

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2013

THESES 2013 TOU3 2083

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Laurie PASTEUR

**LA MALADIE D'ALZHEIMER : INTERET DES MOLECULES
D'ORIGINE NATURELLE**

Le 18 Octobre 2013

Directeur de thèse : Docteur Anne-Cécile Le Lamer

JURY

Président :	Pr Claude Moulis
1 ^{er} assesseur :	Dr Anne-Cécile Le Lamer
2 ^{ème} assesseur :	Dr Jean-Florent Cazes
3 ^{ème} assesseur :	Dr Nicolas Célières

Remerciements

A notre Président de jury,

Monsieur le Professeur Claude Moulis,

Professeur des universités,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous adresse mes remerciements respectueux et ma profonde reconnaissance.

A notre Maître de Thèse,

Madame le Docteur Anne-Cécile Le Lamer,

Maître de conférences,

J'aimerais vous remercier pour m'avoir aidée et soutenue dans l'accomplissement de ce travail.

Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre confiance. Egalement pour votre enseignement et votre gentillesse que nous avons pu apprécier durant notre 6^{ème} année (sans oublier les petits conseils sur la cuisson des champignons...)

Je vous remercie également pour votre présence à ce jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Jean-Florent Cazes,

Docteur en Pharmacie,

Tout d'abord, j'aimerais te remercier pour ton intérêt certain à tout ce que j'ai pu entreprendre (stage, thèse,...). C'était un honneur de travailler à tes côtés durant mon stage de 6^{ème} année, je te remercie d'ailleurs de m'avoir fait partager tes connaissances, de m'avoir particulièrement bien formé et de ton soutien tout au long de ces 3 mois. Je suis très heureuse que tu sois encore à mes côtés en ce jour spécial, extrêmement flattée de te voir juger mon travail et particulièrement fière de te compter dans mes amis les plus proches.

Ps : Tu restes quand même mon petit papy Cazes (assez les fleurs ;))

A Monsieur le Docteur Nicolas Célières,

Docteur en Pharmacie,

Très cher Nini, merci d'être là aujourd'hui, je ne pouvais pas présenter ce travail sans ta présence dans ce jury. Ta gentillesse, ta générosité et ton humour font de toi une personne admirable et indispensable. Je suis fière que tu aies accepté de juger ce travail, d'être l'une des premières à connaître tes petits secrets et de faire partie de ta vie.

A mes parents, merci de m'avoir permis d'être là aujourd'hui, de m'avoir soutenu durant ces longues études, de m'avoir donné le goût du voyage (je m'apprête à marcher dans vos traces...) et de m'avoir appris à toujours donner le meilleur de moi-même. Merci Papa pour tes éternelles et répétitives blagues qui ne font rire que moi. Merci Maman pour tes conseils indispensables, ton tact indéniable (d'autres diront que les chiens ne font pas les chats...) et tes massages irremplaçables qui ont pu me détendre dans de grands moments de stress... Vous avez été une grande source d'inspiration depuis mon plus jeune âge et je suis extrêmement fière d'être votre fille. Même si la démonstration des sentiments n'est pas chose facile dans la famille Pasteur, je vous le dis tout bas... je vous aime très fort.

A mes frères (Thomas, Tanguy, Loïc), merci pour votre soutien... à votre manière... Merci d'être là quand j'en ai besoin. C'était dur d'être la grande sœur quand vous étiez petits mais maintenant c'est que du bonheur et je suis très fière d'avoir une si grande fratrie. J'espère que vous trouverez chacun vos voies et que vous serez très heureux dans vos vies.

A mes grand-parents maternels, merci Mimi pour tes petites attentions et tes petits appels qui me font toujours très plaisir. Merci Jacquot pour ta présence et tes remarques qui me font toujours rire. Merci de m'avoir pris au camp du Domaine pendant toutes ces années, j'ai passé une très agréable jeunesse grâce à vous.

A mes grand-parents paternels, qui, malgré la distance, suivent de très près tout ce que j'entreprends. Merci à Mamoune pour sa présence constante, sa sagesse et sa patience dans la vie de tous les jours. Merci à Papoune pour ses histoires interminables (mais que j'aime toujours réécouter), ses blagues pas souvent drôles et ses conseils toujours utiles. Merci d'avoir toujours été là, pour les chipster, les glaces à la pistache, les balades en hauteur et les parfums d'enfance...

A ma tante, Bab qui a toujours eu un rôle très important dans ma vie depuis toute petite... Celle qui me laissait mettre des chenilles dans son dos, qui m'apprenais à faire de la planche dans les déferlantes de Penfoul et qui m'a enseigné que le doigt d'honneur est un très vilain geste... Quelques paires d'années plus tard, je sais vers qui me tourner pour trouver une oreille attentive et de très bons conseils. Merci à mes cousins et cousines, Killian, Célia et Iléna pour leur présence.

A Mamie...

A mes ami(es) d'aujourd'hui et d'avant...

A mon Aloux, ma meilleure amie, ma sauveuse... toujours là, jours et nuits (si j'avais besoin), merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'étude, de m'avoir aidé également à la réalisation de ce long et fastidieux travail grâce à tes grands talents de traductrice. Merci de me supporter dans la vie de tous les jours, merci pour ta force de caractère qui m'a tant souvent porté et ce malgré la distance. Tellement de souvenirs et d'autres à construire. Une amitié pour la vie... celui qui dit que ça n'existe pas est un gros menteur. Nous l'avions su dès les premiers instants qu'une histoire d'amitié (d'amour ?) allait naître hein? Enfin moi j'dis ça... Merci à MF d'avoir conçu cette adorable créature, de nous avoir amené, ramené du « Xénon » (mais lol) durant nos jeunes années et de toujours être de bonne humeur.

A Quentin, merci de supporter nos appels incessants sans jamais râler (quel est notre record ?) et surtout de rendre heureuse mon amie... Merci d'avoir pu te libérer pour venir

partager ce moment avec moi, je sais que c'était un peu compliqué...Bon, j'en dit pas plus, j'aurais plus de discours à votre mariage après...

A ma ptite Ju, mon amie d'enfance et d'aujourd'hui (14 ans déjà...). Merci de continuer à grandir à mes côtés et de suivre ma vie même à distance. J'admire ta capacité à rebondir et à toujours trouver un moyen de réaliser ce qui te tient à cœur. Notre complicité est inébranlable et notre amitié infatigable...

A Lolo, merci pour ces 14 ans d'amitié maintenant. On est bien loin du temps du champ, des sauts du pont de l'autoroute ou d'autres d'ailleurs et des BROOOOUIII... Fufou Lolo est devenu sage qui l'aurait cru... Merci Nono d'être présente aujourd'hui, cela me fait énormément plaisir.

A Axou, le gars au casque jaune... Merci d'être là quand il faut, d'écouter mes radotages et de m'avoir choisi comme confidente. Il est bien loin le temps des cours de maths à Réussir, des Nouvel ans trop arrosés et des gamineries de lycéens, on est vieux maintenant bouuuu... Merci à Emilie pour nos discussions toujours très intelligentes, d'être la aujourd'hui et de rendre heureux mon ami.

A Odile, toujours entrain de manigancer quelquechose celle-là... Une belle et douce amitié. Tu n'as pas pu être là aujourd'hui mais le cœur y est je le sais ;)

La seconde histoire commence il y a 7 ans... J'ai eu la chance de rencontrer des gens merveilleux et de lier des amitiés éternelles. En quelque sorte, je n'ai pas trouvé de simples amis, j'ai trouvé une belle et grande famille !

A Nico, je ne pouvais passer ce moment sans ta présence. Tu peux gagner la médaille d'or de la bravoure pour m'avoir supporté toutes ces années. Si je suis arrivée jusqu'à cette salle aujourd'hui c'est quand même un peu grâce à toi...

A ma Lolo, mon homonyme, ma bebew... une rencontre marquante. Une fille fragile et forte à la fois, une personne de confiance. Toujours là l'une pour l'autre pour se rappeler les choses importantes, toujours de bons conseils. Je pars à la conquête de ton île, j'espère que tu rentreras pour me faire découvrir les coins magiques dont tu m'as souvent parlé.

A ma smooth, ma colocataire, ma famille du dimanche soir... Merci de m'avoir supporté tous les jours pendant 3 ans (et tout le monde sait que tu peux mériter une médaille ;)), merci d'être toujours partante pour tout, pour ta bonne humeur, tes histoires rocambolesques commençant par « tu sais pas ce qui m'est arrivé... ». Je regrette déjà la cooloc, nos discussions interminables, nos courses à base de fente et notre quotidien plein de joie... Ps : merci à Pitbull et à Seany aussi quand même, il ne faut pas les oublier.

A ma Clinette, mon Clinetto, mon bout en train... Par où commencer... combien d'heures passées ensemble à notre actif ? Ca serait trop long de s'amuser à les compter... Bref, ma découverte, mon coup de foudre (oui oui ca existe même en amitié !!) Qui aurait cru qu'un moyen de contraception aurait pu réunir deux personnes... Merci pour ces mille rires, explorations, bêtises, chuchotements, entre-aides, discussions (intelligentes le matin, un peu moins le soir ;)), confidences, secrets.... Et et ? même à 10000 km je pourrais quand même te faire des blagues sur ta petite taille hein ??

A ma Luloute, mon Burdinus, mon Jiminy Cricket... La sagesse à l'état pur... (Bon une image me vient, d'accord pas tout le temps quand même ;)) Merci d'être toujours là pour écouter mes histoires idiotes, de m'aider à y voir plus clair et de trouver une solution « presque » toujours intelligente... Une amie indispensable, sans jugement et que tout le

monde devrait avoir près de soi... J'espère que j'arrive à te donner ce que tu m'apportes chaque jour.

A ma bobinette, mon broubrou... Rapprochement certain depuis notre voyage en Scandinavie, une révélation... Toujours sourire, toujours partante, un grand courage, une grande générosité et une grande âme qui font de toi une personne formidable, foooormidaable... Malgré ton éloignement dans « le petit Paris », notre amitié ne cesse de grandir ! J'attends ta visite à la Réunion petit brownies !!!

A Auré, ma biche, ma bebom... Merci pour ta folie (bon tu t'es assagi depuis quelques temps c'est vrai.. merci Arnaud ?), merci pour ton entrain communicatif et ton énergie inépuisable (Lendemain de soirée, 2h de sommeil, gueule de bois... ah bon vous êtes fatigués moi je me sens super bien... bon on va faire du kyte!? Oh non Auré...) Merci aussi pour tes petits conseils qui ne tombent jamais dans l'oreille d'une sourde...

A ma Quitou, la Beeeeerthe... Merci d'être toi tout simplement. Pour tes histoires à dormir debout, ton soutien, ton naturel et ta générosité. Merci pour les petits déj, les déj, les diners, les repas post-soirée improvisés ; les blagues pas drôles autour d'un café et les neummmms...

A ma petite Ade, le bout en train du groupe, toujours partante, merci pour ta bonne humeur, ta joie de vivre et tes petites attentions toujours agréables...

A ma Sissou, merci pour tes danses endiablées, tes siestes sur les canapés des boîtes de nuit (tu as testé ceux du bazar?? ah oui il n'y en pas c'est vrai...) Merci pour ton franc parler, pour ton auto-dérision et tes petits conseils utiles...

A Floflo, notre amitié a commencé un beau jour de Septembre, je me rappelle encore l'endroit, le contexte. Je garde en mémoire nos fous rires, nos séances de révisions au soleil, nos doutes, nos joies. Merci d'être là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi... On y est arrivé enfin ! Merci à Antho également pour sa présence et sa gentillesse.

A Quit, je ne sais pas encore si tu seras là mais déjà merci d'avoir essayé. Je suis contente que tu aies pu réussir à faire ce que tu voulais... Tu nous as quitté pour la vie parisienne qui d'ailleurs te va à ravir.

Au bozos...

A mon Jéré... Tout de suite complices, j'ai trouvé en toi l'âme d'un grand frère, d'un confident, d'un ami dont je ne pourrais me séparer. Merci d'avoir supporté mes doutes, mes interventions inutiles et de m'avoir aidé à voir plus clair parfois. Sacré Jérôme... Je ne pars pas pour très longtemps morue arrête de pleurer !

A Bibi, mon binôme de 1^{er} choix... Merci d'avoir supporté ma maladresse et mes disparitions pendant ces longues heures de TP. Merci de nous avoir réexpliqué mille et un protocoles lorsque nous n'écoutions pas avec mon acolyte Justis. Merci pour cette colocation fortuite. A Charlotte Broussoux, le petit Cha qui est entré dans nos vies. Merci pour tes histoires délirantes et tes discours soixante huitards... Merci à tous les 2 d'être redescendu pour ce jour, longue vie dans la capitale...ou pas...

A Lalanne, Toto... Merci de m'avoir donné ce doux surnom ridicule et de me foutre la honte à longueur de temps. Tu nous aimes à ta manière... on le sait. Merci à Flo, pour tes mimiques inimitables et tes remarques toujours pertinentes...

A Doud', merci pour tes idioties et tes excuses bidons. Je te préviens je t'oblige à m'amener pécher à la Réunion, les champis ce sera difficile je pense... A solène, « mais en fait elle est

aussi tarée que nous cette fille... » (découverte le 31 Décembre 2012... Soirée clef de nos existences !) A très vite les amoureux, rendez-vous dans 2 mois ☺

A Dudu, homme au grand cœur, le sage du groupe... (pas toujours quand même), et surtout le futur papa... Merci d'être toujours présent, tu me le montres encore aujourd'hui. A Lucile, merci d'avoir tout fait pour venir passer ce moment avec nous. Je ne serais malheureusement pas là lorsque le miracle arrivera mais skype saura me montrer un petit aperçu du bijou !

A Buff, mon petit Buff... Merci pour ta grande générosité. Personne discrète mais indispensable tu me régaleras toujours avec tes remarques et tes bon petits plats. Oreille attentive tu as tout du parfait gentleman (garde bien ça en tête...).

A Camille, maraine par obligation devenue amie par choix. Merci pour tes supers fiches qui m'ont beaucoup aidé durant ces études interminables. Merci pour ta folie et ta joie de vivre qui me redonne toujours la pêche !

A Charlotte, merci d'être présente aujourd'hui. Merci d'avoir été une super interne et voisine. Je suis très contente d'avoir atterri en stage de cardiologie et d'avoir pu te connaître un peu plus.

A Nauti, dernière découverte et pas des moindres ;)

Merci aux plus vieux, JB, Catalan, Arnaud, Ruff, Nono, Loïc, Naboo et les autres qui ont été des modèles pour nous...

Merci aux autres rencontres, professionnelles notamment (Martine, Françoise, Isabelle, Roselyne,...), vous m'avez beaucoup appris.

Merci à ceux qui ont partagé des grands, petits, longs, courts moments de ma vie (Paul, Aurélie, Kévinou, Olivier, Kévin, Phillipe, Sophie, Romain et les autres que j'oublie)

Merci à tous d'être là pour conclure ces magnifiques années, merci de m'avoir aidé à arriver jusqu'au bout. Vous êtes mes amis, ma famille... bref, des gens géniaux quoi!

Sommaire

Liste des abréviations	4
Liste des figures.....	6
Liste des tableaux.....	8
Historique.....	11
I. Généralités sur la maladie d'Alzheimer.....	12
I.1 Epidémiologie	12
I.1.1 Prévalence	12
I.1.2 Estimation de l'incidence	14
I.2 Les différentes formes de la maladie d'Alzheimer	15
I.2.1 Forme sporadique.....	15
I.2.2 Forme héréditaire.....	16
I.3 Physiopathologie.....	16
I.3.1 L'amyloïdogénèse.....	16
I.3.2 La dégénérescence neurofibrillaire	19
I.3.3 Notion de « cascade amyloïde »	20
I.3.4 La perte neuronale.....	21
I.3.5 Gliose réactionnelle	21
I.4 Conséquences et symptômes.....	22
I.4.1 Atteinte des systèmes de neurotransmetteurs.....	22
I.4.1.1 Le système cholinergique.....	22
I.4.1.2 La voie glutamatergique	23
I.4.2 Manifestations cliniques.....	24
I.4.2.1 Les troubles cognitifs :	24
○ Les troubles du langage :	26
○ La désorientation spatio-temporelle :	26
○ Les troubles praxiques :	26
○ Les troubles gnosiques :	27
○ Les troubles neurologiques :	27
I.4.2.2 Les troubles psycho-comportementaux	27
I.5 Diagnostic.....	29

I.5.1 Notion de MCI : « Mild Cognitive Impairment ».....	29
I.5.2 Diagnostic de la démence	30
I.5.3 Diagnostic de la MA.....	31
I.6 Evolution et stade de la maladie.....	32
I.7 Prise en charge et traitement	34
I.7.1 Traitement médicamenteux.....	34
I.7.2 Prise en charge non médicamenteuse	38
II. Facteurs de risque de la MA.....	40
II.1 L'Age :	40
II.2 Le sexe :	40
II.3 Facteurs de risque génétiques.....	41
II.3.1 Le gène de l'APP	41
II.3.2 Le gène de la préséniline 1	42
II.3.3 Le gène de la préséniline 2	42
II.3.4 L'allèle ε4 de l'Apolipoprotéine E.....	43
II.4 Facteurs de risque cardio-vasculaires	44
II.4.1 Hypertension artérielle	44
II.4.2 L'hypercholestérolémie	45
II.4.3 L'hyperhomocystéinémie	46
II.4.4 Le diabète de type 2.....	48
II.4.5 Mécanismes physiopathologiques	49
II.4.5.1 Hypertension artérielle.....	49
II.4.5.2 Diabète.....	50
II.4.5.3 Hypercholestérolémie	50
II.4.5.4 Hyperhomocystéinémie	50
II.5 Facteurs de risque environnementaux	51
II.5.1 Les traumatismes crâniens	51
II.5.2 Exposition professionnelle.....	52
II.6 Facteurs de risque économiques, sociaux et comportementaux	53
II.6.1 Consommation de tabac.....	53
II.6.2 Le niveau d'éducation	55
II.6.3 Antécédents psychiatriques et dépression	56
II.6.4 L'engagement social	58
II.7 Indice de masse corporelle (IMC).....	59

II.8 Le stress oxydatif :	60
III. Intérêt des molécules d'origine naturelle :	64
III.1 Le <i>Ginkgo biloba</i> :	64
III.1.1 Plante et composition chimique.....	64
III.1.2 Propriétés et usages :	65
III.1.3 Evaluations cliniques.....	66
III.1.4 Applications :	69
III.2 Le <i>Curcuma longa</i> L.	70
III.2.1 Plante et composition chimique.....	70
III.2.2 Propriétés et usages :	71
III.2.3 Evaluations cliniques.....	73
III.2.4 Applications	74
III.3 Le <i>Camellia sinensis</i>	75
III.3.1 Plante et composition chimique.....	75
III.3.2 Propriétés et usages	76
III.3.3 Evaluations cliniques :	78
III.3.4 Applications	78
III.4 Le Resvératrol	81
III.4.1 Plante et composition chimique.....	81
III.4.2 Propriétés et usages	81
III.4.3 Evaluations cliniques	83
III.4.4 Applications	84
III.5 Le <i>Panax ginseng</i>	85
III.5.1 Plante et composition chimique.....	85
III.5.2 Propriétés et usages	86
III.5.3 Evaluations cliniques.....	87
III.5.4 Applications	88
III.6 Le <i>Bacopa monniera</i> :	89
III.6.1 Plante et composition chimique.....	89
III.6.2 Propriétés et usages	90
III.6.3 Evaluations cliniques.....	91
III.6.4 Applications	92
Annexes	95
Bibliographie.....	99

Liste des abréviations

3MS : *Modified Mini Mental State Examination* (Mini-examen modifié de l'état mental)

Ache : Acétylcholine

AChE : Acétylcholine estérase

ACT : Acétylcholine transférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ApoE : Apolipoprotéine E

APP : *Amyloid protein precursor* (Précurseur de la protéine amyloïde)

A β : Peptide A β ou peptide β -amyloïde

CES : comité d'experts spécialisés

COX : Cyclo-oxygénase

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire

DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth edition*
(Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - quatrième édition)

EGCG : gallate du (-)-épigallocatechol

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension artérielle

HZ : Hazard Ratio

IACHÉ : Inhibiteur de l'acétylcholine estérase

IC : Intervalle de confiance

IL-1 : Interleukine-1

IMC : indice de masse corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LOX : Lipo-oxygénase

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : *Mild cognitive impairment* (Trouble cognitif léger)

MMS ou MMSE : *Mini mental state examination* (Mini-examen de l'état mental)

NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.*

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

OR : Odds Ratio

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PHF : *Paired helical filaments* (Filaments appariés en hélice)

PS : plaque sénile

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Préséniline 2

RR : Risque relatif

SNC : Système nerveux central

SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Liste des figures

Figure 1 : Courbe d'incidence de la démence en fonction de l'âge et du sexe	15
Figure 2 : Marquage à l'imprégnation argentique d'une coupe de cortex humain.....	17
Figure 3 : Coloration des plaques amyloïdes par la thioflavine.....	17
Figure 4 : Métabolisme de la protéine précurseur du peptide amyloïde- β (APP).....	18
Figure 5 : représentation d'un ancrage de la protéine Tau permettant la stabilisation des microtubules de façon transverse	19
Figure 6 : Formation des enchevêtrements neurofibrillaires	20
Figure 7 : Comparaison des images d'IRM cérébrale d'un sujet sain et d'un sujet atteint de MA	21
Figure 8 : Fréquence et évolution des SCPD dans la MA.....	29
Figure 9 : Evolution des symptômes de la MA en fonction du MMSE et de l'âge	34
Figure 10 : Mécanisme d'action des traitements de la MA	39
Figure 11 : Les principaux composés actifs du <i>Ginkgo biloba</i>	65
Figure 12 : Incidence cumulée de la MA.....	68
Figure 13 : Structure chimique de la curcumine	71
Figure 14 : Structure chimique de l'EGCG	76
Figure 15 : Structure chimique du resvératrol.....	81

Figure 16 : Rôles du resvératrol sur la cascade amyloïde	82
Figure 17 : Stucture de Rb1.....	86
Figure 18 : Structure chimiques des différents saponosides actifs retrouvés dans <i>Bacopa monniera</i>	90

Liste des tableaux

Tableau 1 : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine	13
Tableau 2 : Estimation du nombre de nouveaux cas annuels de démence en 2003 en France métropolitaine	14
Tableau 3 : Récapitulatif des médicaments de la MA	36
Tableau 4 : Tabagisme et risque de développer la MA	54
Tableau 5 : Education et risque de développer la MA	55
Tableau 6 : Classification des IMC en fonction des différentes études.....	60
Tableau 7 : Incidence probable de la MA, par année.....	68

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neuro-dégénérative qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses. Cette maladie s'accompagne progressivement d'une détérioration intellectuelle induisant des manifestations psychologiques et des troubles du comportement qui conduisent à une perte d'autonomie. C'est la plus fréquente des démences dégénératives. En France, près de 850 000 personnes sont atteintes par cette maladie, et 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

La MA peut toucher des adultes jeunes, mais elle atteint majoritairement les personnes âgées. Elle est en constante évolution du fait de l'augmentation générale de l'espérance de vie et sa prévalence double tous les 5 ans après 65 ans.

