 6:58-65
102. Galasko D., Bennett D., Sano M., et al (1997) An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease; the Alzheimer's disease cooperative study Alzheimer disease associated disorders 53:471-481
103. Cedarbaum J., Jaros M., Hernandez C., et al (2013) Rationale for use of the clinical dementia rating sum of boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. Alzheimer's & dementia 9:45-55
104. Jia Q., Deng Y., Qing H. (2014) Potential therapeutic strategies for Alzheimer's disease targeting or beyond β-amyloid: insights from clinical trials. Biomedical research international 2014:837157
105. Merck (2013) Merck advances development program for investigational Alzheimer's disease therapy MK-8931 [en ligne] Disponible sur http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-advances-development-program-investigational-alzheimer (consulté le 20 décembre 2015)
106. Menting K., Claassen J. (2014) β-secretase inhibitor; a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease. Frontiers in aging neuroscience 6:165
107. Cerespir (2013) Cerespir incorporated is pleased with positive interim phase 2 results for CHF5074 in patients with mild cognitive impairment, presented by Chiesi at the AAIC 2013 meeting in Boston [en ligne] Disponible sur http://www.cerespir.com/cerespir-incorporated-is-pleased-with-positive-interim-phase-2-results-for-chf-5074-in-patients-with-mild-cognitive-impairment-presented-by-chiesi-at-the-aaic-2013-meeting-in-boston/ (consulté le 28 décembre 2015)
108. Cerespir (2014) Cerespir incorporated announces the inauguration of its clinical advisory board [en ligne] Disponible sur http://www.cerespir.com/cerespir-incorporated-announces-the-inauguration-of-its-clinical-advisory-board/ (consulté le 28 décembre 2015)
109. Denvir J., Neitch S., Fan J. et al. (2015) Identification of the PS1 Thr147Ile variant in a family with very early onset dementia and expressive aphasia. Journal of Alzeimer's disease 46(2):483-490
110. Journal of Alzheimer's disease (2015) Severe Alzheimer's patient responds to bryostatin treatment [en ligne] Disponible sur http://www.j-alz.com/content/severe-alzheimers-patient-responds-bryostatin-treatment (consulté le 28 décembre 2015)
111. McGuinness B., Craig D., Bullock R., et al. (2014) Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database of Systematic Review Issue 7. Art. No.: CD007514.

112.Swiger K., Manalac R., Blumenthal R., et al. (2013) Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. Mayo Clinics Proceedings 88(11):1213-1221
113. Song Y., Nie H., Xu Y., et al. (2013) Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. Geriatrics & gerontology international 13(4)817-824
114. Pandey R., Gupta P., Jha D., Kumar S. Role of statins in Alzheimer's disease: a retrospective meta-analysis for commonly investigated clinical parameters in RCTs. The international journal of neuroscience 123(8)521-525
115. Alzforum. ELND005 [en ligne] Disponible sur http://www.alzforum.org/therapeutics/elnd005 (consulté le 28 décembre 2015)
116. Transition Therapeutics (2015) Transition Therapeutics announces results of data analysis from ELND005 phase 2/3 clinical study in agitation and aggression in Alzheimer's disease patients [en ligne] Disponible sur http://transitiontherapeutics.com/media/press_releases/20151015.pdf (consulté le 28 décembre 2015)
117. Delrieu J., Ousset PJ., Voisin T., Vellas B. (2014) Amyloid beta peptide immunotherapy in Alzheimer disease. Revue neurologique 170 :739-748
118. Farlow MR., Andreasen N., Riviere ME., et al. (2015) Long-term treatment with active AB immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. Alzheimer's research & therapy 7(1):23
119. Alzforum. CAD106 [en ligne] Disponible sur http://www.alzforum.org/therapeutics/cad106 (consulté le 28 décembre 2015)
120. Alzforum (2014) In surprise, placebo, not AB vaccine, said to slow Alzheimer's [en ligne] Disponible sur http://www.alzforum.org/news/research-news/surprise-placebo-not-av-vaccine-said-slow-alzheimers (consulté le 28 décembre 2015)
121. Roche (2014) Roche provides update on gantenerumab development programme [en ligne] Disponible sur http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2014-12-19b.htm (consulté le 28 décembre 2015)
122. ClinicalTrials.gov (2015) [Ressource électronique] United States Government Database. Disponible sur http://www.clinicaltrials.gov (consulté en décembre 2015)
123. Alzforum. Aducanumab [en ligne] Disponible sur http://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab (consulté le 29 décembre 2015)
124. Alzforum. Crenezumab [en ligne] Disponible sur http://www.alzforum.org/therapeutics/crenezumab-0 (consulté le 29 décembre 2015)
125. Relkin N. (2014) Clinical trials of intravenous immunoglobulin for Alzheimer's disease. Journal of clinical immunology 34 Suppl 1:S74-79
126. Boutajangout A., Wisniewski T. (2014) Tau based therapeutic approaches for Alzheimer's disease. Gerontology 60(5):381-385
127. Lovestone S., Boada M., Dubois B., et al. (2015) A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease 45(1):75-88
128. Wischik C., Staff R., Wischik D., et al. (2015) Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild to moderate Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease 44(2):705-720
129. Axon (2015) Axon's AADVAC1 Tau vaccine one of the hot topics at CTAD 2015 conference [en ligne] Disponible sur http://www.axon-neuroscience.eu/docs/press-release-ctad.pdf (consulté le 29 décembre 2015)