D'importants progrès dans la médecine actuelle ainsi que de nombreux travaux ont pu enrichir nos connaissances sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la MA. Malgré cela, l'origine de cette maladie n'est pas encore totalement élucidée. De plus, l'arsenal thérapeutique actuel permet de ralentir la progression et l'apparition des symptômes de la pathologie mais pas de guérir les patients.

En raison du vieillissement de la population et de l'impossibilité de guérir la maladie, la prévention des troubles cognitifs et des démences de type Alzheimer représente un enjeu majeur pour les années à venir. L'identification et la prise en charge des facteurs de risque de ces affections invalidantes doivent donc être une priorité, afin de définir les meilleurs outils d'une prévention précoce.

L'objectif de cette thèse est, dans un premier temps, de rappeler les généralités de la MA. Dans un second temps, à l'aide de différentes études et revues de la littérature, nous analyserons les facteurs de risque qui peuvent augmenter l'incidence de la maladie. Enfin, nous étudierons, à travers plusieurs travaux, six plantes et plus particulièrement les molécules actives qu'elles contiennent, qui

suscitent l'intérêt de nombreux scientifiques, ainsi que la place qu'elles pourraient occuper dans le système de prévention et/ou de traitement de la MA.

Historique

A la fin du XIX^{ème} siècle, la démence est considérée par la majorité des psychiatres comme habituelle et liée à l'usure normale du cerveau par le temps. Cependant au début du XX^{ème} siècle, la neurologie permet de grands progrès notamment dans le domaine de la connaissance des démences. En effet, quelques médecins décident d'étudier de façon plus approfondie l'histologie du cerveau dans les maladies mentales afin de mieux les comprendre.

C'est en 1906, lors d'une réunion de psychiatres allemands, que le docteur Aloïs Alzheimer (1864–1915) a décrit pour la première fois les symptômes d'une patiente âgée de 51 ans, Auguste D., montrant des signes de démence. Elle présente une symptomatologie variée associant une dégradation progressive de ses facultés cognitives (des difficultés de mémoire et de compréhension), allant jusqu'à l'aphasie, une désorientation spatio-temporelle, des comportements incohérents et imprévisibles, des hallucinations, une confusion mentale et une inaptitude psychosociale. Après sa mort, il pratique une autopsie de son cerveau et décrit alors des dépôts protéiques denses à l'extérieur des cellules nerveuses (plaques amyloïdes) ; il retrouve également des enchevêtrements neurofibrillaires et une perte neuronale, en particulier dans le cortex cérébral et l'hippocampe (zone-pivot impliquée dans la gestion de la mémoire). Cette maladie, inconnue jusque-là, est nommée « maladie particulière du cortex cérébral » par Mr Alzheimer. Cependant, après son décès le 15 décembre 1915 et pour rendre hommage à ce grand chercheur, cette maladie prend le nom de maladie d'Alzheimer. Cette description histologique initiale de la maladie d'Alzheimer n'est guère différente de la description actuelle. (Touchet et Portet, 2004)

I. Généralités sur la maladie d'Alzheimer

La MA représente environ 80% des troubles démentiels en France, les autres démences étant d'origine vasculaire ou mixte.

I.1 Epidémiologie

La MA et les syndromes apparentés touchent 850 000 personnes en France, ce qui représente un coût colossal pour la sécurité sociale. En estimant à 225 000 environ le nombre de nouveaux cas chaque année, les tendances et les projections sont très alarmantes : 1 300 000 malades en 2020, et plus de 2 000 000 en 2040. (Deleuze, 2007) L'épidémiologie des démences est un vaste champ de recherches qui doit s'appuyer sur des études longues et coûteuses. Il est difficile de recenser les données de démence pour les personnes âgées de moins de 65 ans car celles-ci représentent une faible proportion de cas. Les données épidémiologiques seront donc présentées uniquement sur la population des 65 ans et plus.

La plupart des données épidémiologiques de démence pour la France sont basées sur l'étude PAQUID (Personnes âgées QUID) (Dartigues et al., 1999). Cette étude a été menée par l'unité Inserm 330 à Bordeaux, sous la direction de Jean-Francois Dartigues et Pierre Barberger-Gateau. Ce suivi a commencé en 1987, il a inclus 3 777 personnes âgées de plus de 65 ans, dans 75 communes de Gironde et de Dordogne. L'objectif de cette étude a été d'analyser le vieillissement cérébral normal et pathologique, ainsi que l'apparition de la perte d'autonomie fonctionnelle après 65 ans.

I.1.1 Prévalence

Bien qu'il soit difficile de recenser les données de démences chez les moins de 65 ans, des estimations réalisées par le groupe EURODEM (réunissant les données de plusieurs études de cohortes européennes) en 1991 ont donné une prévalence de démence de 0,5% chez les femmes et 1,6% chez les hommes entre

60 et 64 ans. Chez les hommes de moins de 60 ans, elle était de 0,2% et de 0,1% chez les femmes. En 2004, il y avait environ 32 000 personnes démentes de moins de 65 ans. (Hofman et al., 1991) Du fait de la durée et du coût de la mise en place d'études longitudinales en population, peu de publications récentes existent concernant la prévalence de la MA et des syndromes apparentés. Les estimations les plus récentes concernant la population française ont été publiées en 2003. (Ramaroson et al., 2003). Globalement, chez les sujets de 75 ans et plus, la prévalence est estimée à 13,2% pour les hommes et à 20,5% pour les femmes dans PAQUID. La prévalence globale estimée chez les 65 ans et plus est plus faible, 6,1% chez les hommes et 8,9% chez les femmes. En rapportant ces chiffres à la population métropolitaine française fournie par l'INSEE pour 2003, on peut estimer le nombre de sujets déments en France métropolitaine à environ 856 000 chez les personnes de 65 ans et plus (Tableau 1). Ces cas surviennent pour 72% chez des femmes et pour 73% chez des personnes de 80 ans et plus.

Tableau 1 : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine. (Ramaroson et al., 2003)

Age	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	9149	16561	25710
70-74	19711	44816	64527
75-79	65798	71349	137147
80-84	71217	164112	235329
85-89	40491	121165	161656
90 et +	31841	200452	232293
Total 65 et +	238207	618455	856662
Total 75 et +	209347	557078	766425

I.1.2 Estimation de l'incidence

En France, le nombre de nouveaux cas annuels de démences peut être estimé à environ 225 000 en 2003 (Tableau 2), alors qu'il était estimé à 186 000 à partir des données initiales de PAQUID.

Tableau 2 : Estimation du nombre de nouveaux cas annuels de démence en 2003 en France métropolitaine. (Ramaroson et al., 2003)

Age	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	2 411	3 597	6 008
70-74	9 543	7 389	16 932
75-79	17 311	22 250	39 561
80-84	21 483	41 562	63 045
85-89	10 893	32 125	43 018
90-99	10 284	46 415	56 699
Total	71 925	153 338	225 263

La cohorte PAQUID a été une des premières études européennes à permettre une estimation de l'incidence de la démence à partir d'un échantillon de la population générale. Au cours des dix années de suivi, 437 cas incidents de démence ont été identifiés, dont 302 sujets atteints de MA. L'incidence de la démence est estimée à 15,9 pour 1000 personne-années, et l'incidence de la MA à 11,7 pour 1000 personnes-années. L'évolution du risque de démence en fonction de l'âge est relativement stable avant 75 ans et s'établit à environ 3,5 pour 1000 personne-années. Après 75 ans, l'incidence croît de façon linéaire pour atteindre 60 pour 1000 personnes-années chez les 90 ans et plus (Letenneur et al., 1994). L'analyse de l'incidence de la démence en fonction de l'âge et du sexe a montré des résultats

intéressants. La courbe d'incidence est plus élevée chez les hommes avant 75 ans. Au-delà, l'incidence chez les femmes devient nettement plus importante. (Commenges et al., 1998 ; Letenneur et al., 1999)

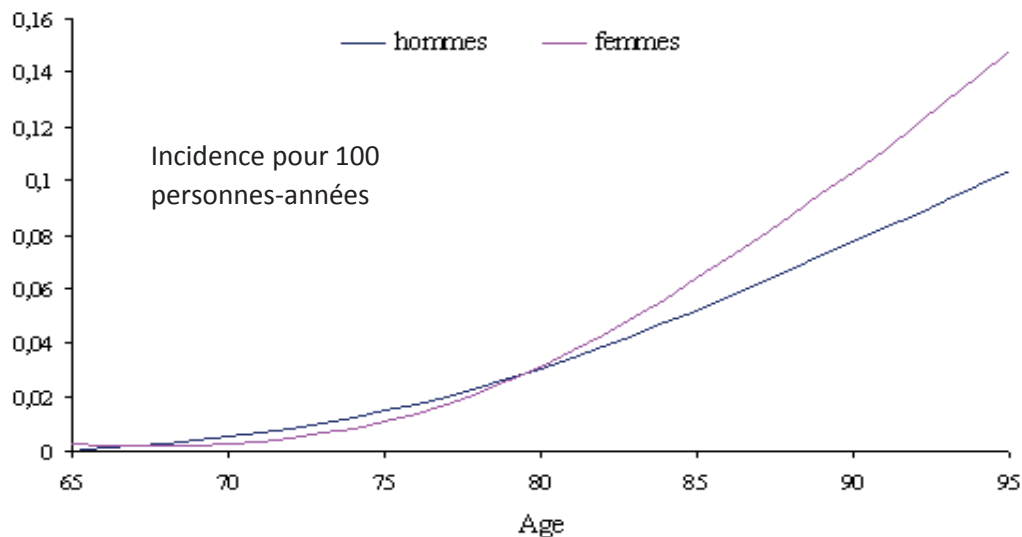


Figure 1 : Courbe d'incidence de la démence en fonction de l'âge et du sexe. (Ramaroson et al., 2003)

I.2 Les différentes formes de la maladie d'Alzheimer

I.2.1 Forme sporadique

La forme sporadique (non héréditaire) est la forme la plus courante (90% des cas) ; elle se développe habituellement chez les gens de plus de 65 ans. Bien qu'elle soit non héréditaire, le patrimoine génétique de près de 10% des personnes atteintes de cette forme pourrait jouer un rôle dans le développement de la maladie, notamment lors de la présence de **l'allèle $\epsilon 4$ de l'Apolipoprotéine E (ApoE)** sur le chromosome 19. En effet, l'ApoE4 est identifiée comme l'un des principaux facteurs de risque dans la forme sporadique de la MA. (Voir I.3 Facteur de risque génétiques). (Touchet et Portet, 2004)

I.2.2 Forme héréditaire

La forme héréditaire est plus rare et représente seulement 10% des patients. C'est une forme familiale dont la transmission suit un mode autosomique dominant. Si un parent est atteint, chaque enfant a une probabilité de 50% d'hériter du gène de la maladie. Ces formes sont plus sévères et peuvent se déclarer avant l'âge de 65 ans. Elles sont dues à trois mutations génétiques principales. Le premier gène porté par le chromosome 21, est celui du **précurseur du peptide amyloïde (APP)** qui déclenche la maladie entre 45 et 65 ans. Les deux autres gènes en cause portés respectivement par le chromosome 14 et 1 sont : **la préséniline 1 (PS1)** qui déclenche la maladie entre 28 et 65 ans et **la préséniline 2 (PS2)** qui la déclenche entre 40 et 85 ans. (Larner et al., 2006) L'effet de ces mutations semble être de favoriser la production ou l'accumulation d'un peptide neurotoxique (peptide A β) dans le cerveau responsable de la formation des dépôts amyloïdes. (Scheuner et al., 1996)

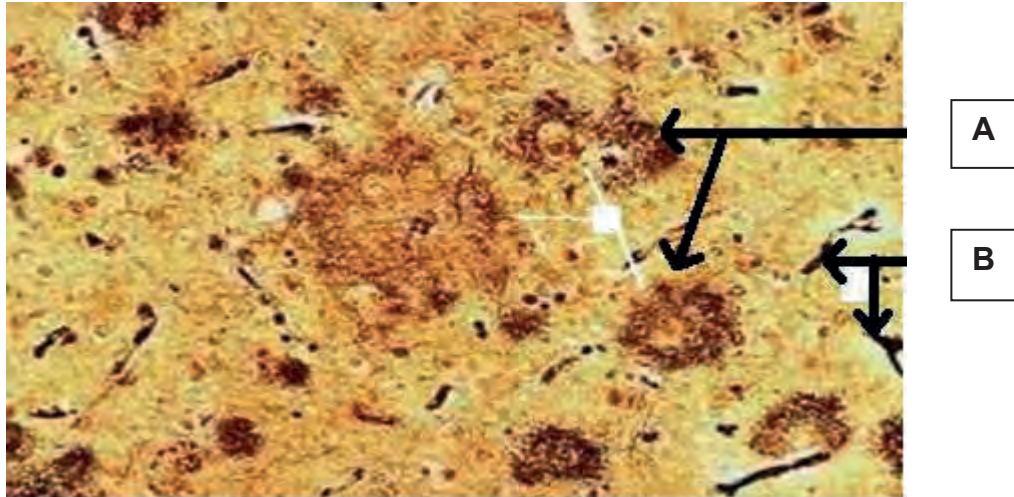
I.3 Physiopathologie

La MA est une maladie neuro-dégénérative qui résulte de l'installation progressive et irréversible de deux processus dégénératifs distincts, l'amyloïdogénèse et la dégénérescence neurofibrillaire. Celles-ci sont à l'origine de deux types de lésions cérébrales : les plaques amyloïdes ou plaques séniles (PS) et les neurones en dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Elles ont pu être identifiées au début du siècle grâce aux techniques histologiques d'imprégnation argentique. Ces lésions sont présentes dans l'ensemble du cortex cérébral et participent à une lésion plus globale du cerveau : l'atrophie corticale.

I.3.1 L'amyloïdogénèse

Le premier type de lésion correspond aux plaques amyloïdes qui sont des formations extra-neuronales constituées d'un dépôt central d'une substance appelée « substance amyloïde ». Cette substance contient un polymère d'un fragment protéique : le peptide β -amyloïde (peptide A β) qui est entouré d'une couronne de débris de prolongements neuronaux. Ces plaques s'accumulent dans la substance

grise du cortex cérébral. Elles peuvent être mises en évidence par des colorants tels que le rouge Congo, la thioflavine ou par imprégnation argentique.



Les vaisseaux sanguins (B) sont fortement marqués par la technique d'imprégnation argentique. De multiples plaques amyloïdes sont visibles (A).

Figure 2 : Marquage à l'imprégnation argentique d'une coupe de cortex humain.

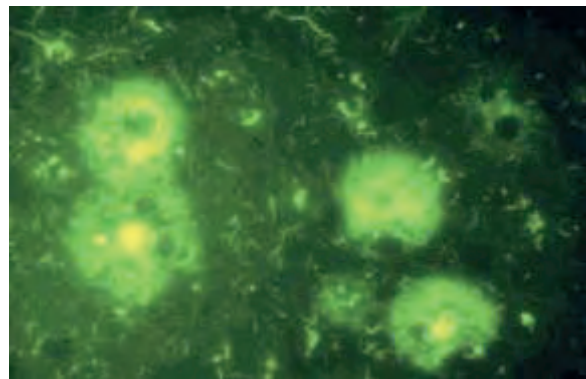


Figure 3 : Coloration des plaques amyloïdes par la thioflavine.

Le précurseur du peptide amyloïde (APP) est une protéine transmembranaire ubiquitaire et est retrouvé chez toutes les espèces animales et dans tous les types cellulaires. Il joue un rôle essentiel dans les cellules et en particulier dans le système nerveux central (SNC). Ce précurseur subit une série de coupures par deux enzymes : la β -sécrétase et la γ -sécrétase permettant de libérer respectivement les extrémités N- et C- terminales du peptide. Cette maturation de l'APP, appelée voie «

amyloïdogénique », permet de libérer le peptide A β . Dans les cerveaux sains, une α -sécrétase intervient ensuite au milieu de la séquence A β ; elle est responsable de la voie de maturation « non amyloïdogénique ». Cette coupure prévient la production de peptide A β en libérant un fragment appelé APP α . (Checler, 2005) Cette molécule naturellement produite dans le cerveau est véhiculée dans l'axone vers l'extrémité nerveuse et la synapse où elle joue un rôle important dans la plasticité neuronale et la neurotransmission. (INSERM, 2007)

Dans la MA, le peptide A β soluble s'accumule principalement en dehors des cellules et échappe aux divers systèmes biologiques d'éliminations, enzymatiques ou cellulaires. En 2010, l'équipe scientifique de Renner et al., a pu isoler des particules d'oligomères A β , les marquer avec des nanoparticules et observer leur action sur des neurones d'hippocampe de souris. Grâce à ce marquage de nanoparticules mis au point dans le laboratoire d'Antoine Triller, les chercheurs ont pu étudier des phénomènes qui se passent à l'échelle du micromètre. Ils ont montré que les oligomères β -amyloïdes fixés à la membrane se déplacent librement à la surface des neurones. Par la suite, leur diffusion latérale est nettement freinée en raison de leur accumulation au niveau des synapses excitatrices : des agrégats amyloïdes se forment, grossissent avec le temps, s'agrègent de plus en plus (polymères, protofilaments, filaments, fibrilles) et forment les plaques séniles. Ces plaques amyloïdes envahissent les neurones du cortex cérébral puis s'attaquent à ceux de l'hippocampe. (Renner et al, 2010)

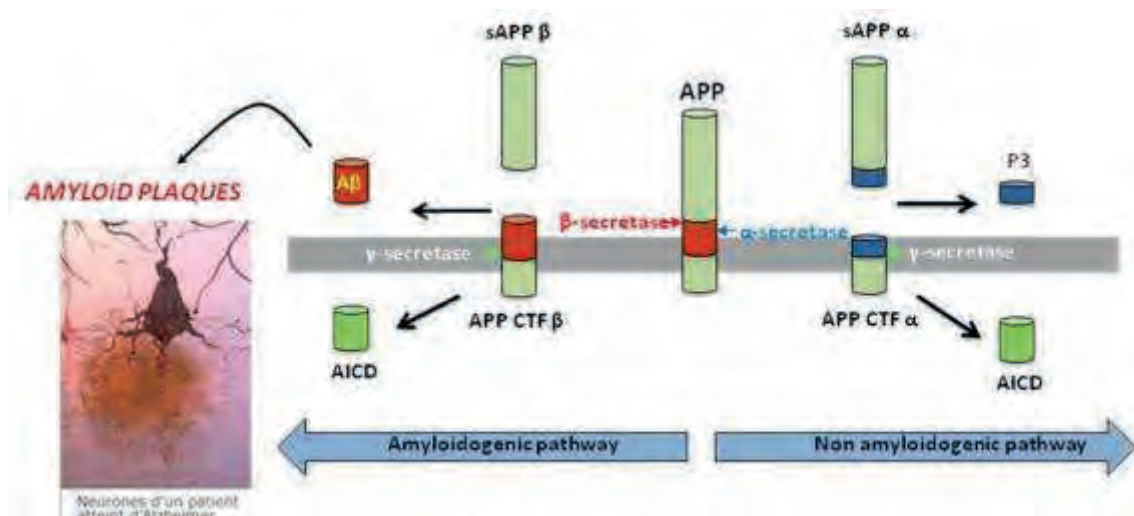


Figure 4 : Métabolisme de la protéine précurseur du peptide amyloïde- β (APP)

I.3.2 La dégénérescence neurofibrillaire

La DNF est principalement composée de la protéine Tau hyperphosphorylée sous forme de filaments pathologiques : les PHF (Paires Helical Filaments). Celle-ci constitue les dépôts intracellulaires de la MA. La protéine Tau est une protéine de 352 à 441 acides aminés présente dans les neurones au niveau des axones. Elle est indispensable au transport des molécules synthétisées dans le corps cellulaire vers les synapses (flux axonal), donc plus généralement à l'activité synaptique. (Delacourte, 2003)

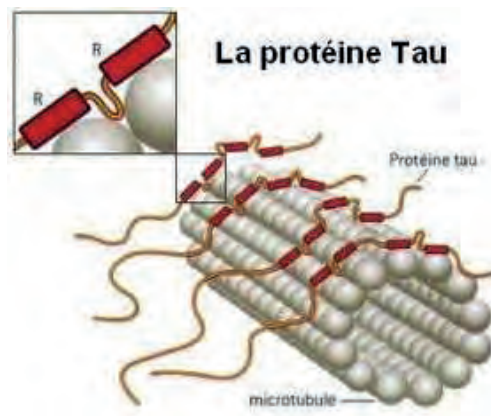


Figure 5 : Représentation d'un ancrage de la protéine Tau permettant la stabilisation des microtubules de façon transverse. (Delacourte, 2003)

Au cours de la MA, une hyperphosphorylation des protéines Tau aboutit à la formation de Tau 55, 64 et 69 en fonction de leur masse moléculaire. Il s'agit de protéines Tau pathologiques. Cette phosphorylation anormale provoque la dépolymérisation des microtubules, la dégénérescence neurofibrillaire puis la mort neuronale. En se détachant, les protéines Tau hyperphosphorylées forment des filaments hélicoïdaux en paires, puis s'agrègent en enchevêtrements neurofibrillaires.

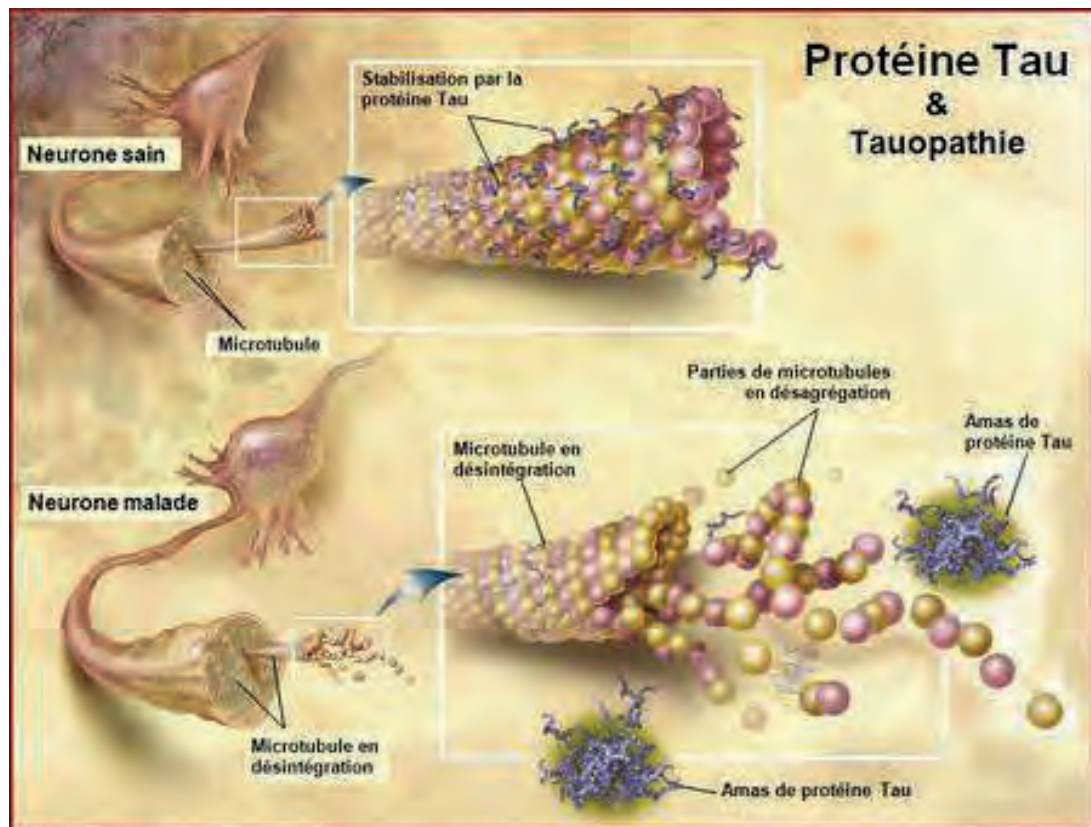


Figure 6 : Formation des enchevêtrements neurofibrillaires.

Il est à noter que cette dégénérescence démarre dans la région hippocampique et se poursuit ensuite, comme une réaction en chaîne, dans les régions corticales associatives, puis dans l'ensemble du cortex cérébral. Elle se termine par la mort de millions, puis de milliards de neurones entraînant ainsi l'apparition des signes cliniques de perte de mémoire, puis de démence. Ces lésions permettent de faire le diagnostic de MA. Cependant, un examen *post mortem* du cerveau est aujourd'hui encore nécessaire.

I.3.3 Notion de « cascade amyloïde »

D'après les données expérimentales sur les modèles animaux (restant très éloignés de la maladie spécifiquement humaine) et du modèle fourni par les formes génétiques de la pathologie, les chercheurs soulèvent l'hypothèse que la formation des PS (ce serait le processus spécifique de la maladie) favoriserait ensuite la formation des DNF (qui seraient associées au processus de vieillissement du cerveau). Cependant, il reste à expliquer pourquoi les deux types de lésions peuvent être

dissociées chez certains malades et pourquoi l'apparition des DNF précède celle des PS au niveau de l'hippocampe du SNC. (Derouesné, 2010)

I.3.4 La perte neuronale

Comme nous l'avons vu précédemment la MA est donc caractérisée par une perte de neurones et de synapses dans le cortex cérébral ce qui engendre sur le plan morphologique une atrophie corticale. L'IRM permet de mettre en évidence cette atrophie qui est d'abord hippocampique (d'où la précocité et l'importance des troubles de la mémoire), puis temporale et frontale. (Duyckaerts et Dickson, 2003)

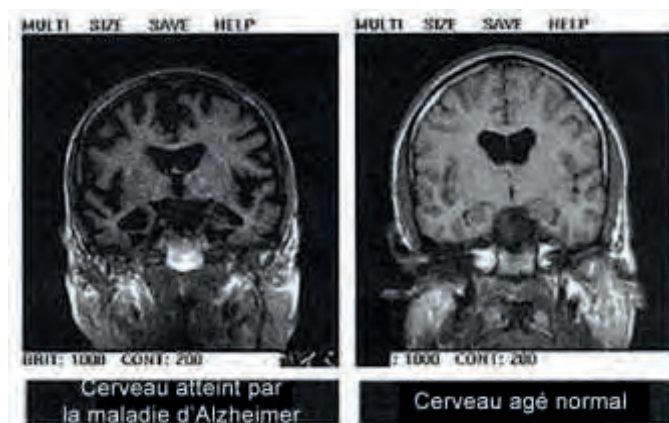


Figure 7 : Comparaison des images d'IRM cérébrale d'un sujet sain et d'un sujet atteint de MA.

La diminution du volume du cerveau n'est pas le seul résultat observé ; le poids du cerveau diminue également et ce de façon hétérogène. On peut observer que le poids des lobes temporaux, pariétaux et frontaux est en moyenne plus léger chez une personne saine du même âge que chez une personne atteinte de la MA. Le lobe occipital, quant à lui est généralement similaire à celui des sujets témoins (Najlerahim et Bowen, 1989). Selon l'Inserm, la perte de volume du cortex entraînerait d'une part une dilatation des ventricules, et d'autre part un élargissement des sillons corticaux, comme observé dans la figure 7. (Inserm, 2007).

I.3.5 Gliose réactionnelle

Les cellules microgliales, cellules similaires à des macrophages ainsi que des astrocytes hypertrophiés, sont souvent au contact des PS, témoins d'une importante

réaction gliale. (Querfuth et LaFerla, 2010) Cette réaction est observée parallèlement à la perte neuronale. Elle est visualisée sur coupe histologique par la présence d'astrocytes hypertrophiques, et démontrée biochimiquement par l'augmentation considérable des taux de GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein), protéine de base des filaments gliaux. Le rôle des astrocytes et des cellules microgliales au cours de la gliose est principalement de phagocyter les neurones morts, et ainsi de participer à la réaction inflammatoire. (Davou et Delacourte, 1999) Actuellement, plusieurs études génétiques et épidémiologiques ont fourni un aperçu des mécanismes inflammatoires dus à cette gliose réactionnelle impliquée dans la MA. Bien que la base moléculaire de la maladie reste inconnue, l'inflammation induite par le peptide A β tient un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. Les cellules microgliales et les astrocytes sont activés par la formation de molécules pro-inflammatoires, ce qui conduirait à des dommages synaptiques, à la perte neuronale, et à l'activation d'autres participants inflammatoires. Bien que le rôle du peptide A β comme un initiateur potentiel d'inflammation ne soit pas évident, son accumulation exercerait un effet indirect par activation des facteurs de transcription tels que NF- κ B et AP-1. Cela donnerait naissance à de nombreux acteurs de l'inflammation comme des cytokines (TNF- α , IL-6) et des chimiokines (MCP-1) qui peuvent agir directement sur le neurone et induire l'apoptose. Enfin, des enzymes seraient aussi impliquées : les lipo-oxygénases (LOX) et les cyclo-oxygénases (COX) responsables de la synthèse des substances pro-inflammatoires comme les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes. (Meraz-Rios et al., 2013)

I.4 Conséquences et symptômes

Ces différents mécanismes vont engendrer plusieurs réactions dans l'organisme à l'origine d'un certain nombre de symptômes.

I.4.1 Atteinte des systèmes de neurotransmetteurs

I.4.1.1 Le système cholinergique

Le système cholinergique est le plus précocement atteint dans la MA. En effet, les neurones cholinergiques sont situés essentiellement dans le septum, avec des projections vers l'hippocampe, vers le noyau basal de Meynert et le cortex, lieu phare de la perte neuronale dans la MA. (Auld et al., 1998)

L'acétylcholine (ACh) est synthétisée dans les neurones pré-synaptiques à partir de la choline de l'acétylcoenzyme A par la choline acétyl-transférase (CAT). Le processus commence lorsque l'acétylcholine est libérée pour traverser la fente synaptique où elle se lie aux récepteurs muscariniques ou nicotiniques de l'autre côté de la synapse. Une fois le signal déclenché, l'acétylcholine est rapidement détruite par l'enzyme, l'acétylcholinestérase (AChE), et est mise à disposition pour être recyclée. (Gies, 2003)

La mort des cellules cholinergiques est observée très tôt dans la MA, elle s'accompagne d'une diminution de la CAT et de l'ACh. Ce système jouant un rôle fondamental dans le fonctionnement cognitif, cette perte constitue la base des tentatives thérapeutiques. En revanche, l'augmentation de l'apport en précurseur de l'ACh n'a pas apporté de résultat. La modulation de la sécrétion de l'ACh et la stimulation des récepteurs post-synaptiques constituent, à l'heure actuelle, des voies de recherche. Ainsi, parmi les différentes cibles possibles, seule l'inhibition de l'AChE a montré des résultats. Une étude récente a montré que les récepteurs cholinergiques, et en particulier ceux de type muscarinique ont un rôle dans la protéolyse du précurseur APP et la production du peptide A β . Ils seraient à l'origine de l'activation de l' α -sécrétase, favorisant ainsi la voie non-amyloïdogénique. Le déficit cholinergique observé dans la MA pourrait donc favoriser la coupure de l'APP par la β -sécrétase et augmenter la production des PS. (Camps et al., 2009)

Il semble donc que le système cholinergique, la génération des plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires soient étroitement liés.

1.4.1.2 La voie glutamatergique

Une autre piste explorée est celle du glutamate ou acide glutamique. Celle-ci sera décrite brièvement. Ce neurotransmetteur joue un rôle important dans la liaison axone-dentrite. Les neurones à glutamate sont impliqués dans les processus cognitifs du cortex tels que l'apprentissage et la mémoire.

Lors de la MA, des dysfonctionnements du métabolisme énergétique et des systèmes de transport du glutamate, ainsi que le stress oxydatif, conduisent à l'accumulation de ce neurotransmetteur dans les synapses. Or, le glutamate induit un effet neurotoxique (appelé excitotoxicité) via l'activation excessive des récepteurs qui

lui sont associés, en particulier les récepteurs du N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). Cette découverte est d'ores et déjà en application puisqu'elle a donné naissance à la classe des antagonistes des récepteurs NMDA (comme la Mémantine) utilisés dans le traitement spécifique de la MA (voir I.7.1 Traitement médicamenteux). (Touchet et Portet, 2004)

I.4.2 Manifestations cliniques

Ces processus pathologiques et ces réactions en chaîne induisent chez le malade différents troubles. La maladie débute la plupart du temps par des troubles cognitifs dont le premier symptôme est la perte de mémoire. Suivent ensuite d'autres désordres cognitifs et psycho-comportementaux.

I.4.2.1 Les troubles cognitifs :

Ils se définissent par la perte progressive et irrémédiable des fonctions cognitives, à savoir :

- la mémoire à court et à long terme (mnésie) ;
- l'orientation spatio-temporelle ;
- le langage (phasie) ;
- la reconnaissance (gnosie) ;
- la gestuelle fine (praxie). (Aguesse, 2008)

○ Les troubles de la mémoire :

Dans 75% des cas, les troubles de la mémoire représentent les symptômes révélateurs de la maladie. Ils occupent donc une position centrale dans l'établissement du diagnostic. La personne oublie des faits passés récents, cela se caractérise par des difficultés à apprendre de nouvelles informations et des oublis concernant des épisodes vécus récemment. Ils sont souvent mis sur le compte de l'âge par les proches mais aussi par le médecin. Un des problèmes essentiels est de différencier MA débutante et troubles de la mémoire supposés être liés au vieillissement normal.

Les deux types de mémoire court et long terme sont touchés. La mémoire à court terme permet de retenir et de réutiliser une quantité limitée d'informations pendant un temps relativement court (<2 min). On y retrouve la mémoire de travail qui est définie comme l'espace dans lequel l'information est maintenue jusqu'à la réalisation de son traitement. Son atteinte, lorsqu'elle est importante, peut perturber de nombreux actes de la vie quotidienne. En effet, à l'examen, les patients peuvent manifester de grandes difficultés à manipuler plusieurs données ou mener plusieurs opérations en même temps. La mémoire à long terme ou secondaire se définit par la possibilité de garder une information en mémoire au-delà de quelques minutes et jusqu'à plusieurs années. Elle concerne les faits anciens comme les faits récents. Au sein de cette mémoire secondaire, il existe ce que l'on nomme la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. La première se définit comme étant « le processus par lequel on se souvient des événements vécus avec leur contexte (date, lieu, état émotionnel) ». Cette mémoire joue un rôle fondamental car c'est elle qui est à l'origine de l'histoire personnelle de chaque individu. Ce syndrome mnésique se manifeste notamment par des oublis répétés comme des rendez-vous, des visites, le chemin de sa maison. La seconde, correspond aux acquisitions culturelles, elle constitue la mémoire des mots, des concepts, des connaissances générales sur le monde, des faits indépendants de l'expérience du sujet. La mémoire épisodique est plus précocement atteinte que la mémoire sémantique, du moins au début de la maladie. (Touchon et Portet, 2004) Elles sont cependant étroitement liées. (Aguesses, 2008) La dernière mémoire touchée est la biographique qui fait référence aux souvenirs et qui restent le plus souvent préservés ; leurs effacements ne se feront que tardivement lors des derniers stades de l'évolution de la maladie.

En fonction des différents stades évolutifs de la maladie, on a pu proposer un profil hiérarchisé des déficits mnésiques touchant successivement mémoire des faits récents, mémoire épisodique, mémoire de travail, mémoire sémantique et mémoire biographique. Ce profil évolutif pourrait refléter l'extension des lésions anatomiques partant des structures hippocampiques, s'étendant aux aires frontales, aux aires associatives temporales et enfin aux structures sous-corticales (Davou et Delacourte, 1999)

- Les troubles du langage :

Après les troubles de la mémoire, les troubles du langage sont les plus fréquemment observés (dans 50% des cas dès le début de la maladie). Le langage écrit se dégrade plus précocement que le langage oral. Une dysorthographe vient en premier lieu avec une difficulté à écrire les mots irréguliers puis les mots simples et enfin une dysgraphie avec une tendance à l'utilisation préférentielle de lettres capitales par des troubles de l'agencement des lettres. Au niveau du langage oral, les troubles prennent la forme d'un manque de mot, rendant la personne incapable de donner le nom d'un concept, d'un objet. Pour pallier ce manque, le patient contourne le trouble phasique par l'utilisation d'autre mot comme « machin », l'emploi de périphrases ou de phrases avortées. (Aguesse, 2008) Plus la maladie progresse, plus le discours devient peu informatif, pauvre et parfois même incohérent. Les troubles de la compréhension deviennent évidents et s'aggravent. Les troubles de la lecture et de l'écriture sont de plus en plus marqués, celle-ci devient d'ailleurs illisible, la signature étant la dernière production graphique à disparaître. (Touchon et Portet, 2004)

- La désorientation spatio-temporelle :

La désorientation spatio-temporelle est un signe clinique précoce. Elle s'effectue d'abord dans un grand environnement puis, dans un espace de plus en plus restreint jusqu'à sa propre habitation. (Davou et Delacourte, 1999)

- Les troubles praxiques :

Les troubles praxiques surviennent un peu plus tard au cours de la MA. Ils incommode la réalisation des moindres gestes quotidiens. Si au début, seule l'apraxie constructive, qui se traduit par la complexité de dessiner des figures géométriques, est souvent présente, par la suite le trouble praxique se complexifie. Vient ensuite l'apraxie idéomotrice concernant la réalisation de gestes sans support d'un objet réel, l'apraxie idéatoire s'appliquant à la réalisation des gestes avec manipulation d'objets réels et enfin l'apraxie de l'habillage. Cette dernière, extrêmement fréquente dans la MA, peut toutefois survenir en l'absence des autres modalités praxiques. (Aguesses, 2008)

- Les troubles gnosiques :

Les troubles gnosiques surviennent également plus tard mais sont nets au stade d'état de la maladie. Ils associent agnosie visuelle, c'est à dire la difficulté de reconnaître les images d'objets puis les objets eux-mêmes. La prosopagnosie est régulièrement observée, le patient étant dans l'incapacité de reconnaître le visage de ses proches. L'anosognosie c'est-à-dire la non conscience des troubles rend difficile la prise en charge de ces patients.

L'ensemble de ces troubles du langage, de la gestualité et de la reconnaissance perceptuelle définit le syndrome aphaso-apraxy-agnosique caractéristique de cette affection. (Touchon et Portet, 2004)

- Les troubles neurologiques :

L'examen neurologique reste longtemps normal ; les symptômes n'apparaissent que tardivement dans l'évolution de la maladie. (Touchon et Portet, 2004) Des troubles de la marche sont généralement observés, en particulier des pas raccourcis et traînants ainsi qu'une rétropulsion qui se définit comme la tendance à la chute en arrière. Elles sont d'ailleurs fréquentes à ce stade. (McKhann et al., 1984) Il peut s'agir également de troubles du tonus, de type frontal ou extra-pyramidal engendrant une rigidité isolée ou associée à une akinésie qui se traduit par l'incapacité ou la difficulté d'exécuter certains mouvements. Des crises comitiales (crises généralisées tonico-cloniques en général) ou des myoclonies non épileptiques ont également été rapportées chez certains patients.

1.4.2.2 Les troubles psycho-comportementaux

Les troubles psycho-comportementaux qui se définissent comme étant « des conduites et attitudes inadaptées aux lieux et aux situations, en référence aux normes culturelles communément admises », sont très fréquentes pour les personnes atteintes de la MA. L'International Psychogeriatric Association (IPA) a proposé la dénomination de ces symptômes par les « symptômes psychologiques et comportementaux des démences » (SPCD), regroupant ainsi les troubles de la perception, du contenu des pensées, de l'humeur ou encore du comportement. (Finkel et al., 1996). Selon l'Inserm, 80% des personnes atteintes par la MA présentent ces SPCD (Inserm, 2007). Il est évident que la dépression est un des

symptômes les plus souvent retrouvés (30% des cas) mais ne représente pas un syndrome dépressif majeur, celui-ci restant exceptionnel. Ces réactions sont souvent associées à des modifications de la personnalité et du caractère. Les plus fréquemment signalées sont l'agitation, l'agressivité, l'errance, la perte d'hygiène, l'incontinence sphinctérienne, l'altération des rythmes de sommeil. Elles ont tendance à s'aggraver parallèlement au déficit cognitif (Teri et al., 1988). Les réactions d'opposition et les troubles psychotiques restent rares, mais ils constituent les symptômes les plus accaparants et les plus difficiles à gérer pour les aidants (Benoit et al., 2006). La perturbation des comportements alimentaires et sexuels est beaucoup plus rare. Les hallucinations et les idées délirantes, à thème de préjudice ou de persécution, non spécifiques, s'observeraient dans 20 à 50% des cas. (Mega et al., 1996) Les épisodes confusionnels sont souvent favorisés par une affection intercurrente, un changement d'environnement ou une intervention pharmacologique intempestive.

Il existe une corrélation entre la fréquence et l'intensité des SPCD, et la sévérité du déficit cognitif. En effet, la fréquence et l'intensité des SPCD auront tendance à augmenter avec l'aggravation du déficit cognitif. Cependant, il est à noter que des pics peuvent intervenir notamment lors de l'annonce du diagnostic, ou encore à l'occasion d'un changement de lieu de vie ou de prise en charge. L'évaluation et la prise en charge de ces symptômes sont indispensables aux différents stades. En effet, ceux ci accélèrent l'évolution de la pathologie en favorisant souvent le recours à l'institutionnalisation. Ils entravent la qualité de vie des patients et alourdissent le fardeau des aidants et de l'équipe soignante (Inserm, 2007).

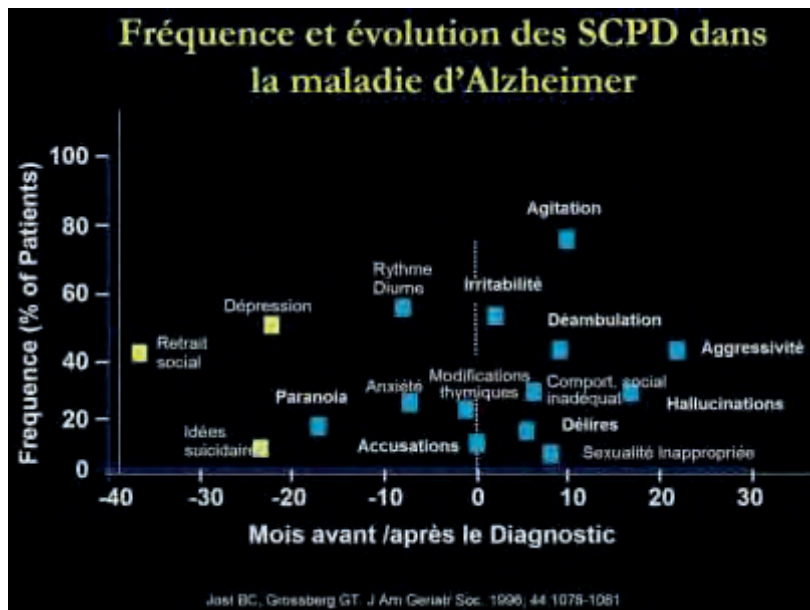


Figure 8 : Fréquence et évolution des SCDP dans la MA. (Jost and Grossberg, 1996)

I.5 Diagnostic

Avant de parler du diagnostic de MA il s'agit d'énoncer le syndrome démentiel d'où tout commence. La démence constitue un syndrome clinique caractérisé par un affaiblissement acquis, progressif et irréversible des fonctions intellectuelles plus important que celui qu'on pourrait attendre du vieillissement normal d'un individu. Elle entrave l'autonomie dans la vie quotidienne, en touchant les fonctions cognitives et non cognitives. La démence atteint, selon les chiffres de l'OMS, 35,6 millions de personnes dans le monde et il apparaît chaque année 7,7 millions nouveaux cas. Bien que le diagnostic définitif de MA nécessite une confirmation histo-pathologique, l'évaluation demeure la plupart du temps essentiellement clinique. Il existe plusieurs classifications cliniques de la maladie, notamment celles du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition (DSM-IV) (Annexe 1), et du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (Annexe 2).

I.5.1 Notion de MCI : « Mild Cognitive Impairment »

Le MCI est un syndrome défini par l'association d'une plainte cognitive et d'un trouble cognitif. Ce trouble est généralement objectivé par une évaluation neuropsychologique. Cependant, l'autonomie est préservée dans la vie quotidienne.

Chez les adultes de plus de 65 ans, sa prévalence varie de 3 à 19 %. Dans une étude, des personnes présentant un MCI ont été suivies pendant cinq années, à la fin du suivi, plus de 50% d'entre elles avaient développé la MA. Mais tous les patients étiquetés « MCI » n'évoluent pas forcément vers une démence de type Alzheimer. Certains restent stables ou s'améliorent, d'autres progressent vers d'autres maladies neuro-dégénératives ou non neuro-dégénératives. Il serait ainsi pertinent de distinguer parmi les patients « MCI », ceux qui présentent une MA pré-démentielle afin d'optimiser leur prise en charge et la qualité des essais thérapeutiques. (Gauthier et al., 2006)

I.5.2 Diagnostic de la démence

Le diagnostic de la démence est difficile car il n'existe toujours pas de marqueur biologique spécifique. (Kukull et al., 2002) Au cours de la dernière décennie, les critères diagnostiques ont été rendus moins hétérogènes, et la définition de la démence du DSM-IV est devenue la plus utilisée. Selon le DSM-IV il existe plusieurs types de démence caractérisés par des étiologies qu'on considère distinctes. Ces étiologies incluent :

- la démence de type MA,
- la démence vasculaire,
- la démence due à certaines conditions médicales générales (comme un traumatisme crânien, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie de Creutzfeld-Jakob),
- la démence iatrogène,
- la démence à étiologie multiple,
- la démence non spécifiée, d'étiologie inconnue. (Auriacombe et al., 2004)

Toujours d'après le DSM-IV (Annexe 1), le syndrome démentiel requiert la présence du critère A1, qui constitue un symptôme précoce important, et d'au moins un des critères A2a à A2d. De plus, les atteintes doivent être suffisamment sévères pour compromettre la fonction occupationnelle ou sociale et elles doivent représenter un déclin du niveau fonctionnel détenu auparavant (présence du critère B).