130. Alzforum. Encenicline [en ligne] Disponible sur http://www.alzforum.org/therapeutics/encenicline (consulté le 29 décembre 2015)
131. Forum Pharmaceuticals Inc. (2015) Forum Pharmaceuticals Inc. Announces removal of partial clinical hold on phase 3 encenicline program for cognitive impairment in schizophrenia [en ligne] Disponible sur http://www.businesswire.com/news/home/20151111005194/en/FORUM-Pharmaceuticals-Announces-Removal-Partial-Clinical-Hold (consulté le 29 décembre 2015)
132. Butchart J., Brook L., Hopkins V., et al. (2015) Etanercept in Alzheimer disease, a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. Neurology 8(4):2161-2168
133. Dysken M., Sano M., Asthana S., et al. (2014) Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA Cooperative randomized trial. JAMA 311(1):33-44
134. Oussert PJ., Cummings J., Delrieu J., et al. (2014) Is Alzheimer's disease drug development broken? What must be improved. The journal of prevention of Alzheimer's disease 1(1):40-45
135. Ousset Pierre-Jean. CRC PJO [presentation powerpoint]. Destinataire : Coline Labbé. 30 janvier 2016. Communication personnelle
136. CeNGEPS (2013) Résau Alzheimer [en ligne] Disponible sur http://www.cengeps.fr/sites/default/files/reseaux-investigation/Alzheimer%20VF.pdf (consulté le 31 janvier 2016)
137. Ousset Pierre-Jean. Task force Barcelon 2015 [présentation powerpoint]. Destinataire : Coline Labbé. 30 janvier 2016. Communication personnelle

Table des matières

Remerciements 2
Sommaire 5
Liste des illustrations 8
Liste des abréviations 9
Introduction 12
Partie I : La maladie d'Alzheimer, de la clinique à la physiopathologie 13
Chapitre I - Épidémiologie 13
Chapitre II – Présentation de la maladie 15
Section I - De la MA à la démence 15
A- Symptomatologie 15
1- Troubles cognitifs 15
2- Troubles du comportement 17
B- Les stades de la maladie 17
1- Stades précliniques 18
2- MCI 19
3- DTA 19
C- Diagnostic 20
Section II - Facteurs de risque 20
A- Formes autosomiques dominantes 21
2- PSEN1 22
3- PSEN2 22
B- Facteurs de risque génétiques 22
C- Facteurs de risque cardiovasculaires 23
1- Diabète 23
2- Obésité 23
3- Dyslipidémie 24
4- Hypertension 24
5- Résistance à l'insuline 25
D - Autres facteurs de risque et facteurs protecteurs 25
Section III - Complications 25
A- Conséquences pour le patient 26
1- Dénutrition 26
2- Troubles psychocomportementaux 26
3- Chutes et fractures 26
4- Complications neurologiques 27
5- Accidents 27
B- Conséquences sur l'entourage 27
C- Conséquences sociétales 27
Chapitre III - Physiopathologie 28
Section I – Le peptide amyloïde 28
A - Synthèse 28
1- Voie non amyloïdogénique 29
2- Voie amyloïdogénique 29
3- Engagement dans le processus pathologique d'agrégation en plaques 29