Le déficit cognitif peut être évalué à l'aide de plusieurs échelles développées pour la plupart aux États-Unis ou en Grande-Bretagne. La plus utilisée et la plus connue reste le Mini Mental State Examination (MMSE ou MMS) (Annexe 3). (Folstein et al. 1975) Cependant, celui-ci ne permet pas le diagnostic d'une MA, il permet l'évaluation de la sévérité de la maladie. Les scores sont principalement dépendants de l'âge et du niveau d'instruction. Plusieurs variations du MMS ont été conçues comme le Modified Mini Mental State Examination (3MS), une échelle de 100 points, conçue dans le but d'améliorer la sensibilité du MMS. (Teng et al. 1987)

I.5.3 Diagnostic de la MA

La MA est définie par l'association d'un syndrome démentiel et, à l'examen histologique du cerveau, par l'existence de plaques séniles, de dégénérescence neurofibrillaire et d'une perte neuronale (généralement constatées à l'occasion d'un examen post-mortem). La démarche diagnostique est souvent proposée au vu des inquiétudes de l'entourage, constatant des difficultés croissantes du patient à gérer son quotidien (modification de l'état psychique, troubles mnésiques et cognitifs, etc) mais parfois aussi au terme d'une exploration de la mémoire réalisée à l'occasion d'une simple consultation médicale. (Fusi et Bontemps, 2013) Le diagnostic de MA nécessite donc une évaluation cognitive approfondie qui se justifie par l'apparition de troubles cognitifs, même légers. Les critères diagnostiques sont également basés selon le DSM-IV-TR ou le NINCDS-ADRDA.

L'évaluation initiale repose sur un entretien avec le patient et un accompagnant capable de donner des informations fiables. Après cet entretien qui permet d'évaluer le type et l'origine de la plainte, d'autres examens sont nécessaires afin d'éliminer une étiologie :

- psychiatrique (dépression, troubles anxieux),
- somatique (démence d'origine vasculaire, hématome sous-dural, tumeur cérébrale),
- métabolique (déshydratation),
- iatrogène (médicaments psychotropes, opioïdes). (Fusi et Bontemps, 2013)

Un examen clinique, une évaluation fonctionnelle approfondie, une évaluation psychique et comportementale, une évaluation neuropsychologique et des examens paracliniques spécialisés sont donc recommandés par l'HAS. Ces examens paracliniques englobent l'imagerie fonctionnelle (regroupant l'imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), la scintigraphie cérébrale et l'imagerie par tomographie à émission de positons (TEP)), la recherche de biomarqueurs spécifiques dans le LCR, l'électroencéphalogramme (EEG), le génotypage et la biopsie cérébrale et ne sont justifiés que dans certains cas difficiles ou atypiques. (Fortin et al, 2010) Malgré un progrès certain dans la démarche diagnostique, il n'existe actuellement pas de marqueur biologique fiable de la MA permettant un diagnostic précoce.

I.6 Evolution et stade de la maladie

Le diagnostic de MA est souvent fait avec retard, 1 à 2 ans après le début réel des troubles, ceux-ci étant aisément minimisés par l'entourage, surtout après 70 ans. (Davou et Delacourte, 1999)

L'évaluation de la sévérité de la maladie peut être mesurée à l'aide de différentes échelles et terminologies. Nous avons cité précédemment le MMSE (Mini Mental State Examination) de Folstein, moyen souvent utilisé dans l'évaluation de la sévérité de la maladie. On classe en trois stades l'évolution de la maladie selon les résultats obtenus :

- MA légère : MMSE entre 20 et 24 (26 pour un haut niveau socioculturel)
- MA modérée : MMSE entre 10 et 20
- MA sévère : MMSE inférieur à 10. (Folstein, 1975)

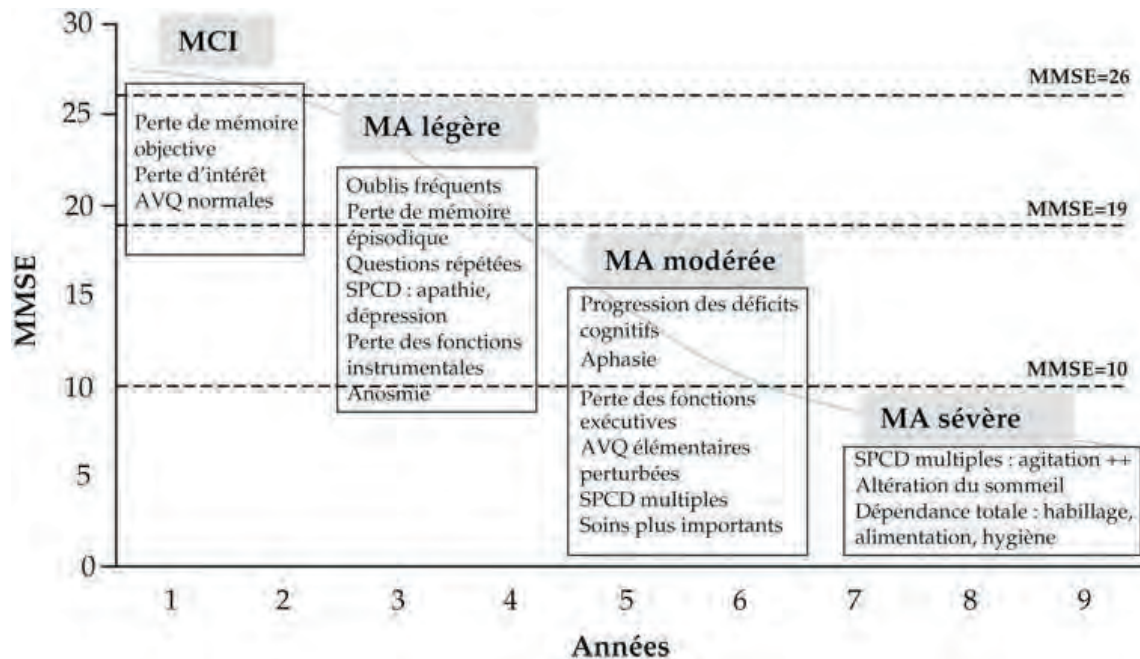
Une autre échelle, La Clinical Dementia Rating Scale décrit la maladie selon une échelle à cinq niveaux dans laquelle un état cognitif normal correspond à un score de 0. Le score 0,5 correspond au stade pré-clinique de la maladie. La manifestation clinique d'atteintes cognitives annonce le stade très léger (score=1). Ce stade, aussi appelé stade initial ou précoce, s'applique aux personnes de tous âges qui présentent des déficits cognitifs légers, attribuables aux symptômes de la MA avec une prédominance de troubles bénins de la mémoire et des modifications

légères, mais détectables de la personnalité. La personne est généralement consciente de ce diagnostic. Le syndrome démentiel se précise au stade modéré (score=2). Les troubles de la mémoire associés à des pertes du sens de l'orientation dans le temps et l'espace s'aggravent. Au stade sévère (score=3), la démence est majeure, la communication impossible et l'autonomie nulle. La personne devient alors complètement dépendante des soignants et des aidants. (Berg, 1988)

L'échelle de Reisberg permet également de mesurer l'évolution de la MA. Elle se divise en sept stades (Reisberg et al., 1982)

1. Aucune plainte mnésique
2. Plaintes mnésiques subjectives, pas de déficit objectif
3. Déficits observés au travail ou en société, difficulté à se rendre dans des endroits non familiers, légère diminution de la mémoire à l'examen.
4. Besoin d'assistance pour les tâches complexes, désorientation temporelle
5. Besoin d'assistance pour le choix des vêtements, désorientation spatiotemporelle
6. Besoin de supervision pour manger et faire la toilette, incontinence urinaire ou fécale possible, désorientation par rapport aux personnes
7. Altération marquée du discours, incontinence et rigidité musculaire

L'évolution de la maladie reste imprévisible, variant d'un sujet à l'autre et chez le même sujet d'une période à l'autre, la mortalité et l'institutionnalisation ne semblant plus représenter des critères satisfaisants pour juger de l'évolution de la MA. La durée de survie de la MA est inférieure à celle de la population générale de même âge. Estimée de 7 à 10 ans après les premiers symptômes, elle a presque doublé ces 30 dernières années, probablement par meilleure efficacité de traitement des affections intercurrentes. Celles-ci restent les principales causes, non spécifiques, de décès (infections, traumatismes, complications de décubitus, etc), alors que les pathologies associées sont relativement rares. (Davou et Delacourte, 1999)



- AVQ : Activités de la vie quotidienne
- MA : Maladie d'Alzheimer
- MCI : Mild Cognitive Impairment (ou trouble cognitif léger)
- MMSE : Mini Mental State Examination
- SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Figure 9 : Evolution des symptômes de la MA en fonction du MMSE et de l'âge.
(Davou et Delacourte, 1999)

I.7 Prise en charge et traitement

I.7.1 Traitement médicamenteux

La MA est un réel problème de santé publique. Ainsi, près d'un siècle après la première description de la MA en 1906 par Alois Alzheimer, un premier médicament spécifique est mis sur le marché. Il s'agit d'un inhibiteur de l'AchE : le donépézil (ARICEPT®). Lui succéderont deux autres inhibiteurs : la rivastigmine (EXELON®) et la galantamine (REMINYL®). En inhibant l'action de l'AchE, ces molécules augmentent les niveaux d'ACh dans le cerveau et atténuent les symptômes de la maladie associés à la perte progressive de la fonction cholinergique dans la MA. (Parson et al., 2013) Leur coût est non négligeable, et bien qu'ils puissent retarder l'institutionnalisation dans certains cas, leur avantage économique reste incertain. (Leifer, 2003).

Un autre médicament, plus récent, agit différemment des autres traitements cités dans les références. Il s'agit de la mémantine (EBIXA®) qui est un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), un des récepteurs post-synaptiques du glutamate d'affinité modérée. (HAS, 2009) Ce profil de liaison unique permet à la molécule de s'intégrer dans le système de signalisation glutamatergique, et d'influer sur l'activation des récepteurs NMDA non fonctionnels dans la MA. (Parson et al., 2013)

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la MA. En effet, ces médicaments ne permettent pas de guérir la maladie mais peuvent avoir un effet sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs à court terme (6 mois dans la majorité des études). Dans les essais cliniques, environ un tiers des patients tirent un bénéfice de ces traitements. Mais la définition de la réponse thérapeutique n'est pas consensuelle. (HAS, 2009) Quoi qu'il en soit, l'objectif de la prise en charge est de ralentir au mieux l'évolution de la maladie, d'améliorer la qualité de vie du patient, de maintenir sa dignité et son autonomie. Toutes les personnes présentant une MA diagnostiquée peuvent être prises en charge et bénéficier de ces traitements médicamenteux. Ils ne peuvent être instaurés que par les neurologues, les gériatres et les psychiatres. Les médecins généralistes sont habilités à renouveler la prescription pendant un an, au terme de cette période, un spécialiste doit réévaluer son bien-fondé. (HAS, 2011)

L'HAS propose les stratégies thérapeutiques suivantes en fonction du stade de la maladie :

- Aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie, une monothérapie par un anticholinestérasique (donépézil, galantamine ou rivastigmine). En cas d'intolérance à l'un des anticholinestérasiques, le remplacement par un autre peut être proposé.
- Aux stades modéré et modérément sévère, la mémantine peut représenter une alternative aux anticholinestérasiques chez certains patients. Cependant, au stade modéré de la maladie, son efficacité est moins bien établie que celle des anticholinestérasiques et sa place est discutée par les experts.

- Au stade sévère de la maladie, seule la mémantine est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un anticholinestérasique bien toléré est envisageable.

Tableau 3 : Récapitulatif des médicaments de la MA. (Fusi et Bontemps, 2013)

DCI/ Spécialités	Présentations et dosages	Posologies usuelles	A retenir
ANTICHOLINESTERASIQUES			
Donépézil Aricept®	Cp 5 mg Cp 10 mg Cp orodispersible 5 mg Cp orodispersible 10 mg	5 mg/ j pendant 1 mois puis, si besoin, 10 mg/j	*Administration le soir, au coucher pour limiter l'incidence des vertiges *Forme orodispersible adaptée aux personnes présentant des troubles de la déglutition ou du comportement compliquant la prise du traitement.
Galantamine Reminyl®	Cp 4 mg Cp 8 mg Cp 12 mg Gélule LP 8 mg Gélule LP 16 mg Gélule LP 24 mg Soluté buvable 4 mg/ml	8 mg/j pendant 4 semaines puis 16 mg/j ou, si besoin, 24 mg/j	*La forme LP peut être prescrite en première intention *Switch direct entre les deux formes : dernière prise du comprimé le soir, et première prise de gélule le lendemain matin *Prise avec de la nourriture au petit déjeuner et si besoin au dîner *Ne pas écraser, ne pas macher la gélule *Assurer un apport liquidien adéquat pendant le traitement *Conservation du soluté : 3 mois après ouverture du flacon. Se mélange à une boisson
Rivastigmine Exélon®	Gélule 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg Soluté buvable mg/ml Dispositifs transdermiques	Progression par paliers de 2 semaines : 1,5 mg × 2/j, puis 3 mg × 2/j puis 4,5 mg	*Administration des formes orales pendant les repas *Avaler la gélule entière *Soluté buvable et gélule sont interchangeables directement à la dose identique

	4,6 mg/24 h et 9,5 mg/24h	× 2/j pour atteindre 6 mg × 2/j (gélule et soluté) ; ou par paliers de 4 semaines : 4,6 mg/24h puis 9,5 mg/24h (patchs)	*Conservation de soluté : 1 mois après ouverture du flacon. Ne pas le placer au réfrigérateur. Peut être avalé directement à partir de la seringue *Appliquer le patch sur la peau sèche, propre et saine, sans pilosité (haut ou bas du dos, haut du bras ou de la poitrine), à un endroit où il ne risque pas d'être décollé par un vêtement serré. Ne pas découper le patch et le changer tous les jours. Bien enlever l'ancien. *Interruption du traitement pendant quelques jours : reprendre au début de l'escalade posologique.
--	---------------------------	--	---

ANTAGONISTE NMDA

Mémantine Ebixa®	Cp 10 mg Cp 20 mg Soluté buvable 5 mg/pression (soit 0,5 ml)	Progression par paliers hebdomadaires de 5 mg, jusqu'à 0 mg/j 10 mg/j si insuffisance rénale sévère 1 prise par jour	*Prise à la même heure chaque jour, indépendamment des repas *Insuffisance rénale modérée : posologie de 10 mg/j puis, si tolérance satisfaisante après 1 semaine, 20 mg/j Insuffisance rénale sévère : posologie de 10 mg/j *Le taux d'élimination de la mémantine peut être réduit d'un facteur 7 à 9 en cas de modifications radicales du régime alimentaire *Veiller à amorcer correctement la pompe doseuse pour obtenir une quantité exacte de médicament *Conservation du soluté : 3 mois après ouverture du flacon. A recueillir dans un verre d'eau
--	---	---	--

I.7.2 Prise en charge non médicamenteuse

Plusieurs interventions non pharmacologiques sont envisageables. Elles sont, tant en ambulatoire qu'en institution, un élément important de la prise en charge thérapeutique. Elles doivent être dans tous les cas pratiquées par un personnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un projet de soin, et le cas échéant d'un projet d'établissement.

Pour faciliter la prise en charge à domicile des personnes atteintes de MA ou d'une maladie apparentée, la mesure 6 du plan Alzheimer 2008-2012 a prévu la création d'équipes spécialisées (ESA) composées de professionnels (un psychomotricien ou un ergothérapeute et des assistants de soins en gérontologie) formés à la réadaptation, à la stimulation et à l'accompagnement des malades et de leur entourage. Ces équipes interviennent à domicile sur prescription médicale pour délivrer une prestation d'accompagnement des malades (à un stade léger ou modéré de la maladie) et de stimulation de leurs capacités restantes dans le cadre des services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou de services polyvalents d'aide et de soins à domicile (SPASAD). (HAS, 2011)

Bien que certaines molécules restent à l'étude (immunothérapie, blocage des protéines amyloïdes, chélateurs de métaux,...), le développement d'un traitement curatif à court terme est peu probable. Il est donc important de se préoccuper de l'identification et de la prise en charge des facteurs de risque de cette maladie mis en évidence par un grand nombre d'études et de documents. Cette préoccupation nécessaire permettra de définir les meilleurs outils d'une prévention précoce.

Mécanisme d'action des traitements de la maladie d'Alzheimer

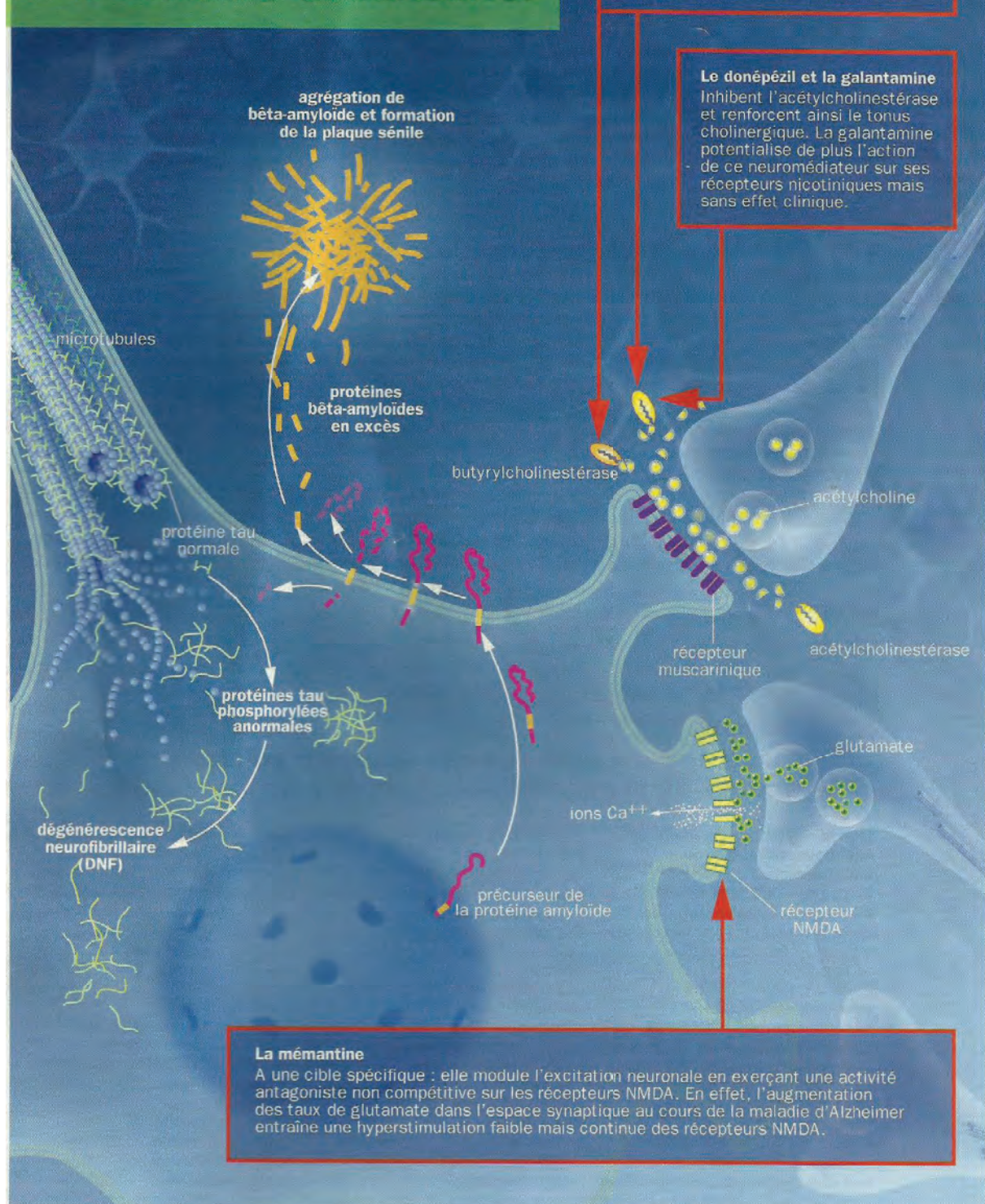


Figure 10 : Mécanisme d'action des traitements de la MA (Fusi et Bontemps, 2013)

II. Facteurs de risque de la MA

La MA est une affection multifactorielle. En effet, plusieurs facteurs ont été examinés et reconnus comme augmentant l'incidence de cette pathologie. A côté des facteurs de risque bien établis de la maladie (âge, sexe, allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE), des études épidémiologiques ont identifié des facteurs potentiels, non génétiques, qui pourraient moduler le risque de survenue de la maladie. Les paramètres évalués sont nombreux, ainsi que les études réalisées. Il s'agit de bien les identifier car ils constituent le fondement de futures stratégies de prévention.

II.1 L'Age :

L'âge est le principal facteur de risque pour l'apparition d'une MA sporadique, sans caractère familial. (Goedert et al., 2006) Comme nous l'avons observé précédemment, la prévalence et l'incidence de la MA ne cessent d'augmenter avec l'âge. Au-delà de 65 ans, l'incidence de la maladie double tous les cinq ans (Labo et al., 2000), atteignant une prévalence d'environ 25% à 80 ans et plus.

Cependant, certains auteurs ont rapporté une diminution de cette incidence après 90 ans (Lindsay et al., 2002) particulièrement chez les centenaires. (Clément, 2007) Ces derniers montrent, pour la plupart, des déficits sensoriels et cognitifs, mais ne remplissent pas les critères cliniques et pathologiques de la MA. Il faut donc distinguer l'avancement en âge représentant un facteur de risque réel, du vieillissement à proprement parler : la MA n'est pas la finalité ultime du vieillissement cérébral. (Lister et al., 2009)

II.2 Le sexe :

Un certain nombre d'études réalisées en Europe, en Amérique latine, en Asie et en Afrique confirment que les femmes sont plus susceptibles de développer la MA. D'après l'étude PAQUID, cette susceptibilité est retrouvée surtout après 80 ans. (Fratiglioni et al., 2000) Cette différence d'incidence en fonction du sexe pourrait s'expliquer par des disparités biologiques et hormonales, mais également, par l'expression de facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension, hyperlipidémie,

diabète) plus élevés que chez les hommes du même âge. Toutefois, cette donnée est très controversée car ces différences sont probablement liées aux espérances de vie disparates et aux pathologies associées des deux sexes. De plus, les femmes sont sur-représentées dans les essais cliniques, en raison principalement de leur plus longue espérance de vie. Aux Etats-Unis, où l'écart d'espérance de vie est moindre, cette différence entre hommes et femmes pour le risque de MA n'est pas confirmée. (Edland et al., 2000)

II.3 Facteurs de risque génétiques

Le rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie de la MA est fondamental. Comme nous l'avons vu précédemment, les mutations incriminées dans la MA dites familiale ont été clairement identifiées. Trois gènes sont actuellement impliqués, les gènes codant pour le **précurseur du peptide amyloïde (β APP)** et pour les **préséniline 1 (PS1)** et **préséniline 2 (PS2)**. (Larner et al., 2006) Par ailleurs, nous parlerons du gène de l'**apolipoprotéine E (ApoE)** qui constitue un facteur de susceptibilité pour la MA.

II.3.1 Le gène de l'APP

Le premier gène identifié, intervenant dans les formes autosomiques dominantes de la MA à début précoce, est le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), situé sur le bras long du chromosome 21. Ce gène code pour une protéine transmembranaire, dont la forme la plus longue comporte 770 acides aminés, et qui contient, à la jonction des domaines membranaires et extracellulaires, la séquence correspondant au peptide $A\beta$. Il existe 39 mutations du gène codant pour APP. Ces mutations affectent principalement 2 régions du gène. Le premier site concerne les codons 714/717. Le second site concerne les codons 670/671. Globalement les diverses mutations du gène de l'APP vont augmenter la production des peptide $A\beta$ qui va s'accumuler, s'agréger et conduire aux plaques séniles qui envahiront le cortex des patients. (Voir I.3.1 L'amyloïdogénèse). (Levy et al., 1990)

II.3.2 Le gène de la préséniline 1

Les mutations au sein du gène de l'APP comptent pour une fraction de tous les cas de MA familiale. Des études menées dans les années 90 avaient montré que l'un des loci impliqués majoritairement dans les formes familiales de MA à début précoce était localisé sur le chromosome 14. En 1995, une équipe de chercheurs identifie le gène correspondant : la préséniline 1 (PS1). Ce gène code pour une protéine membranaire de 467 acides-aminés comprenant 7 à 9 domaines transmembranaires et une grande boucle hydrophile située entre le sixième et septième domaine transmembranaire. La protéine correspondante est retrouvée dans les neurones essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Elle intervient dans la coupure γ -sécrétase qui libère le peptide A β à partir de son précurseur APP. (Sherrington et al., 1995)

Le gène PS1 est considéré comme le gène majoritairement impliqué dans les formes autosomiques dominantes de la MA. En effet, 70% des patients atteints de forme familiale de MA à début précoce détiennent cette mutation. Les mutations de PS1 causent les formes les plus sévères de MA pouvant débuter à des âges très jeunes (dès 28 ans et jusqu'à 65 ans). (Larner et al., 2006)

II.3.3 Le gène de la préséniline 2

Le chromosome 1 porte le gène codant pour la préséniline 2 (PS2). Ce gène a été identifié grâce à sa forte homologie de séquence en acides aminés (67%) avec le gène PS1. Trois mutations de ce gène ont été décrites, cependant, elles ne représentent que 6% des cas de MA. L'âge de début des formes familiales d'Alzheimer associées à une mutation de PS2 semble plus tardif que dans les formes associées à une mutation de PS1. En effet, ces mutations induisent un début de maladie entre 40 et 85 ans.

Ces facteurs sont donc impliqués dans le mécanisme de constitution des lésions qui convergent vers une même voie biologique : celle de la production du peptide A β qui est perturbée de façon similaire par la mutation de chacun de ces gènes. Cependant, dans d'autres cas, ce sont des facteurs de susceptibilité génétique qui ont une influence sur le développement de la maladie. C'est le cas du gène codant pour l'ApoE. (Levy-Lahad et al., 1995)

II.3.4 L'allèle $\epsilon 4$ de l'Apolipoprotéine E

L'ApoE est une protéine transporteuse de lipides (principalement le cholestérol) synthétisée dans de nombreux tissus. Elle a aussi des fonctions de réparation neuronale, de croissance dendritique et d'activité inflammatoire. Son polymorphisme comporte trois isoformes codées par un allèle localisé sur le chromosome 19 (région q13.2) : allèle 2 pour l'isoforme $\epsilon 2$ (7 % de la population caucasienne), 3 pour l'isoforme $\epsilon 3$ (78 %), 4 pour l'isoforme $\epsilon 4$ (15 %). (Clément, 2007) Ces trois allèles permettent l'expression de six phénotypes. (Qiu et al., 2004).

Depuis 1996, de nombreuses études (Myers et al, 1996 ; Bickeboller et al., 1997 ; Slioter et al., 1998 ; Tang et al., 1998 ; Breitner et al., 1999 ; Graff-Radford et al., 2002 ; Evan et al., 2003) ont montré que les individus porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE avaient un risque accru de développer la MA [risque relatif¹ (RR) : 12 pour les homozygotes et RR : 3 pour les hétérozygotes]. L'ApoE4 pourrait intervenir dans l'agrégation de la protéine A β , dans le stress oxydatif et dans la dégénérescence neurofibrillaire. Elle favoriserait un âge plus précoce de survenue. (Clément, 2007)

D'après les études menées par l'Inserm, les porteurs ayant hérité des deux allèles $\epsilon 4$ ont vingt fois plus de risques de développer la maladie et quatre fois plus s'ils n'en possèdent qu'un. Les « doubles porteurs » auront également tendance à développer la maladie plus tôt que les personnes qui n'ont hérité que d'un seul allèle $\epsilon 4$. Enfin, les individus porteurs d'un seul allèle de ce type développent la maladie plus tôt que les personnes n'en possédant pas. (Chartier-Harlin et al., 2004)

Il a été également suggéré que l'association entre l'allèle $\epsilon 4$ et le risque de MA était plus forte chez l'homme que chez la femme (1/3 vs 1/10, respectivement) (Qiu et al., 2004).

Cependant, l'effet de cet allèle n'est ni linéaire et ni homogène avec l'âge. Les individus porteurs d'au moins un allèle $\epsilon 4$ ne développent pas systématiquement la maladie : d'autres facteurs environnementaux et/ou génétiques (niveau d'éducation, expositions professionnelles,...) modulent de façon importante le risque associé à cet allèle.

¹ Le risque relatif (RR) est une mesure statistique mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre. Ici, par exemple, les homozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE ont 12 fois plus de risque de développer la MA que ceux qui ne l'exprime pas.

II.4 Facteurs de risque cardio-vasculaires

Plusieurs études récentes indiquent que les facteurs de risque vasculaire sont aussi impliqués dans le déclin cognitif et la survenue des démences. L'association MA et pathologie cérébro-vasculaire est donc plus fréquente que ne le voudrait le hasard.

II.4.1 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est un des facteurs de risque les mieux étudiés. De nombreuses études se sont succédées au cours de la dernière décennie afin de trouver un lien entre cette pathologie multifactorielle et l'incidence de la MA. (Vogel et al, 2006) Cependant, aucune revue n'a réellement évalué le risque incident de MA chez les personnes atteintes d'HTA. Un rapport a identifié 11 publications éligibles décrivant 10 études de cohorte différentes. Plus de 18 700 sujets ont été étudiés et les durées de suivi ont varié de 5 ans pour la plus courte à 27 ans pour la plus longue. (Williams et al., 2010)

La définition de l'HTA varie d'une étude à l'autre, il est ainsi difficile de les comparer. Lorsque l'HTA est définie par la pression artérielle systolique (PAS)>140 mmHg (Borenstein et al., 2005 ; Kivipelto et al., 2005 ; Qui et al. 2003), les résultats ne sont pas statistiquement significatifs excepté pour l'étude réalisée en 2001 provenant de la cohorte scandinave FINMONICA qui a ajusté son rapport en 2005 et qui présentait une Odds Ratio² (OR) de 1,97 (95% IC³ 1,03 à 3,77). Lorsqu'elle est définie par la PAS>160 mmHg (Kivipelto et al. 2001 ; Launer et al., 2000 ; Li et al., 2007 ; Qui et al., 2003), c'est la cohorte FINMONICA qui a de nouveau les résultats les plus évocateurs. La cohorte Religious Orders Study réalisée par Shah et al. en 2006 a utilisé la tension comme une variable continue. Il n'y avait aucune relation entre la PAS ou la pression artérielle diastolique (PAD) et l'incidence de MA. De plus,

² La Odds Ratio (OR) est une mesure statistique qui exprime le degré de dépendance entre des variables aléatoires et permet de mesurer l'effet d'un facteur. Il présente un avantage par rapport au RR, il est calculable même si la prévalence d'une maladie n'est pas respectée. Il est donc calculable à la fois dans les enquêtes de « cohorte » où les patients constituent un échantillon représentatif d'une population générale, et dans une enquête « cas-témoins » où le quota de malades est déterminé à l'avance par rapport aux non-malades

Si la $OR \leq 1$; il n'y a pas d'association entre le facteur d'exposition et la maladie
Si la $OR > 1$; le facteur d'exposition est un facteur de risque pour la maladie

³ L'Intervalle de confiance (IC) est la zone dans laquelle il y a 95% de chance que le « véritable » résultat se situe. L'association est statistiquement significative lorsque l'IC à 95% de la OR n'inclut pas la valeur 1.

les résultats n'étaient pas généralisables à d'autres car la PAS moyenne était de 134 (64% < 140 mmHg) et la PAD moyenne de 75 (93% < 90 mmHg). Les mesures de la PAD n'ont également pas montré de réelle association avec l'incidence de la MA. La cohorte de Kungsholmen a montré le rôle d'une PAD basse (<70 mmHg) dans l'incidence de la MA. (OR : 1,9 ; 95% IC 1,2 à 3,0). (Qui et al., 2003) Une PAD élevée a été examinée comme facteur de risque dans six études (Kivipelto et al. 2001 ; Li et al., 2007 ; Qui et al. 2003 ; Morris et al. 2000) mais n'a pas révélé une association significative avec l'incidence de MA hormis la cohorte Honolulu Heart Program (HAAS). (Launer et al., 2000) En effet, les investigateurs ont trouvé des résultats significatifs (OR 4,47; 95% IC 1,53 à 13,09) en prenant la PAD > 95 mmHg non traitée comme facteur de risque alors qu'ils le sont beaucoup moins en prenant la PAS > 160 mmHg non traitée également (OR 1,22; 95% IC 0,37 à 4,04).

En conclusion, nous pouvons dire que l'association entre l'hypertension et la survenue d'une MA a été significative dans seulement deux cohortes : la cohorte FINMONICA ainsi que la cohorte HAAS avec l'élévation de la PAD non traitée. Ces résultats éloquentes peuvent s'expliquer par la durée de suivi relativement plus longue que les autres études de cohorte réalisées dans ces années 2000 (21 ans pour FINMONICA et 27 ans pour HAAS).

II.4.2 L'hypercholestérolémie

Les données qui concernent les relations entre la MA et les dyslipidémies restent contradictoires, rendant ainsi difficile l'établissement d'une conclusion définitive.

Une méta-analyse de 2008 incluant 8 études de cohorte a examiné cette association sur 14 331 sujets. Trois de ces études ont pris comme variante le cholestérol mesuré en milieu de vie, une autre, la moyenne des mesures du cholestérol sur plus de 30 années et quatre autres le cholestérol mesuré en fin de vie. Ces études considérées comme trop hétérogènes n'ont pu faire l'objet d'une analyse globale, mais quelques conclusions ont pu en être tirées. (William et al., 2010) Lorsqu'on regarde les études où le suivi est relativement long, une association avec la MA est retrouvée. En revanche, cette association n'est pas observée quand le suivi est plus court. Les durées de suivi ont varié de 4,8 à 29 ans avec une

moyenne de 13 ans. Si on regarde de plus près ces études, on remarque que parmi les quatre études qui ont mesuré le cholestérol en milieu de vie, une enquête à la fois prospective et rétrospective, la Framingham Study n'a pas objectivé d'association tandis que l'HASS (étude ayant la plus longue durée de suivi) a décrit une certaine relation. (Stewart et al., 2007) Les deux autres études restantes ont également suggéré une association entre le fait de présenter un cholestérol haut et le risque de développer une démence de type Alzheimer. L'étude de la cohorte Scandinave FINMMONICA (Kivipelto et al, 2005) et le North Karelia Project réalisé également par Kivipelto et al. en 2002, sur 21 ans en moyenne (de 11 à 29 ans) avec un cholestérol total mesuré $> 6,5$ mmol/L présentait une Odds Ratio de 2,8 (95% IC : 1,2 à 6,7). (William et al., 2010) Pour les 4 cohortes réalisées sur une population plus âgée, 3 d'entre elles considérées comme suffisamment similaires ont pu être comparées. (Li et al., 2005 ; Reitz et al., 2004 ; Slioter et al., 1999) Sur 10195 patients étudiés (pour les trois études réunies), 599 cas de MA incidentes ont été recensés. Cependant, aucune différence n'a été retrouvée entre ceux qui avaient le cholestérol le plus élevé et les autres (OR : 0,85 ; 95% IC : 0,65 à 1,2).

En résumé, les relations entre cholestérol et MA semblent dépendre du temps d'exposition au facteur de risque. En effet, une hypercholestérolémie en milieu de vie serait associée au risque de troubles cognitifs et de MA ultérieurs alors qu'une hypercholestérolémie tardive n'est pas significativement associée à un risque accru de MA. Des études thérapeutiques étudiant le bénéfice du traitement par statines sur la cognition ont été menées mais n'ont pas donné de résultats concluants. (William et al., 2010) Cela pouvant être expliqué par le suivi trop court de patients ne présentant initialement pas de troubles cognitifs. D'autres recherches sont nécessaires afin de tirer des conclusions plus solides.

II.4.3 L'hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un métabolite de la méthionine qui est un acide aminé essentiel. Les différentes causes d'hyperhomocystéinémie sont :

- un déficit en acide folique, vitamine B6 ou B12 (cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine)
- certains médicaments (antagonistes de l'acide folique)

- une insuffisance rénale
- des déficits enzymatiques héréditaires.

Du fait que l'élévation du taux plasmatique d'homocystéine ait été identifiée comme un facteur de risque vasculaire, cela a conduit à s'interroger sur une relation éventuelle entre hyperhomocystéinémie et survenue d'une MA.

Le rapport de William et al. a identifié quatre études de cohorte valables (William et al., 2010) incluant 2662 sujets et évaluant l'association entre l'hyperhomocystéinémie et le risque de développer une MA. Nous développerons seulement l'étude prospective réalisée par Seshadri et al. en rapport avec sa durée de suivi plus longue que les autres (8 ans en moyenne). La cohorte regroupait 680 sujets. Une élévation légère à modérée du taux d'homocystéine plasmatique ($> 14 \mu\text{mol/l}$) a été observée chez 30% des sujets. Dans aucun cas, une hyperhomocystéinémie sévère ($> 100 \mu\text{mol/l}$) n'a été notée. Sur une période moyenne de suivi de 8 ans, une démence s'est développée chez 44 sujets. Après ajustement pour l'âge (le taux d'homocystéine plasmatique augmente avec l'âge), le sexe et le génotype ApoE, il existait une forte association entre le taux d'homocystéine plasmatique, mesuré lors de l'inclusion, et le risque de démence et de MA. Une augmentation du taux d'homocystéine plasmatique de $5 \mu\text{mol/l}$ augmentait le risque de MA de 40 %. Après ajustement pour les autres facteurs de risque tels que le niveau d'éducation, la pression artérielle systolique, le diabète, les antécédents vasculaires cérébraux ou le taux de cholestérol, les résultats concernant la relation entre le taux d'homocystéine plasmatique et le risque de développer la pathologie sont revenus inchangés.

Il n'est pas exclu que le lien entre concentration plasmatique d'homocystéine et MA soit indirect, l'athérosclérose et les AVC étant eux-mêmes des facteurs de risque de démence. Il est aussi possible que l'acide homocystéique, un métabolite de l'homocystéine agoniste des récepteurs du NMDA, ait un effet toxique direct sur les neurones de l'hippocampe. Quoi qu'il en soit, les auteurs s'interrogent sur les bénéfices de la diminution de l'hyperhomocystéinémie par une alimentation appropriée. En effet, les régimes enrichis en acide folique, associés ou non aux vitamines B6 et B12, sont connus pour réduire le taux plasmatique d'homocystéine.

II.4.4 Le diabète de type 2

La majorité des études longitudinales établissent une relation entre diabète et MA. (Hanon et al., 2011)

Si on se rapporte au rapport de William et al., deux revues de la littérature ont été identifiées comme recevables. La première, une méta-analyse réalisée par Biessels et al. regroupe 11 études de cohorte intégrant près de 101 972 sujets. Ces études ont été réalisées de 1989 à 2005 et leur durée de suivi variait de 2,1 à 35 ans. Elles n'ont pas fait de distinction entre le diabète de type 1 et de type 2, mais puisque tous les participants étaient des personnes d'âge mûr, la plupart avaient un diabète de type 2. La plus grande partie des études ont utilisé le DSM IV comme critère pour diagnostiquer une démence et le NINCDS-ADRDA pour avérer celui de MA. Neuf des 11 études ont confirmé l'hypothèse de l'augmentation du risque de développer une MA avec une OR supérieure à 1 (95% IC : 1,2 à 2,4). Après ajustement des autres facteurs de risque cardio-vasculaires sur cinq études, quatre sur cinq avaient une OR supérieure à 1 (IC 95% : 0,8 à 2,0). (Biessel et al., 2006) Une revue de la littérature plus récente a été publiée, il s'agit d'une méta-analyse dirigée par Lu et al. rapportant les résultats de deux études de cohorte : Framingham study dirigée par Akomolafe et al. et Cache Country Study of Memory par Hayden et al. Les résultats étaient significatifs avec respectivement une OR de 1,15 (IC 95% : 0,65 à 2,05) et une OR de 1,33 (95% IC : 0,66 à 2,46) allant dans le sens d'une augmentation du risque de développer une MA chez les personnes diabétiques.

Deux études se sont penchées sur l'effet du génotype ApoE et ont trouvé que la présence de l'allèle 4 de l'ApoE augmentait la OR de MA chez les diabétiques porteurs comparé aux autres qui ne présentaient pas ce facteur de risque. (Irie et al., 2008 ; Xu et al., 2004) En effet, Irie et al. ont retrouvé une OR de 1,62 (95% IC : 0,98 à 2,67) en prenant le diabète comme seul facteur de risque, une OR de 2,50 (95% IC : 1,84 à 3,40) en prenant la présence de l'allèle E4 de l'ApoE comme seul facteur de risque et une OR de 4,99 (95% IC : 1,20 à 9,20) quand les deux facteurs de risque étaient réunis.

Pour résumer, toutes les études, méta-analyse et revues de la littérature vont dans le sens d'une association certaine entre diabète et incidence de la MA mais les résultats individuels de chaque étude restent cependant variables. Les résultats

suggèrent également une augmentation du risque en présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE chez les patients diabétiques. Néanmoins, il existe des limites concernant ces études. Des recherches supplémentaires examinant les critères variables pour le diagnostic du diabète, l'âge de début (s'il a commencé en début, milieu ou fin de vie), les comorbidités comme les autres facteurs de risque cardio-vasculaires, le type de traitement ainsi que le rôle de l'hyperinsulinémie sur le risque de démence sont nécessaires.

II.4.5 Mécanismes physiopathologiques

Pour comprendre pourquoi les facteurs vasculaires pourraient être des facteurs de risque de développer une MA, il est important de comprendre leurs mécanismes physiopathologiques. Les facteurs de risque vasculaires affectent les fonctions cognitives en altérant le débit sanguin et le métabolisme cérébral. Nous allons détailler.

II.4.5.1 Hypertension artérielle

Lorsqu'un individu présente une hypertension artérielle (HTA), ses petites artères cérébrales sont atteintes entraînant des lésions ischémiques focales et/ou une ischémie chronique de la substance blanche qui provoquerait à terme des troubles cognitifs. C'est cette addition de lésions vasculaires à des lésions dégénératives qui peut contribuer à une expression anticipée d'une MA. (Pasquier, 1997) Plusieurs études ont ainsi retrouvé une association significative entre l'HTA, la présence de lésions de la substance blanche et les troubles cognitifs. (De Leeuw, 2004) De plus, des troubles de la micro-circulation cérébrale (épaississement membranaire, rétrécissement luminal, dysfonction endothéliale) pourraient aussi altérer le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique, conduisant à une accumulation des protéines A β responsables de la formation des plaques amyloïdes. Enfin, une production excessive de radicaux libres chez ces personnes pourrait favoriser la mort neuronale, plus particulièrement au niveau des régions hippocampiques. (Pasquier, 1997)

II.4.5.2 Diabète

Des études anatomopathologiques retrouvent une association entre diabète et lésions vasculaires cérébrales. De plus, il a été observé que les cerveaux des sujets diabétiques porteurs de l'allèle ApoE4 contenaient plus de plaques amyloïdes, en particulier au sein des régions hippocampiques. (Peila, 2002) Plusieurs auteurs proposent différents mécanismes explicatifs. Tout d'abord, le diabète, comme l'HTA pourrait engendrer un syndrome démentiel ou conduire à l'anticipation de l'expression de celui-ci via l'association de lésions dégénératives à une maladie cérébro-vasculaire. (Yaffe, 2004) Autrement dit, l'hyperglycémie pourrait exercer une toxicité neuronale directe en créant un stress oxydatif et en conduisant à l'accumulation des peptides A β . (Kumari, 2000) De plus, l'insuline et l'enzyme de dégradation de l'insuline pourraient jouer un rôle direct dans le métabolisme de la protéine amyloïde. Enfin, il a été observé chez les diabétiques, une réduction de la synthèse d'Ach pouvant être à l'origine d'une altération des fonctions cognitives. (Qiu, 2006)

II.4.5.3 Hypercholestérolémie

Les mécanismes physiopathologiques expliquant les liens entre hypercholestérolémie et MA ne sont pas totalement élucidés. Comme pour l'HTA et le diabète, le cholestérol favorise la survenue de lésions vasculaires cérébrales. De plus, le cholestérol influence l'activité *in vitro* d'enzymes impliquées dans la genèse de plaques amyloïdes. Ainsi, des travaux expérimentaux suggèrent une implication du cholestérol intracérébral dans la formation des plaques amyloïdes, via une augmentation de l'activité des β -sécrétases. (Simons, 1998) Cependant, le HDL-cholestérol pourrait être neuroprotecteur par son effet anti-inflammatoire et antioxydant, et pourrait également limiter l'agrégation cérébrale d'A β . (Bodovitz, 1996)

II.4.5.4 Hyperhomocystéinémie

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les relations entre hyperhomocystéinémie et MA ne sont pas assez clairs pour pouvoir en parler ici.