B- Implication dans la pathogenèse 31
1- Rôles des oligomères 31
a- Dommages oxydatifs 31
b- Hyperphosphorylation de la protéine Tau 31
c- Inflammation chronique 32
d- Excitotoxicité glutamatergique 33
i) Action directe 33
ii) Action indirecte 34
2- Rôles des plaques 34
Section II – La protéine Tau 34
A - Hyperphosphorylation 35
1- Diminution de la déphosphorylation 35
2- Augmentation de la phosphorylation 35
B- Toxicité de P-Tau 35
1- Désorganisation du cytosquelette 36
2- Formation de neurofibrilles toxiques 36
C- Implication dans la neurodégénerescence 37
Section III - Corrélation et dynamique entre peptide amyloïde et protéine Tau 38
Partie II : Du diagnostic à la prise en charge du patient Alzheimer 41
Chapitre I - Le parcours de soins du patient Alzheimer 41
Section I – Améliorer le diagnostic 41
A- Un ensemble de structures dédiées au diagnostic 41
1-Les consultations mémoire et les centres mémoire de ressources et de recherche 41
a-Missions 42
b-Indicateurs d'activité 43
2- Les consultations mémoire labellisées 44
3-Le Centre National de Référence des malades jeunes Alzheimer 45
B- L'annonce du diagnostic 45
1- Définition par le plan Alzheimer 2008-2012 45
2-Recommandations de la HAS 46
Section II – Le suivi du patient Alzheimer 47
A- Le dispositif des Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer 47
1-Les MAIA en théorie 47
a-Une « porte d'entrée unique » 48
b-L'intégration 48
2-Les MAIA en pratique 48
a-Fonctionnement 49
i) La concertation 49
ii) Le guichet intégré 49
iii) Résumé du fonctionnement d'une MAIA 49
b- Le déploiement territorial des MAIA 50
c-Des résultats encourageants 51
B- Les équipes spécialisées Alzheimer 51
1-Fonctionnement des ESA 51
2-Déploiement des ESA 52

Section III – Prise en charge des situations de crise 52
A- Prévention de l'épuisement de l'aidant 53
B- Accueil du patient présentant des troubles psycho-comportementaux 53
1-Les structures de prise en charge au sein des EHPAD 54
a-Les PASA 54
b-Les UHR 55
2-Les unités cognitivo-comportementales 55
C-Stratégies de prise en charge des patients présentant des troubles psycho-comportementaux 56
1-Approches pharmacologiques 56
2-Approches non pharmacologiques 58
Chapitre 2 – Les traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer 61
Section I – Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase 61
A-Rationnel et mécanisme d'action 61
1-L'hypothèse cholinergique 61
a-De la synthèse à la dégradation de l'acétylcholine 61
b-Dérégulations à l'origine de l'hypothèse cholinergique 62
2-Mécanismes d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 62
a-Restauration de la transmission cholinergique 62
i) Donépézil 62
ii) Rivastigmine 63
iii) Galantamine 63
b-Autres mécanismes d'action 63
i) Neuroprotection 63
ii) Action anti-inflammatoire 64
iii) Effets sur Aβ et P-Tau 64
B-Études cliniques des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer 65
1-Reminyl® 65
a- L'étude GAL-INT-1 65
b- L'étude GAL-USA-10 66
c- L'étude GAL-USA-1 67
d-Résumé 67
2-Exelon® 67
a-Évaluation des formes gélules : l'étude du B303 Exelon Study Group 68
b-Évaluation de la forme patch : l'étude IDEAL 68
c-Résumé 69
3-Aricept® 69
C-Effets indésirables des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 70
Section II – La mémantine 71
A-Rationnel et mécanisme d'action 71
1-Pharmacologie de la transmission glutamatergique 71
2-L'hypothèse glutamatergique 72
3-Mécanisme d'action de la mémantine 73
B-Études cliniques de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer 74
C-Effets indésirables de la mémantine 77
Section III – Données d'utilisation des médicaments symptomatiques de la MA 78

A-Conditions de prescription et bon usage des médicaments 78
B-Données d'utilisation en vie réelle 79
Chapitre 3 – Limites des traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer 81
Partie 3 : Etat de la recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer en 2015 85
Chapitre I – Méthodologie des essais cliniques de la MA 85
Section I – Recommandations des agences 85
A-Méthodologie des essais cliniques évaluant un candidat médicament à visée symptomatique 85
B-Méthodologie des essais cliniques évaluant un candidat médicament agissant sur le cours de la maladie 87
1) Définition de la population de sujets à inclure 87
a- Recommandations des agences 87
b- Utilisation des biomarqueurs dans le diagnostic des stades précliniques 88
c-Limitations des recommandations et des moyens existants 89
2) Démonstration de l'effet sur le cours de la maladie 90
a-Approches réglementaires 90
b-Critères de jugement 91
c-Schémas d'étude 92
C-Méthodologie des essais cliniques de prévention 93
Section II – Les critères de jugement dans les essais cliniques 94
A- Évaluation de la cognition 94
1) MMSE 95
2) L'ADAS-cog 95
a- Rappel de mots 96
b- Nommer des objets et ses doigts 96
c- Réponse aux commandes 96
d- Praxies constructives 96
e- Praxies idéatoires 96
f- Orientation 97
g- Reconnaissance de mots 97
h- Capacité à se rappeler des instructions 97
i- Qualité du langage oral, difficulté à trouver ses mots et compréhension 98
j- Limites de l'ADAS-cog 98
3) Autres échelles 98
4) Les batteries informatisées 98
B- Évaluation des capacités fonctionnelles 99
1) ADL et dérivés 99
2) Autres échelles 100
C-Evaluation globale 100
1) CDR 100
2) CIBIC-Plus 101
D- Evaluation d'autres domaines 102
Chapitre 2 – Les nouvelles cibles thérapeutiques dans les essais cliniques 103
Section I – Les anti-amyloïdes 103
A- Agir sur la voie de synthèse 103
1) Inhiber la β-sécrétase 103
2) Inhiber la γ-sécrétase 105