II.5 Facteurs de risque environnementaux

L'un des arguments forts en faveur de la présence de facteurs de risque liés à l'environnement est certainement l'existence de jumeaux monozygotes chez lesquels une MA se déclare souvent à plusieurs années d'intervalle, parfois jusqu'à quinze ans. Ainsi la pénétrance de la MA (expression complète du caractère phénotypique) liée à des facteurs héréditaires, peut être variable en fonction de l'exposition environnementale.

II.5.1 Les traumatismes crâniens

La possible association entre traumatisme crânien et risque accru de MA a été mise en évidence par plusieurs études, surtout lorsque le traumatisme date de moins de dix ans, qu'il existe des facteurs de susceptibilité génétiques (présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE) et qu'il y a eu perte de conscience. (Schofield et al., 1997)

Selon une étude de Jordan, les traumatismes crâniens entraînent souvent des enchevêtrements neurofibrillaires et l'autopsie de plusieurs cerveaux de patients décédés suite à un traumatisme crânien a montré des taux anormalement élevés de protéine β -amyloïdes. (Jordan, 1997) Ces deux phénomènes étant retrouvés chez les malades Alzheimer (détails dans I.3 Physiopathologie), les traumatismes crâniens augmenteraient donc le risque de développer cette pathologie.

Dans le rapport de William et al., 3 études de cohorte, deux prospectives et une rétrospective, ont été analysées. Plassman et al., se sont servi des rapports d'hospitalisation militaire des années 40. Les résultats des études de Mehta et al. et Lindsay et al. n'ont pas été concluants et n'ont pas permis d'avancer l'existence d'un rapport entre traumatismes crâniens et incidence de MA (OR respectifs : 0,8 ; 95% IC : 0,4 à 1,9 et 0,87 ; 95% IC : 0,56 à 1,36). A contrario, la troisième a retrouvé des résultats en faveur d'une augmentation du risque de MA à la suite d'un traumatisme crânien (OR : 2.01 ; 95% IC : 1.03 à 3.91). Cependant, seules les personnes ayant un traumatisme crânien modéré ou sévère avaient un risque significativement accru de MA avec respectivement une OR de 2,32 (95% IC : 1,04 à 5,17) et 4.51 (95% IC : 1,77 à 11,47). Les résultats pour un traumatisme crânien léger n'ont pas été concluants (OR : 0,76 ; 95% IC : 0,18 à 3,29). (Plassman et al., 2000) Cette étude

rétrospective basée sur des rapports de plus de 70 ans sème des troubles quant à son éligibilité.

D'autres études, prospectives, incluant un plus grand nombre de personnes sont nécessaires pour affirmer l'association entre un traumatisme crânien subi pendant la vie et l'apparition future d'une MA.

II.5.2 Exposition professionnelle

Une exposition répétée à un champ électromagnétique entraînerait un risque de développer une MA (RR : 4,02 ; 95% IC : 1,02 à 15,78 et RR : 2,49 ; 95% IC : 0,96 à 6,45). (Chang et al., 2004 ; Harmanci et al., 2003) L'exposition à du matériel radioactif serait aussi délétère (Bratsun et al., 1998), de même que celle à des défoliants (herbicides) (RR : 4,35 ; 95% IC : 1 à 18) (Tyas et al., 2001) et aux pesticides (RR : 2,39 ; 95% IC : 1,02 à 5,63). (Baldi et al., 2003)

L'exposition à l'aluminium serait un facteur de risque pour la MA en induisant la formation de filaments anormaux dans les cellules nerveuses. Selon l'étude PAQUID, il existe une corrélation entre les doses élevées d'aluminium dans l'eau de boisson (> 100 µg/L) et la MA. (Ramaroson et al., 2003) Une ingestion supérieure ou égale à 0,1 mg d'aluminium par jour augmenterait le risque de développer une MA plus tard dans la vie (RR : 1,34 ; 95 % IC 1,09 à 1,65). (Rondeau et al., 2009)

Les études animales et la recherche sur les sujets humains, ont depuis longtemps établi la neurotoxicité du mercure, particulièrement pour le cerveau en développement. (Castoldi, 2001) Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué l'association entre le niveau sanguin de mercure et une diminution des fonctions cognitives chez les personnes âgées. Une étude réalisée par Kroger et al., n'a pas donné de résultats significatifs (OR 0,41; 95% IC : 0,23 à 0,74).

II.6 Facteurs de risque économiques, sociaux et comportementaux

II.6.1 Consommation de tabac

Le principal constituant psychotrope du tabac est la nicotine, pour laquelle divers effets sur la cognition ont été rapportés (bénéfiques, délétères ou absence d'effet), selon l'âge des sujets et leur état cognitif initial. (Murray et al., 2002 ; Newhouse et al., 2004 ; Ott et al., 2004) La variabilité de l'effet du tabac sur la cognition se retrouve également sur le risque de MA. Les études réalisées ont rapporté des résultats discordants concernant le risque de MA, chez les fumeurs ou ex-fumeurs comparativement aux non-fumeurs.

Lee et al . (William et al., 2010), dans une revue de la littérature effectuée en 1994, ont répertorié 19 études transversales (4 en population et 15 hospitalières). Le risque de MA n'a significativement pas été associé au tabagisme dans 15 études. Dans quatre de ces essais, le tabagisme paraissait même réduire le risque de MA. Une méta-analyse des 15 études qui notait une réduction non significative du risque de MA, a semblé confirmer cet effet protecteur du tabac, notion regrettamment passée dans l'opinion publique alors que les auteurs signalaient néanmoins que peu de ces études étaient recevables. Le rapport de William et al., a examiné une méta-analyse de 2007 incluant 10 études prospectives publiées entre 1995 et 2005. Cette analyse incluant près de 13 786 individus a été réalisée par Anstey et ces collaborateurs. Ces études ont fourni des données pour trois status de fumeurs (gros fumeurs, fumeurs occasionnels et non-fumeurs) ainsi que des comparaisons :

- gros fumeurs contre non-fumeurs ;
- fumeurs occasionnels contre non-fumeur ;
- gros fumeurs contre fumeurs occasionnels et ;
- gros fumeurs contre fumeurs occasionnels et non-fumeurs réunis.

Les résultats sont exposés dans le tableau 4. D'après ces résultats, William et al., ont suggéré une relation de dose-effet avec le risque de développer une MA augmentant progressivement du non fumeur au fumeur occasionnel jusqu'au gros fumeur. Malgré quelques limitations au niveau des échantillons des études, les auteurs ont conclu

que les gros fumeurs avaient plus de risque de développer une MA que les personnes ayant fumé occasionnellement et celles n'ayant jamais fumé.

Tableau 4 : Tabagisme et risque de développppper la MA. (Anstey et al., 2007)

Comparaisons	Risque relatif (95% IC)
Gros fumeurs contre non-fumeurs (n = 4 études)	1.79 (1.43 to 2.23)
Fumeurs occaionnels contre non-fumeurs (n = 5 études)	1.01 (0.83 to 1.23)
Gros fumeurs contre fumeurs occasionnels (n = 4 études)	1.70 (1.25 to 2.31)
Gros fumeurs contre fumeurs occasionnels et non-fumeurs (n = 2 études)	1.25 (0.49 to 3.17)

Une étude de cohorte supplémentaire a été publiée en 2007. Elle a montré que les gros fumeurs avaient un risque plus élevé de développer la maladie que les individus qui n'avaient fumé qu'occasionnellement au cours de leur vie. (OR : 1,51 ; 95% IC : 1,10 à 2,08 contre OR : 1,7 ; 95% : IC 0,9 à 1,52). (Reitz et al.,2007) Cette étude a ensuite exposé l'existence d'un effet protecteur quant à l'expression de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. En effet il s'est avéré que les fumeurs porteurs de cet allèle avaient moins de risque de développer la pathologie que ceux qui ne l'exprimaient pas. (OR : 0.57 ; 95% IC : 0,11 à 3,12 contre OR : 4,32 ; 95% IC : 1,28 à 14,65).

En conclusion, bien que le rôle du tabagisme sur le risque de MA ne soit pas totalement établi, les données actuelles permettent de ne plus le considérer comme un facteur protecteur de MA, et suggèrent même fortement l'inverse. Une association est certaine entre augmentation du risque de MA et les gros fumeurs. Toutefois, fumer occasionnellement n'apparaît pas comme un facteur de risque de la maladie. Sachant que le tabagisme est responsable de près de 73 000 décès par an en France, il est important de rectifier le message probablement erroné d'un effet protecteur de la MA, basé sur des études transversales anciennes. (Cowppli-Bony, 2006)

II.6.2 Le niveau d'éducation

De nombreuses études de cohorte prospectives se sont intéressées à l'effet de l'éducation scolaire sur l'incidence de la démence et de la MA. Une méta-analyse de neuf études incluant 22 726 sujets a été résumée dans la revue de William et al. Les résultats de cette analyse suggèrent qu'un plus grand nombre d'années d'éducation scolaire était associé à un risque diminué de démence et de MA. Toutefois, lorsque l'on combine le groupe des personnes ayant un niveau d'étude plutôt bas avec ceux ayant un niveau d'étude moyen, le risque relatif diminue comparé aux résultats de l'analyse incluant juste les personnes à faible niveau d'éducation. (Tableau 5) Les auteurs ont conclu qu'avoir moins d'années d'éducation était associé à un plus grand risque de développer la MA.

Tableau 5 : Education et risque de développer la MA. (Caamano-Isorna et al., 2006)

Comparaison	RR (95%IC)
Niveau bas d'éducation contre haut niveau d'éducation (n=9 études)	1,59 (1,35 à 1,86)
N'importe quel niveau d'éducation à part haut niveau d'éducation contre haut niveau d'éducation (n= 5 études)	1,32 (1,09 à 1,59)

Deux études de cohorte supplémentaires ont été examinées. Dans l'étude menée par Ngandu et al., les participants étaient non-déments à la base ; dans celle de Tyas et al, ils n'avaient pas de troubles cognitifs ou seulement un MCI à la base. Les résultats des deux études ont confirmé les dires des précédents et adjoignent le manque d'années d'éducation dans les facteurs de risque de la MA. Cependant, il n'est pas encore défini si un plus grand nombre d'années d'études supérieures peut prévenir la MA, retarder une partie de la maladie ou simplement retarder la détection du déclin cognitif. Il n'est pas non plus clairement défini si les études supérieures sont un substitut à d'autres facteurs comme la profession, l'intelligence de base ou le statut socio-économique. Deux des études de cohorte se sont penchées sur ce point. Karp et al., ont rapporté que les deux facteurs : années d'études et statut socio-économique bas augmentaient le risque de développer une MA, mais seulement le

niveau d'étude restait un indicateur valable lorsque les deux facteurs étaient simultanément inclus dans l'étude. Stern et al., quant à eux, ont constaté que le bas niveau d'étude et un niveau professionnel médiocre augmentaient l'incidence de la maladie. De plus, quand on séparait les deux, l'un et l'autre augmentaient le risque. Les résultats ont montré une contribution certaine et indépendante des années d'éducation dans le risque de développer une MA.

Plus que le nombre d'années d'études, le niveau atteint serait déterminant. Plusieurs auteurs supportent l'hypothèse d'une « réserve cognitive » ou « réserve cérébrale » permettant de mieux résister à la maladie, d'y faire face et de retarder le diagnostic. (Roe, 2007) Une réserve "passive" du cerveau a alors été présumée, permettant au cerveau de tolérer les dommages pathologiques plus longtemps. Cette réserve pourrait s'expliquer par un cerveau plus grand ou un nombre de neurones plus élevé chez un individu que chez un autre. (Stern, 2006) Ayant été admis qu'un petit périmètre crânien ainsi qu'un petit volume cérébral entraînerait un risque accru de MA, (Mori et al., 1997 ; Schofield et al., 1995) cette hypothèse pourrait expliquer partiellement la vulnérabilité différentielle à la MA. Ainsi, au moment de la perte d'un certain pourcentage de neurones et de synapses, une plus grande réserve cérébrale permettrait d'atteindre moins rapidement le seuil au-dessous duquel la compétence mentale et les stratégies de remplacement ne sont plus possibles, laissant la symptomatologie clinique apparaître. Cependant les bases neuro-biologiques du fonctionnement cognitif normal et pathologique sont encore loin d'être élucidées.

II.6.3 Antécédents psychiatriques et dépression

Bien que ce soit le facteur de risque le plus discuté depuis quelques décennies, les résultats les plus récents des études menées iraient vers une association entre MA et épisodes dépressifs.

Selon la méta-analyse d'Ownby, réalisée en 2006 incluant onze études de cohortes et 95 104 sujets, la dépression serait associée à une augmentation significative du risque de développer une MA. (OR : 1,90 ; 95% IC : 1,55 à 2,33) Cependant, il est difficile de savoir si les manifestations dépressives auraient un rôle dans l'étiologie de la MA, si elles résultent des premières expressions de la dégradation cognitive ou si les deux pourraient avoir une origine commune. (Berger

et al., 1999) Une méta-analyse de régression réalisée à partir de la méta-analyse d'Ownby a montré une association positive entre le diagnostic de dépression et le risque de développer la MA, suggérant que la dépression serait un facteur de risque de la maladie, plutôt qu'un prodrome de celle-ci.

Cinq autres auteurs se sont penchés sur ce sujet et ont mené des études prospectives allant de 3 à 6 ans. Tous les participants présentaient des symptômes avérés de dépression à l'entrée de l'étude. Après ajustement pour les autres facteurs de risque, Geerling et al. ont trouvé une association avec la dépression seulement si celle-ci s'était déclarée avant l'âge de 60 ans (OR : 3,7 ; 95 % IC : 1,43 à 9,58), mais pas au-delà (OR : 1,71 ; 95 % IC 0,62 à 4,74). (Geerling et al., 2008) Une autre des études qui rapportait un épisode dépressif n'a pas trouvé d'association avec l'incidence de la maladie cinq ans après cet incident (OR : 1,5 ; 95% IC : 0,49 à 4,63). (William et al., 2010) Une étude de 2008 a montré une interaction entre ApoE ε4 et symptômes dépressifs (Irie et al., 2008) mais la seule autre étude s'intéressant à cette interférence n'a pas trouvé de résultats significatifs. (Lu et al., 2009)

Quoi qu'il en soit, toutes ces études tirent une conclusion commune, il existe bien une association entre dépression et MA. Par ailleurs, un épisode dépressif qui précède de plus de dix ans la survenue d'une MA présenterait un risque plus fort comparativement à un épisode plus récent (RR : 2,0 ; 95% IC : 0,9 à 4,6 et RR : 0,9 ; 95% IC : 0,2 à 3,0 respectivement). (Speck et al., 1995) Des symptômes dépressifs survenant même plus de 25 ans auparavant seraient aussi significatifs. (Green et al., 2003) Quand on se penche sur les antécédents psychiatriques familiaux, d'après Devi et al., le fait de présenter ces antécédents augmenterait le risque de développer une MA précoce. (RR : 2,4 ; 95% IC : 1,2 à 4,7) (Devi et al., 2004) Tandis que des antécédents psychiatriques personnels seraient un facteur de démence de survenue tardive. (Cooper et al., 1998)

Néanmoins, d'autres études sont nécessaires avec des échantillons de population plus grands pour affirmer ces suppositions.

II.6.4 L'engagement social

Plusieurs études se sont penchées sur ce facteur dit « d'engagement social » défini par différentes variables telles que :

- l'état matrimonial,
 - les conditions de vie,
 - le nombre de personnes dans le réseau social (pour les mesures objectives)
 - les sentiments de solitude pouvant être ressentis
 - les perceptions de soutien de l'entourage (pour les mesures subjectives).
- (William et al., 2010)

Toutes les études citées dans ce paragraphe ont sélectionné un échantillon de personnes non-démentes à la base. Les durées de suivi ont varié de 3,3 à 21 ans. Toutes les études se sont intéressées à la situation familiale avec plus ou moins d'autres facteurs associés. Helmer et al. ont utilisé la cohorte PAQUID qui a débuté en 1988 et ont trouvé que les individus n'ayant jamais été mariés avaient un risque plus élevé de déclarer une MA (RR : 2,31 ; 95% IC : 1,14 à 4,68). Dans cette étude, être veuf ou divorcé n'était pas associé à un plus grand risque de développer la maladie. (Helmer et al., 1999) Fratiglioni et al. ont rapporté qu'être célibataire et vivre seul augmentait le risque de développer Alzheimer (RR : 1,9 ; 95% IC : 1,2 à 3,1). Par contre, être veuf ou divorcé (RR : 1,5 ; 95% IC 0,4 à 6,4) n'augmentait pas ce risque. (Fratiglioni et al., 2000) Une autre étude a confirmé ces résultats avec une précision sur l'échéance dans le temps. En effet, les personnes célibataires (veuves et divorcées inclus) avaient plus de risque de déclarer la pathologie passée la quarantaine (OR : 5,0 ; 95% IC : 1,4 à 17,5). (Hakansson et al., 2009)

Wilson et al., se sont préoccupés du ressenti des personnes : un individu présentant un haut degré de solitude (calculé avec des scores précis) décrivait un déclin cognitif plus rapide que ceux n'en ressentant pas. Cependant, le suivi était relativement court (de 2 à 5 ans). (Wilson et al., 2007) Fratiglioni et al. se sont également intéressés au réseau social des personnes et ont suggéré qu'un réseau social pauvre ou limité était associé à un risque accru de développer la MA (RR : 1,87 ; 95% IC : 1,12 à 2,1). (Fratiglioni et al., 2000)

En résumé, d'après trois études (Fratiglioni et al., 2000 ; Helmer et al., 1999 ; Hakansson et al., 2009), il existerait une association conséquente entre le fait d'être célibataire et de vivre seul, et l'augmentation du risque de développer la MA sur le tard. Généralement, cette association n'était pas présente chez les individus veufs ou divorcés. Cependant, Hakansson et al., ont montré le contraire. En effet, dans cette étude, le risque de déclarer la maladie chez les personnes veuves ou divorcées à la quarantaine et plus tard dans la vie était plus élevé (OR : 7,67 ; 95% IC 1,67 à 40,0) comparé à ceux qui ne vivaient pas seuls à ces deux mêmes moments. (Hakansson et al., 2009)

D'autres études sont nécessaires afin de démanteler les quelques contradictions retrouvées dans ces différentes réflexions.

II.7 Indice de masse corporelle (IMC)

Les résultats des études mettant en jeu une association entre IMC et MA divergent.

Une méta-analyse incluant quatre études de cohorte prospectives et 15 688 individus a été réalisée. (Kivipelto et al., 2005 ; Hayden et al., 2006 ; Luchsinger et al., 2007 ; Whitmer et al., 2007)

Les participants avaient tous plus de 65 ans lorsque les tests cognitifs ont été réalisés mais l'âge d'inclusion dans l'étude variait de 40 à 77 ans. Les durées de suivi ont varié de 3,2 à 36 ans. Les quatre études ont mesuré l'IMC, les tranches n'ont pas été détaillées. Quoi qu'il en soit la conclusion de cette analyse allait vers une augmentation du risque de développer une MA chez les personnes obèses (OR : 1,8 ; 95% IC : 1,00 à 3,29)

A contrario, trois études de cohorte supplémentaires ont été menées quelques années plus tard montrant une discordance totale des résultats. Les différents IMC des patients ont été classés par tranche mais celles-ci variaient d'une étude à l'autre. (Tableau 6) Après recueil des résultats, Atti et al., ont conclu qu'un IMC élevé était associé à un risque moindre de développer la MA (OR : 0,66 ; 95% IC : 0,50 à 0,88). L'autre conclusion tirée de cette étude était que la perte de poids pouvait être un marqueur d'une démence naissante. Hughes et al., ont tiré la même conclusion concernant la diminution du risque de développer la pathologie avec un haut IMC, la

OR après ajustement des autres facteurs de risque était de 0,56 (95 % IC : 0,33 à 0,97). C'était la même issue pour Fitzpatrick et al., (OR : 0,63 ; 95% IC : 0,44 à 0,91). Ils ont mis en évidence l'augmentation du risque de MA lorsque l'IMC était inférieur à 20 (OR : 1,62 ; 95% IC : 1,02 à 2,64). Dans cette même étude, lorsqu'on regardait l'association entre l'IMC mesuré en milieu de vie et les démences, il y avait une inversion de la tendance, les personnes obèses se retrouvaient avec un risque augmenté de développer une démence. (OR avec ajustements des facteurs de risque cardio-vasculaires : 1,36 ; 95% IC : 0,94 à 1,95). (Fitzpatrick et al., 2009)

Tableau 6 : Classification des IMC en fonction des différentes études. (Fitzpatrick et al., 2009 ; Hughes et al., 2008 ; Atti et al., 2008)

Etudes	Maigreur	Normal	Surpoids	Obésité
Fitzpatrick et al., 2009	IMC<20	20<IMC<25	25<IMC<30	IMC>30
Hughes et al., 2008	IMC<18.5	18.5<IMC<22.9	23<IMC<24.9	IMC≥25
Atti et al., 2008	IMC<20	20<IMC<24.9	25<IMC<29.9	IMC≥30

En conclusion, la méta-analyse publiée et les trois études de cohorte sont en totale discordance. Ce conflit pourrait s'expliquer par la différence d'âge dans les différentes populations étudiées.

II.8 Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif ou stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) ou certains composés réactifs qui dépassent leurs capacités antioxydantes. (Favier, 2006) Ces radicaux libres peuvent être toxiques pour les tissus biologiques et source de lésions de l'ADN, des lipides, des membranes cellulaires et des protéines. (Desporte et Courtier, 2002)

En temps normal, la production des radicaux libres est permanente mais faible (sous la forme de médiateurs tissulaires ou de résidus des réactions énergétiques ou de défense). Une telle production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, lesquels sont adaptatifs par rapport au niveau des radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. (Favier, 2006) Cependant, cet équilibre vacille avec le temps. Dès 1968, Harman émet l'hypothèse de la théorie radicalaire pour expliquer le caractère inéluctable de la mort des êtres vivants et les anomalies du vieillissement. En effet, les capacités de défenses antioxydantes diminuent au cours du vieillissement pour des raisons nutritionnelles (réduction des apports en vitamines et oligoéléments), mais aussi physiologiques (vieillissement intestinal, difficulté d'expression des gènes antioxydants), alors même que la production de radicaux libres augmente par un dérèglement progressif du fonctionnement mitochondrial et une augmentation du processus inflammatoire. (Harman D., 1968)

Le stress oxydatif jouerait un rôle dans la pathogénèse des maladies neuro-dégénératives comme la MA. En effet, le SNC est particulièrement susceptible aux dommages des DRO, entre autre à cause de la consommation élevée d'oxygène au niveau du cerveau, mais aussi de l'abondance des lipides oxydables et des faibles concentrations d'antioxydants par rapport aux autres tissus. Le taux de peroxydation des lipides augmenterait dans les cerveaux des sujets atteints de MA et plus spécifiquement dans la région du lobe temporal médian (siège de l'hippocampe) où les changements histo-pathologiques sont détectables. (Farooqui et al., 1998)

Le stress oxydant est mis en évidence par une élévation des produits terminaux ou de certains intermédiaires réactifs : l'élévation intracérébrale du malondialdéhyde signe la peroxydation des lipides, l'élévation de la 8-OH-2-déoxyguanosine et de l'hème-oxydase signe les lésions oxydatives de l'ADN ; le peroxynitrite et la nitrotyrosine sont également élevés, ainsi que, au niveau des agrégats neurofibrillaires, les protéines carbonylées et certains produits de glycosylation.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques impliquant le stress oxydant dans la MA ont été proposées. Ce stress oxydatif démesuré par rapport à des sujets sains pourrait s'expliquer par la perturbation de plusieurs mécanismes de lutte contre les

radicaux libres : l'augmentation des activités sériques de la Cuivre-Zinc superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase, ainsi que des concentrations intracérébrales élevées en glutathion et glucose-6-phosphate déshydrogénase. Ces anomalies sont interprétées comme une exacerbation des mécanismes de défense lors de la maladie. (Desporte et Courtier, 2002)

L'une des hypothèses principale met en jeu le peptide A β . La toxicité de la protéine β amyloïde serait liée à une stimulation de la lipoperoxydation des membranes cellulaires synaptiques, à une atteinte radicalaire des protéines, de l'ADN nucléaire ou de l'ADN mitochondrial, à une stimulation de la production de radicaux libres dans les cellules microgliales, mais aussi à une atteinte de type pro-inflammatoire des cellules endothéliales vasculaires. À l'inverse, les lignées cellulaires riches en catalase et en glutathion peroxydase (enzymes impliquées dans la lutte contre les radicaux libres), sont protégées contre la protéine β amyloïde. Par ailleurs, d'après une étude de 2010, les radicaux libres pourraient également avoir une action pro-agrégante de la protéine β amyloïde. (Christen Y., 2010)

Lors de la maladie, il existe des perturbations portant sur des métaux qui interviennent dans la génération des radicaux libres. Le fer, par exemple, participe à la formation de radicaux OH $\cdot$ et est en quantité élevée au niveau des plaques séniles et des agrégats neurofibrillaires. Des altérations des métabolismes du fer ont donc été suggérées lors de la MA. Un autre métal, le cuivre, réduit de Cu $^{++}$ en Cu $^{+}$ sous l'action du précurseur du peptide β amyloïde, catalyse la formation de radicaux libres. De plus, il est nécessaire au bon fonctionnement de la Cu, Zn-SOD. Une baisse de cuivre dans plusieurs régions cérébrales de patients Alzheimer a été rapportée.

Enfin, bien que le mécanisme exact de la liaison soit encore mal déterminé, on sait que le niveau de peroxydation cérébrale est plus élevé en présence de l'allèle E4.

L'association entre stress oxydatif et MA est certaine. Cependant, la question de savoir si le stress oxydant est la cause ou la conséquence de la maladie reste entière.

En raison du vieillissement de la population, la prévention des troubles cognitifs et des démences de type Alzheimer représente un enjeu majeur dans notre société actuelle. La première des préventions consiste en l'élimination des différents facteurs de risque évitables. En effet, s'il existe des facteurs de risque sur lesquels on ne peut agir, tels que le genre, l'avancement en âge, ainsi que les facteurs de susceptibilité génétique, d'autres facteurs peuvent être évités ou traités. C'est le cas notamment des facteurs de risque cardio-vasculaires, ainsi que la consommation de tabac. Il est important de garder en mémoire cette prévention mais, ce n'est pas le sujet de cette thèse.

Depuis des décennies, les scientifiques s'intéressent à de nouvelles stratégies de prévention efficaces pour s'attaquer au fardeau croissant de santé publique qu'est la MA. Au début des années 1970, de nombreux essais placent le *Ginkgo biloba*, arbre d'origine orientale, au centre des préoccupations. En effet, cet arbre utilisé dans la médecine chinoise depuis l'antiquité, aurait des propriétés neuroprotectrices et donc aurait donc la capacité de retarder et/ou de diminuer les troubles cognitifs liés à l'âge. A partir de ce moment là, les chercheurs ont mis de grands espoirs dans les molécules d'origine naturelle et se sont lancés dans la recherche de nouvelles plantes capables de retarder les effets du vieillissement sur la cognition et peut être de diminuer les risques de développer la MA.

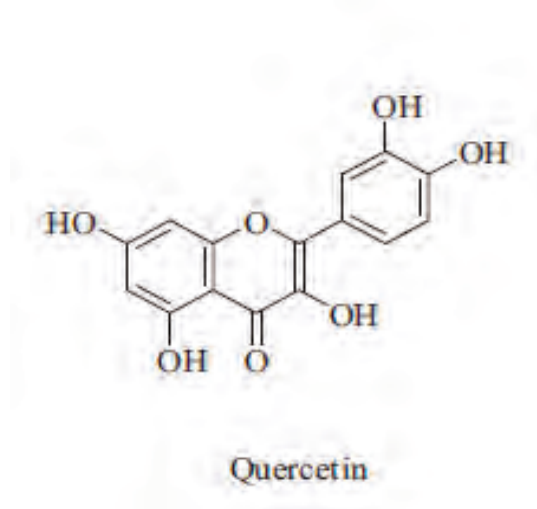
La partie qui suit consiste à analyser différents travaux réalisés sur les plantes et plus particulièrement les molécules actives qui les contiennent, de discuter de leurs actions sur certains mécanismes physiopathologiques impliqués dans la MA et éventuellement, de montrer quelle pourrait être leur place dans le système de prévention et/ou de traitement de la MA.

III. Intérêt des molécules d'origine naturelle :

III.1 Le *Ginkgo biloba* :

III.1.1 Plante et composition chimique

Le *Ginkgo biloba*, arbre dioïque à feuilles caduques est le seul survivant d'un ordre largement représenté jusqu'à la fin de l'ère tertiaire. D'origine orientale, il est caractérisé par des organes reproducteurs particuliers et par un fruit d'odeur nauséabonde (un ovule fécondé à arille pulpeuse). Il a été introduit en Europe au début du XVIII^{ème} siècle et il est cultivé en Corée, en Chine, dans le sud-ouest de la France et aux Etats-Unis. La feuille du Ginkgo renferme des stérols, des cétones et alcools aliphatiques, des polysaccharides et deux groupes de composés dotés de propriétés pharmacologiques intéressantes : des flavonoïdes (de 0,5 % à 1 %) et des terpènes : diterpènes connus sous le nom de ginkgolides A, B et C (jusqu'à 0,5 %, teneur variable selon les arbres et les saisons) et sesquiterpènes (bilobalide, 0,4 %). (Bruneton, 2009)



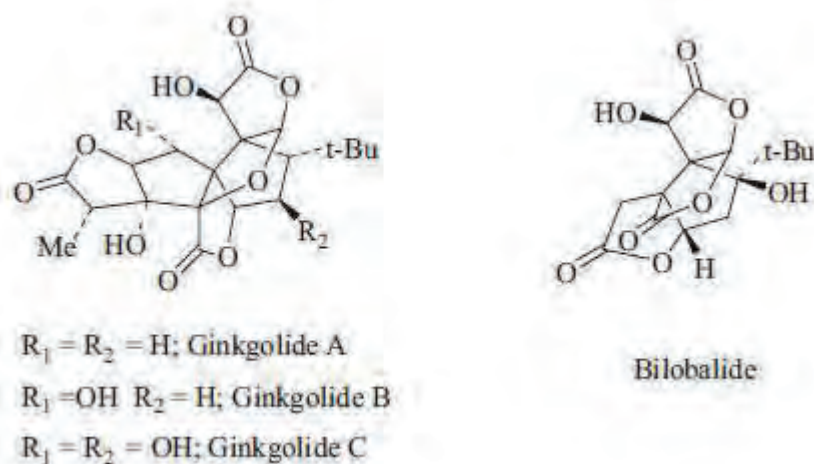


Figure 11 : Les principaux composés actifs du *Ginkgo biloba*. (Howes et Houghton, 2012)

III.1.2 Propriétés et usages :

Traditionnellement, les chinois utilisaient le fruit du *Ginkgo* à la fois comme aliment et comme médicament, notamment pour traiter l'asthme et certains troubles respiratoires (bronchite). En France, il ne figure pas à l'annexe 1 de la Note explicative de l'Agence du médicament (1998) mais l'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* (avec AMM « standard ») est proposé pour diverses affections : déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé à l'exclusion de la MA et des autres démences, claudication intermittente des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2), baisse d'acuité auditive, certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes et dans le phénomène de Raynaud. (Bruneton, 2009)

L'extrait de *Ginkgo biloba* est la substance la plus testée cliniquement dans les détériorations cognitives et plus particulièrement la MA. La majorité des études ont été menées avec un extrait standardisé de *Ginkgo biloba* : l'Egb761®. L'Egb761® est un extrait de feuilles de *Ginkgo biloba* normalisé à 22-27 % de flavonoïdes et 5-7 % de terpènes (ginkgolides et bilobalide). (DeKosky et al., 2008 ; Vellas et al., 2012)

Les flavonoïdes présents sont connus pour inhiber les cyclo-oxygénases et les lipo-oxygénases, ce qui mènerait à la diminution de la synthèse des molécules pro-inflammatoires comme les prostaglandines. Ce sont également d'importants piègeurs de radicaux oxygénés libres trop nombreux lors du stress oxydatif, ce qui réduirait les

dommages au niveau de l'ADN des cellules neuronales. Les ginkgolides A, B et C sont également connus pour piéger les radicaux libres. Enfin, le sesquiterpène (bilobalide) serait un très bon antioxydant. (Howes et Houghton, 2012)

De récentes études *in vitro* et *in vivo*, ont alloué de nouvelles propriétés anti-amyloïdogénique et anti-inflammatoire à ces molécules. En effet, une étude réalisée en 2009 sur des cultures de cellules humaines de neuroblastome SH-SY5Y a montré que la quercétol et les ginkgolides, plus particulièrement le ginkgolide B, pouvaient inhiber l'apoptose cellulaire induite par les plaques amyloïdes en réduisant la production des peptides A β . (Shi et al., 2009) Le bilobalide, quant à lui, aurait la capacité de diminuer l'activation des facteurs NF- κ B, une substance pro-inflammatoire impliquée dans la mort neuronale. (Li et al., 2008) Enfin, une étude réalisée sur des modèles de souris Alzheimer, a montré que le quercétol et le bilobalide pouvaient stimuler la croissance et la prolifération des synapses des neurones de l'hippocampe. (Tchantchou et al., 2009)

III.1.3 Evaluations cliniques

L'effet des extraits du Ginkgo sur ces mécanismes réactionnels et sur le déficit cognitif a attiré la curiosité de nombreux chercheurs travaillant sur la MA, ils se sont penchés sur cette plante qui ouvrait une nouvelle voie dans la prévention et l'atténuation des symptômes de la MA. Plus de 10 000 patients ont été inclus dans des essais cliniques sur le *Ginkgo biloba*, dont deux de grande ampleur incluant 2854 participants dans l'étude « GuidAge » (sponsorisée par Ipsen, Boulogne, France) et 3069 individus dans une étude similaire « Ginkgo Evaluation of Memory » (sponsorisée par US National Institutes of Health) dont nous parlerons plus bas. D'autres études ont été réalisées chez des personnes d'âge moyen à plus âgées qui n'avaient pas de déficience cognitive, les résultats sont mitigés. Une méta-analyse a été réalisée en 2007, elle comportait 15 études randomisées dont 7 testaient les effets d'une dose unique de *Ginkgo biloba* et 8 étaient des études avec des durées de traitement plus long, allant de 2 jours à 13 semaines. La plupart des essais ont pris le même extrait standardisé de Ginkgo à savoir l'Egb761®, à différentes doses. Seulement une des 5 études courtes et une des 6 études à long terme montraient des résultats significatifs positifs, le reste des essais ne fournissait pas de preuves convaincantes de l'éventuel effet positif du *Ginkgo biloba* sur les performances

cognitives des personnes en bonne santé après l'âge de 60 ans. (Canter et Ernst, 2007) Une seconde revue regroupant 36 études, avec une durée de suivi de moins de 3 mois pour les plus courtes et 6 mois pour les plus longues a été publiée en 2009. La plupart des essais ont pris le même extrait standardisé de *Ginkgo biloba* à savoir l'Egb761®, à différentes doses. Des 4 études les plus récentes de ce rapport, 3 ne trouvaient pas de différence entre les patients traités par Ginkgo ou placebo, et une seule faisait état d'un effet positif. (Birks and Grimley Evans, 2009)

A la fin de l'année 2008, un essai de grande ampleur « Ginkgo Evaluation of Memory » (3069 sujets volontaires âgés de plus de 75 ans) et de longue durée (suivi moyen de 6,1 ans) a constaté que la prise quotidienne d'extrait de Ginkgo (120 mg) n'était pas plus efficace qu'un placebo pour prévenir ou différer l'apparition d'une démence de type Alzheimer. En effet, si on regarde les résultats, sur 3069 patients (2587 avaient des fonctions cognitives normales et 482 un MCI), 523 ont développé une démence dont 246 sous placebo et 277 traités par *Ginkgo biloba* ; 92 % des cas de démence étaient des cas de MA probables ou avérées. Le taux de démence était de 3,3 pour 100 personnes-année pour les participants traités par Ginkgo et de 2,9 pour 100 personnes-année pour les individus traités par placebo. La OR comparant les personnes traités par *Ginkgo biloba* ou placebo a confirmé ces résultats et a appuyé les suggestions d'un effet moindre de la plante sur la MA (OR : 1,16 (95% IC : 0,97 à 1,39)). De plus, il n'y a pas non plus d'effet sur le taux d'incidence de la démence chez les personnes présentant un Mild Cognitive Impairment (OR : 1,13 ; 95 % IC : 0,85 à 1,50). (DeKosky et al., 2008)

En 2012, les résultats de l'essai GuidAge ont fait leur apparition, il a été mené sur 2854 patients volontaires âgés de 70 ans ou plus qui, spontanément, ont rapporté des plaintes mnésiques à leurs médecins traitants. Cette étude a été réalisée en double-aveugle, un groupe a été traité par 120 mg d'extrait de *Ginkgo biloba* : l'Egb761® (1406) et l'autre par placebo (1414). Les participants ont été suivis sur une durée de 5 ans par leurs médecins traitants et dans des centres experts en mémoire. Soixante-et-un participants du groupe « ginkgo » ont développé une MA contre 73 dans le groupe témoin. Si on analyse le tableau 7, l'incidence de la MA était de 1 à 2 cas sur 100 personnes-année dans le groupe « ginkgo » et de 1 à 4 cas sur 100 personnes-année pour le groupe « placebo » mais les HR retrouvés sont

inconstants au fil des années. De plus, la figure 12, où l'on observe l'incidence cumulée de la MA nous montre que, malgré un traitement continu dans le temps, la courbe du Ginkgo et du placebo sont en adéquation. Cela suggère que l'hypothèse d'un effet protecteur du ginkgo est dépassée. L'augmentation du taux d'évolution de la courbe de survie dans les derniers trois mois de suivi pourrait s'expliquer par la diminution du nombre de participants (personnes ayant quitté l'étude sans être analysées). (Vellas et al., 2012)

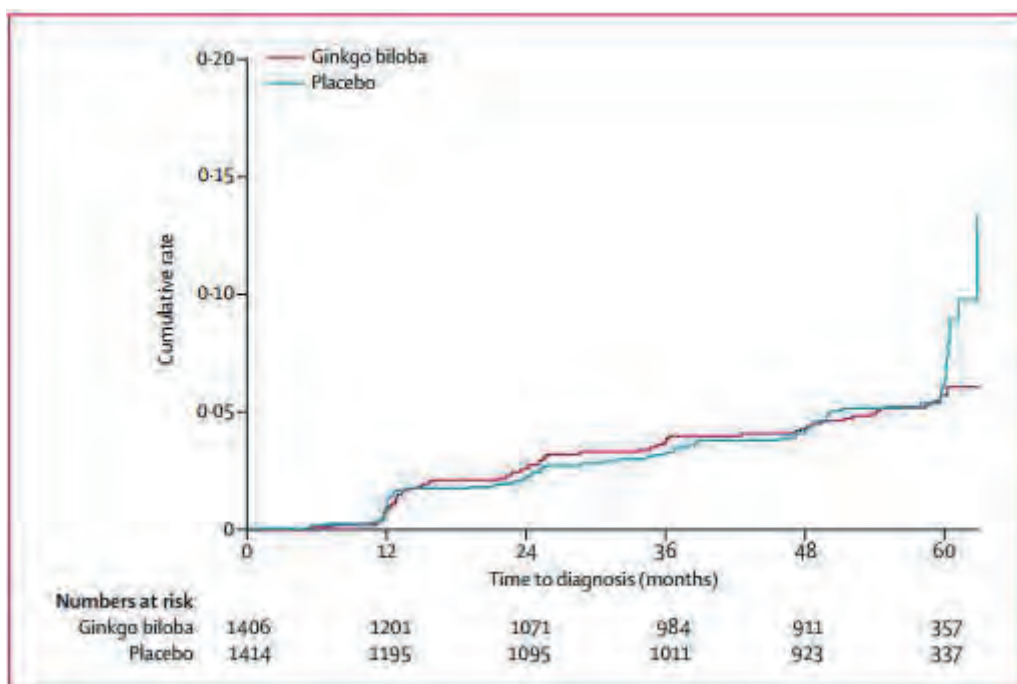


Figure 12 : Incidence cumulée de la MA. (Vellas et al., 2012)

Tableau 7 : Incidence probable de la MA, par année. (Vellas et al., 2012)

	Standardised ginkgo biloba extract		Placebo		Hazard ratio (95% CI)
	Cases (number exposed)	Incidence per 100 person-years	Cases (number exposed)	Incidence per 100 person-years	
1 year	10 (1406)	0.80	14 (1414)	1.12	0.72 (0.32-1.61)
2 years	20 (1201)	1.78	12 (1195)	1.07	1.66 (0.81-3.40)
3 years	13 (1071)	1.27	12 (1095)	1.15	1.11 (0.51-2.43)
4 years	5 (984)	0.53	9 (1011)	0.94	0.57 (0.19-1.69)
≥5 years†	13 (911)	1.51	26 (923)	3.01	0.49 (0.25-0.96)

GuidAge a été le 3^{ème} essai réalisé dans le domaine de la prévention de la MA par un extrait de *Ginkgo biloba* et le premier en dehors des Etats-Unis. Il avait pour objet d'évaluer l'efficacité de 5 ans de traitement par Ginkgo, plante souvent utilisée chez les patients atteints de déficits cognitifs, dans le but de diminuer le risque de développer la MA. Bien qu'il y ait eu quelques biais de sélection, comme le haut niveau d'éducation des personnes volontaires ou le trop faible nombre de personnes ayant développées la MA pendant l'étude, cet essai n'a pas pu montrer de réel effet protecteur du *Ginkgo biloba*, les résultats n'étant pas proportionnels à travers le temps. (Vellas et al., 2012)

III.1.4 Applications :

En France, depuis 1974, le *Ginkgo biloba* a été commercialisé dans 6 spécialités à base de plante : la plupart sous forme de solution buvable (Tanakan®, Tramisal®, Vitalogink®, Ginkogink®, et Ginkmongo®) ou de comprimé (Ginkgo Biogaran® et Tanakan®). Appartenant à la classe des vasodilatateurs périphériques, ils sont aujourd'hui autorisés dans :

- le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la MA et des autres démences) ;
- le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) ;
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire ;
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire ;
- l'amélioration du phénomène de Raynaud.

Ils ont été pris en charge par la sécurité sociale à 30 %, puis sont passés à 15 % en 2010. En 2011, l'AFSSAPS a procédé à une réévaluation des indications de ces médicaments en ophtalmologie, ORL, cardiologie et neurologie. Leur efficacité a été jugée insuffisante dans toutes les indications. L'analyse des données de sécurité a confirmé le profil de sécurité d'emploi déjà connu pour ces médicaments, à savoir des effets indésirables majoritairement non graves et de type digestifs et cutanés.

Dans le cadre de cette réévaluation, l'avis de la Commission d'AMM du 3 novembre 2011 a été sollicité. Après examen des données d'efficacité et de sécurité d'emploi, la Commission d'AMM a conclu que le rapport bénéfice / risque de ces médicaments était défavorable. (ANSM, 2011) Le 1^{er} Mars 2012, les médicaments à base de Ginkgo ont été déremboursés. Ces médicaments sont cependant toujours commercialisés mais ils pourraient perdre leurs AMM dans les années à venir.

Si on compare la concentration en molécules actives des extraits de Ginkgo utilisés dans les différentes spécialités, on peut remarquer que les laboratoires ont utilisé les mêmes pourcentages : 40 mg par comprimé ou par ml d'extrait sec de feuille quantifié à 24 % d'hétérosides de Ginkgo et à 6 % de ginkgolides-bilobalide. La posologie quotidienne recommandée est de 3 comprimés ou de 3 ml ce qui représente 120 mg d'extrait standardisé (en accord avec les doses administrées lors des essais cliniques).

Depuis le début des années 2000, la communauté scientifique croyait bien avoir trouvé dans le Ginkgo un remède miracle dans la prévention, et même le traitement de la MA, les conclusions de ces derniers essais cliniques laissent ces espoirs infondés.

III.2 Le *Curcuma longa* L.