B- Empêcher l'agrégation des formes solubles en plaques 106
1) Inhiber l'agrégation protéique 106
2) Complexer les ions métalliques 107
C- Favoriser l'élimination des fibrilles et des formes solubles 107
1) Mécanismes d'action 107
2) Immunisation active 108
3) Immunisation passive 109
Section II – Les anti protéine Tau 110
A- Inhiber la phosphorylation de Tau 110
B-Empêcher l'agrégation de P-Tau en neurofibrilles 111
C-Favoriser la dégradation des neurofibrilles 111
Section III – Autres stratégies 112
A- Corriger les déficits en neurotransmetteurs 112
B- Réduire l'inflammation et l'oxydation 113
Chapitre 3 – Panorama des études cliniques dans la MA 115
Section I – Etat de la recherche clinique dans la MA dans le monde en 2015 115
A- selon l'état d'avancement 115
B- selon les critères de jugement 116
C- selon l'année d'enregistrement 117
Section II – Etat de la recherche clinique dans la MA en France en 2015 117
A- selon l'état d'avancement 118
B- selon les critères de jugement 118
C- selon l'année d'enregistrement 119
Chapitre 4 – Les moyens de la recherche clinique 121
Section I – La recherche clinique en pratique 121
A-Constatations du symposium de 2013 121
1) Le ralentissement des inclusions 121
2) La complexification des études 122
B-Retour d'expérience personnelle 123
Section II – Les réseaux de recherche clinique dans la MA 124
A-Réseaux nationaux 124
B-Réseaux européens 125
Conclusion 127
Bibliographie 129
Table des matières 138
Summary 143

Summary

Alzheimer's disease incidence has been increasing in France and worldwide. At the most advanced stage of the disease, patients suffer from severe cognitive disorders that alter the quality of life of theirs, but also of their caregivers. The physiopathology of the disease is complex and remains partially unexplained. The accumulated knowledge about some of the pathological mechanisms helped develop the drugs that are being used. These drugs belong to the current standard of care, which has been evolving to become more consistent and which involves non-pharmacological methods. The efficacy of current therapeutics is questionable. It has led to focus on new targets that are being investigated in clinical trials. The aim of this work was to describe the standard of care of Alzheimer's patients, but also to focus on ongoing clinical trials and on the results that have been obtained until 2d December 2015.

AUTEUR : Coline Labbé

TITRE : La prise en charge des patients Alzheimer en 2015 : état des lieux et perspectives de la recherche clinique

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Pierre-Jean Ousset

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : Toulouse, le 1er avril 2016

RESUME

La maladie d'Alzheimer est en constante progression en France et dans le monde. Sous sa forme la plus évoluée, les patients déments souffrent de troubles sévères de la cognition qui altèrent leur qualité de vie, mais aussi celle de leurs aidants. La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est complexe et comporte des zones d'ombre. La connaissance de certains des mécanismes impliqués a permis de développer les médicaments dont nous disposons à l'heure actuelle. Ils font partie intégrante de la prise en charge des patients, qui a évolué pour gagner en cohérence et qui revendique des méthodes non pharmacologiques. L'efficacité contestable des thérapeutiques actuelles a amené à se tourner vers de nouvelles cibles thérapeutiques qui sont exploitées en recherche clinique. L'objet de cette thèse est de décrire le parcours de soins du malade alzheimer, et de faire un point sur les essais cliniques en cours et sur les résultats obtenus au 2 décembre 2015.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES : Maladie d'Alzheimer - Recherche clinique – Cible thérapeutique – Peptide amyloïde – Protéine Tau

Centre Mémoire – Gérontopôle
Pôle gériatrie
Hôpital La Grave
Place Lange – TSA 60033
31059 Toulouse Cedex 9