III.2.1 Plante et composition chimique

Le *Curcuma longa* L. également appelé curcuma est une plante rhizomateuse vivace de la famille des Zingibéracées. Originaire du sud de l'Asie, il est largement cultivé en Inde (80% de la production) mais aussi, à un moindre degré, en Chine, au Japon, au Sri Lanka, en Indonésie et à la Jamaïque. La partie utilisée dans le Curcuma est le rhizome qui, après récolte, est débarrassée de ses racines, cuit dans de l'eau éventuellement carbonatée, séché au soleil ou, ce qui raccourcit le processus, dans des séchoirs. Il est ensuite poli mécaniquement pour éliminer les restes de racines, écailles et couches superficielles. (Bruneton, 2009)

Le rhizome renferme un grand nombre de composés comme l'amidon (40 à 50%), des arabino-galactanes, des sucres simples et 25 à 60 ml/kg d'une huile essentielle à sesquiterpènes monocycliques composée de carbures (zingibérène,

curcumène) et essentiellement de cétones (tuméron, curone,...). (Bruneton, 2009)

L'importance du curcuma en thérapeutique a changé considérablement en 1910, lorsque Milobedzka a découvert que ce même rhizome réduit en poudre qui, pendant des siècles, avait servi d'épice, était une riche source de composés phénoliques connus sous le nom collectif de curcuminoïdes. La teneur en curcuminoïdes varie beaucoup selon le cultivar ; elle peut atteindre jusqu'à 8 %. Ce terme réfère à un groupe de trois composés phénoliques : la curcumine, la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine. (Milobedzka et al., 1910) La curcumine, également connue sous le nom de (*E,E*)-1,7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione est le principal composé actif du curcuma (50 à 60%) et, de par ses propriétés pigmentaires confère la couleur jaune à celui-ci. (Ahmed et al., 2009)

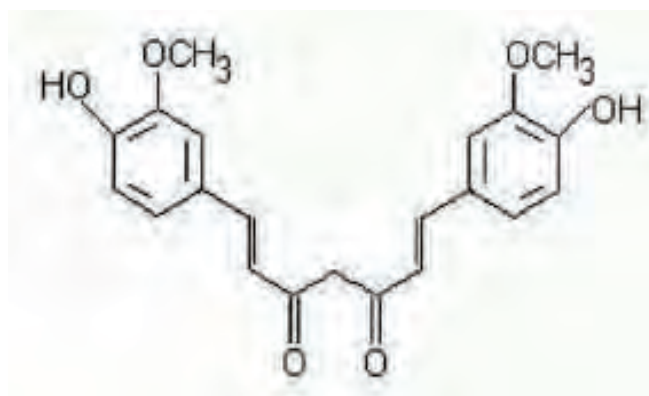


Figure 13 : Structure chimique de la curcumine. (Rossi et al., 2008)

III.2.2 Propriétés et usages :

Traditionnellement, le curcuma avait de nombreuses applications médicinales mais on l'employait surtout comme cholagogue, choléretique et hépatoprotecteur. (Ahmed et al., 2009) Il est également très utilisé dans les spécialités culinaires indiennes. Une étude réalisée par Ganguli et al., a montré que la prévalence de la MA chez les indiens âgés de 70 à 79 ans était 4,4 fois moins importante qu'aux Etats-Unis, suggérant que la curcumine pourrait être responsable d'une réduction des risques de développer la MA. (Ganguli et al., 2000)

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la curcumine aurait des propriétés anti-amyloïdogéniques, anti-oxydantes et anti-inflammatoires qui pourraient avoir un réel potentiel dans la prévention de la MA. (Ringman et al., 2005)

Dans une étude *in vitro* menée en 2004, Ono et al., ont montré que la curcumine pouvait inhiber la formation et l'extension des peptides A β neurotoxiques. En effet, bien que le mécanisme anti-amyloïdogénique ne soit pas réellement établi, il a été suggéré que la curcumine pourrait être capable de se lier spécifiquement aux peptides A β libres, d'inhiber leur polymérisation et de ce fait empêcher la formation des plaques amyloïdes. (Ono et al., 2004) En 2005 et 2010, deux autres études ont permis d'aller dans ce sens. (Villaflora et al., 2012) Etant donné les premiers effets reconnus sur les protéines A β , la curcumine pourrait être utilisée dans le traitement et/ou la prévention de la MA.

Comme nous l'avons vu précédemment dans les facteurs de risque de la MA, le stress oxydatif serait clairement impliqué dans le processus de cette pathologie. Plusieurs études se sont penchées sur ce vaste sujet. En 2011, une étude a réussi à montrer que la curcumine pouvait jouer un rôle dans la protection des neurones corticaux de rats contre les dommages oxydatifs induits par des métaux de transition (ici le cuivre) agissant comme des catalyseurs dans la chimie des dérivés réactifs oxygénés. Des petites doses de curcumine (de 5 à 10 μ M) ont été capables d'abaisser le taux de stress oxydatif exacerbé par ces ions cuivre. Cependant, des hautes doses (>10 μ M) de curcumine ne l'ont pas diminué. A contrario, lorsqu'on a injecté de la curcumine à haute dose dans des neurones traités par des ions cuivre, ceux-ci ont présenté des aberrations chromosomiques et des dommages cellulaires. Ces résultats suggèrent que la curcumine, d'une manière dose-dépendante, jouerait un rôle à la fois anti- et pro-oxydatif. (Huang et al., 2011) Son effet sur le radical du monoxyde d'azote a été également étudié, montrant que celui-ci pouvait capter ce radical afin de protéger le cerveau de la peroxydation des lipides. (Wei et al., 2006) Enfin, d'autres études se sont penchées sur l'effet de la curcumine sur des enzymes anti-oxydantes comme les glutathion-peroxydases, les SOD, les hème-oxygénases. Celle-ci pourrait induire leur expression et ainsi protéger les cellules du stress oxydatif. (Jayasena, 2013)

La curcumine a montré des effets bénéfiques dans la régulation de l'inflammation due à la réaction gliale (voir I.3.5 Gliose réactionnelle). Elle inhiberait

les LOX et les COX responsables de la synthèse des substances pro-inflammatoires comme les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes. (Kim et al., 2010) De plus, une étude menée sur des monocytes du sang périphérique et des cellules pré-monocytaires (THP-1), a montré que la curcumine abolirait l'expression des cytokines (TNF- α et IL-1 β) et des chimiokines pro-inflammatoires induites par le peptide A β . (Giri et al., 2004)

III.2.3 Evaluations cliniques

En 2008, une première étude menée sur des patients Alzheimer a été publiée. Il s'agissait d'une étude en double aveugle réalisée sur 33 patients asiatiques sur une durée de 6 mois. Ce travail a pu donner des informations sur les effets indésirables, la biodisponibilité et les effets biologiques de la curcumine. Un groupe a été traité avec 1000 mg de curcumine par jour, le second par 4000 mg et le troisième était le groupe contrôle traité par placebo. L'absence de déclin cognitif dans le groupe contrôle pourrait exclure l'effet protecteur alloué à la curcumine. Le manque de différence entre les deux groupes traités suggérait qu'une dose plus élevée de curcumine n'était pas nécessaire. A travers ces résultats, les auteurs ont conclu que d'autres études étaient nécessaires, sur des durées de suivi plus longue et de plus grands échantillons de personnes. Ils ont également conclu qu'il serait important de travailler avec des individus qui n'auraient pas encore été traités par les médicaments anti-Alzheimer. (Baum et al., 2008)

En 2012, une autre étude a été menée sur des personnes en bonne santé, âgées de 40 à 60 ans. La curcumine utilisée provenait de Longvida® Optimized Curcumin, formule comprenant d'autres composants considérés comme non dangereux pour la santé et découverte par un groupe de scientifiques de l'université de Californie, Los Angeles (UCLA). C'est une technologie de pointe appelée SLCP™ qui est responsable de l'action de Longvida® dans l'organisme. En effet, celle-ci, associée aux autres ingrédients, permet de préserver et de protéger la curcumine du milieu acide de l'estomac, de dissoudre Longvida® au niveau du meilleur point d'absorption dans le tube digestif, et d'aider la curcumine à passer la barrière intestinale et arriver dans la circulation sanguine, puis, de traverser la barrière hémato-encéphalique et être acheminée vers les tissus cibles. Dans cet essai, un groupe de 19 sujets a été traité par 400 mg d'extrait de poudre contenant 80 mg de

curcumine (soit 20% de curcumine) pendant 4 semaines ; le deuxième groupe de 19 personnes servant de groupe témoin a été traité par placebo. Après 4 semaines de traitement, la supplémentation en curcumine a réduit la proportion de peptide A β dans le cerveau de ces individus allant dans le sens d'un réel rôle de la curcumine sur divers mécanismes réactionnels impliqués dans la MA. (DiSilvestro et al., 2012)

Ces travaux et observations soulèvent la possibilité de nouvelles approches dans la prévention et/ou le traitement de la MA. Il serait possible qu'une supplémentation alimentaire en curcumine puisse être une prophylaxie efficace contre la MA. Cependant, 4 semaines ou même 6 mois sont des durées de suivi trop courtes, en tirer des conclusions nettes serait beaucoup trop hâtif. De nouveaux essais, avec des critères d'inclusion plus rigoureux sur une durée plus importante sont nécessaires.

III.2.4 Applications

En France, aucun médicament à base de plante ne contient du *Curcuma longa*. Seul le médicament Hepatoum dont l'indication est « utilisé traditionnellement pour faciliter l'élimination de la bile » contient un macéré hydroalcoolique d'*Anémone pulsatilla* et de *Curcuma longa* à la dose de 0,150 mg. Cependant, si on recherche *Curcuma longa* dans le Vidal, une vingtaine de compléments alimentaires de différents laboratoires sont retrouvés. On le retrouve sous différentes formes : tisane (IPHYM® Curcuma rhizome tisane), de solution buvable (CURCUMAXX® Bio solution buvable), et de gélule (GRANIONS® Curcuma, SFP Curcuma Gélules végétales). Pour avoir juste un ordre d'idée, CURCUMAXX® Bio Solution buvable contient (pour la dose quotidienne recommandée) un extrait sec de curcuma : 980 mg (dosé à 95 % de curcumine) soit 931 mg de curcumine. Dans les Granions de curcuma, la dose recommandée est de 3 gélules par jour ce qui représente 1263 mg d'extrait sec de curcuma dont 1200 mg de curcuminoïdes (si on admet qu'il y a 55% de curcumine (Bruneton, 2009) dans ces curcuminoïdes cela représente environ 660 mg de curcumine). Le complément alimentaire SFP Curcuma Gélules végétales Standardised Full-Potency™ (SFP), élaboré par le laboratoire Soglar utilise une procédure unique qui intègre l'herboristerie traditionnelle et la technologie de standardisation. Pour assurer des taux fiables et reproductibles des composants actifs, le laboratoire isole les composés actifs de la plante puis mélange cet extrait

standardisé à la plante entière. Celui-ci renferme, pour 3 gélules par jour (dose recommandée), 1200 mg d'un extrait standardisé de racine de Curcuma dont 93 % de curcuminoïdes ce qui représente 1116 mg de curcuminoïdes (si on admet qu'il y a 55% de curcumine dans ces curcuminoïdes cela représente environ 613 mg de curcumine). La formule Longvida® vue précédemment n'est pas utilisée en France mais est déjà commercialisée aux Etats-Unis.

Il est difficile de pouvoir comparer les données des différents compléments alimentaires avec les données des études cliniques. En effet, lorsqu'on regarde les doses de curcumine administrées, les deux études cliniques réalisées ne sont déjà pas comparables (80 mg pour l'une et de 1000 mg à 4000 mg pour l'autre). Si on s'intéresse aux différents compléments alimentaires, les posologies recommandées sont entre 610 et 930 mg de curcumine par jour. Si on voulait utiliser la curcumine comme moyen de prévention de la MA, il faudrait revoir les posologies et effectuer d'autres essais avec des doses comparables. Pour avoir un ordre d'idée, pour arriver à de telles concentrations en curcumine pures (prenons par exemple 610 mg de curcumine), il faudrait ingérer plus de 15 g de rhizome de curcuma pour obtenir les effets recherchés. Ces doses sont un peu élevées, une simple supplémentation de curcuma dans l'alimentation n'est pas envisageable, il faudrait utiliser des extraits standardisés de curcuma riche en curcumine.

III.3 Le *Camellia sinensis*

III.3.1 Plante et composition chimique

Le théier ou *Camellia sinensis* L. O. Kuntze est un arbre de 5 à 10 m de hauteur originaire des forêts asiatiques pluvieuses (Chine, Myanmar, Laos, Thaïlande, et Vietnam). Il est actuellement cultivé dans le monde entier : en Chine (majoritairement), en Inde, en Indonésie mais aussi au Kenya, en Argentine et en Turquie. La production mondiale dépassait les 3,8 millions de tonnes en 2007.

Les premières feuilles jeunes et souples sont récoltées et subissent différents traitements qui permettent de les classer en trois catégories : le thé vert, le thé noir et le thé oolong. Le thé vert est celui qui nous intéresse ici, les feuilles sont stabilisées par la chaleur sèche ou par la vapeur, roulées, séchées et plus ou moins torréfiées. Le thé vert renferme de nombreux composés : des protéines (15 à 20 %) et des

acides aminés (3 %, principalement de la théanine), des glucides (5 %), de l'acide ascorbique, des vitamines du groupe B et de la caféine (2 à 4 % selon les variétés). L'épigallocatechol gallate ou EGCG fait partie de la famille des flavonoïdes et est le composé phénolique majoritaire et le plus biologiquement actif retrouvé dans les feuilles (5 à 12 %). Ce n'est pas le seul constituant du thé vert, on y retrouve également des acides phénols, des esters galliques et d'autres flavonoïdes de nature flavanique comme le gallate du (-)-épicatechol (ECG, 1 à 5 %), le 3,5-digallates(-)-épicatechol (0,2 à 2 %), etc. La teneur en pourcentage de ces flavonoïdes peut atteindre 20 % de la masse sèche, elle varie en fonction de la variété, de l'âge de la feuille (les plus jeune sont les plus riches) et de la saison (la teneur est plus élevée en été qu'au printemps). (Bruneton, 2009)

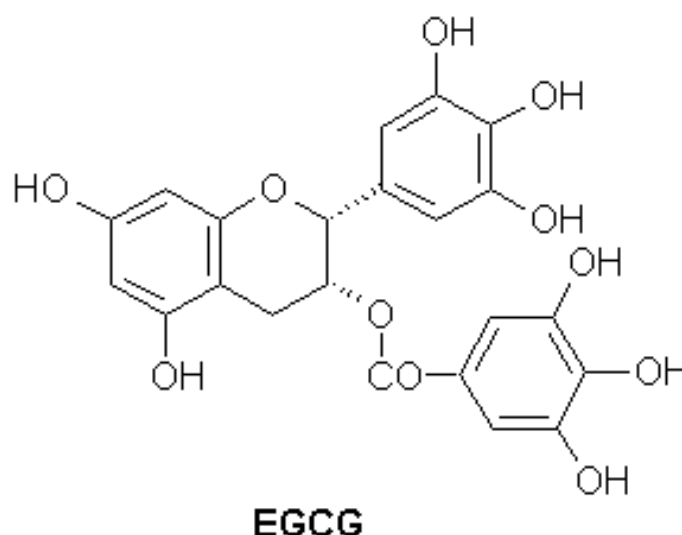


Figure 14 : Structure chimique de l'EGCG. (Rossi et al., 2008)

III.3.2 Propriétés et usages

Le thé, vert, noir, ou oolong, de quelque forme qu'il soit est l'une des boissons les plus consommées dans le monde avant d'être une plante médicinale. Diverses propriétés lui sont allouées. On connaît ses effets stimulants, liés à la caféine, et son action sur la diurèse. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'il s'opposerait à la cancérisation de différents organes. Des études épidémiologiques iraient dans ce sens mais ne constituent pas une preuve suffisante. Enfin, des études *in vitro* tendent à montrer que le thé vert, et plus particulièrement les flavonoïdes (l'EGCG)

qu'il renferme, auraient des propriétés similaires aux molécules vues précédemment (curcumine et resvératrol), à savoir des activités anti-amyloïdogénique, anti-oxydante, et anti-inflammatoire. Ces suggestions laissent espérer un effet sur la prévention des maladies neuro-dégénératives comme la MA. (Bruneton, 2009)

Comme la curcumine et le resvératrol, les chercheurs se sont préoccupés des possibles propriétés anti-amyloïdogéniques de la molécule. En 2003, une étude réalisée sur des souris transgéniques a avancé des effets protecteurs de l'EGCG sur les cellules neuronales. En effet, l'administration de 2 mg/kg de la molécule dans de l'eau de boisson a augmenté le niveau d'APP α (fruit du clivage du précurseur du peptide A β (β APP)) neuroprotecteur dans l'hippocampe des souris favorisant ainsi la voie non-amyloïdogénique. (Levites et al., 2003) Obregon et al., ont réalisé une étude *in vitro* sur des cellules de souris transgéniques ; de l'EGCG pure à 95 % extrait par HPLC leur était injecté. Les résultats ont rapporté une modulation du processus de maturation de β APP. L'EGCG augmenterait l'activité de l'enzyme α -sécrétase, permettrait un clivage plus important de β APP, ce qui induirait une production augmentée de la partie N-terminale de celui-ci, l'APP α . Il n'y avait pas d'altération des β - et γ -sécrétases. (Obregon et al., 2006) En 2008, un autre chercheur s'est intéressé au sujet et a réalisé une étude *in vivo* sur des souris transgéniques, consistant en l'administration orale de 50 mg/kg via l'eau de boisson pendant 6 mois. Après analyse des cellules du SNC des souris traitées et des témoins, on a retrouvé une diminution des peptides A β et les souris sénescents ont présenté une augmentation de leurs capacités d'apprentissage et de mémoire. (Rezai-Zadeh et al., 2008) Une étude *in vitro*, plus récente, a montré que l'administration d'EGCG (50 μ M) dans des cellules neuronales inhibait la fibrillogénèse des peptides A β en se liant directement aux peptides natifs et en prévenant ainsi leur conversion en peptides toxiques. (Bieschke et al., 2010)

L'activité anti-oxydante a également été mise en évidence par plusieurs chercheurs. En effet, dans une étude réalisée en 2003, il a été montré que l'EGCG avait la capacité *in vitro* et *in vivo* de prévenir les effets délétères du stress oxydatif. Cette molécule serait un très bon piègeur de DRO et aurait des effets sur la transcription de certains facteurs et enzymes impliqués dans ces mécanismes d'oxydation. (Higdon et al., 2003) De plus l'EGCG posséderait la propriété de chélater des ions métaux (Cu²⁺) impliqués dans la production des radicaux

oxygénés libres et des radicaux du monoxyde d'azote. (Mende et al., 2008) Enfin, ces propriétés permettraient d'empêcher les dommages au niveau de l'ADN. (Higdon et al., 2003)

L'effet anti-inflammatoire a été moins étudié mais les quelques études qui s'y intéressent semblent prometteuses. En effet, l'EGCG inhiberait l'expression de différentes molécules impliquées dans les réactions inflammatoires comme la COX-2 et quelques cytokines (Il-6). (Lee et al., 2013)

Ces études *in vitro* et *in vivo* montrent que l'EGCG pourrait être utilisé comme moyen de prévention et/ou traitement de la MA. Cependant, ces mécanismes ne sont pas totalement élucidés et aucune étude clinique (hormis celles sur le thé vert) n'a été réalisée ; des recherches supplémentaires sont à prévoir dans les années futures.

III.3.3 Evaluations cliniques :

Dans une étude menée de 2002 à 2006, 1003 japonais âgés de 70 ans ou plus ont mesuré leur consommation de thé vert. Après ajustement des autres facteurs pouvant interférer dans les résultats, et évaluation des fonctions cognitives à l'aide du MMSE, les résultats étaient plutôt significatifs avec des OR de 1,00 (référence) pour 3 tasses par semaine, 0,62 (95 % IC : 0,30 à 1,19) pour 4 à 6 tasses par semaine ou 1 tasse par jour, et 0,46 (95 % IC : 0,30 à 0,72) pour 2 tasses par jour. Une grande consommation de thé vert serait donc un facteur de prévention de la MA. (Kuriyama et al., 2006) Après ces résultats, plutôt encourageants, quant à la consommation des feuilles de thé vert pour prévenir les risques de développer la MA, des chercheurs se sont penchés sur la molécule active, l'EGCG. De nombreuses études ont été réalisées afin de pouvoir mettre en valeur les propriétés de cette molécule intéressante.

III.3.4 Applications

En France, il n'existe pas de médicament à base de plante renfermant de l'EGCG, ni de thé vert. Cependant de nombreux compléments alimentaires sont composés de thé vert et par définition devraient contenir la molécule active qu'est l'EGCG. Le 17 décembre 2012, un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire

de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert est déposé. En effet, depuis 2003, de nombreux effets indésirables en lien avec la consommation de préparations à base de thé vert ont été signalés à travers le monde. Une expertise a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine ». Les conclusions suivantes ont été tirées : le CES recommande, pour les thés verts destinés à être infusés, la réalisation d'un plan d'échantillonnage des produits disponibles sur le marché suivi des dosages de l'EGCG dans les conditions usuelles de préparation, en faisant varier les paramètres susceptibles d'influencer l'extraction (température de l'eau, temps d'infusion, teneurs dans le 1er infusat et dans le 2^{ème} infusat). Ces données de dosage actualisées permettront de documenter des doses maximales d'apport. Concernant les compléments alimentaires (ou les poudres), le CES recommande que seuls soient mis sur le marché, ceux à base d'extraits aqueux de feuilles dont la posologie (ou le mode d'utilisation) proposée ne conduit pas à un dépassement de la dose journalière admissible.

Le CES conclut qu'un respect strict de la réglementation d'autorisation des préparations à base de thé vert ainsi qu'une révision complète des allégations de santé non vérifiées scientifiquement qui sont attribuées à cette plante devraient permettre de réduire le risque d'apparition des cas rares d'effets indésirables associés aux dérives de consommation de cette boisson très populaire par rapport à la tradition asiatique. (ANSM, 2012)

Nous n'avons pas pu connaître le taux d'EGCG dans les compléments alimentaires à base de thé vert car la plupart du temps, les laboratoires s'intéressent au pourcentage de caféine présent.



Les Polyphénols

Les trois molécules actives que nous avons citées précédemment à savoir le quercétol, la curcumine et l'EGCG appartiennent à la classe des polyphénols, composés issus du métabolisme secondaire des végétaux qui contribuent à leur croissance, leur reproduction et leur résistance aux différents pathogènes et prédateurs. Ils sont également responsables de l'astringence et de l'amertume des

différents aliments et boissons dérivés des plantes qui les contiennent. Enfin, les chercheurs leur attribuent des propriétés anti-oxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires rentrant en jeu dans diverses pathologies neuro-dégénératives comme la MA. (Rossi et al., 2008) Caractérisés par la présence d'un ou plusieurs groupements phénoliques dans leurs structures, les polyphénols sont répartis en différents groupes, définis en fonction de la structure de leur squelette carboné. Le groupe des acides phénoliques et surtout des flavonoïdes sont les plus fréquemment retrouvés dans les aliments d'origine végétale ; on a d'ailleurs cité l'épigallocatechol gallate (EGCG), composé retrouvé dans le thé vert et la quercétine dans le *Ginkgo biloba*. Il existe également le groupe des composés non flavonoïques comme les curcuminoïdes représentés majoritairement par la curcumine. (Rossi et al., 2008)

L'émergence de l'intérêt de ces composés est basée sur des études épidémiologiques qui suggèrent une relation positive entre consommation de ces molécules et prévention de la MA. (Kim et al., 2010) En effet, une étude de cohorte appelée Kame Project Cohort a été menée de 1992 à 2001 dans l'objectif de prouver que la consommation de jus de fruits et de légumes avait une incidence sur le risque de développer une MA. Les individus qui participaient à cette étude avaient tous 65 ans ou plus et étaient non déments à la base. Après ajustement des risques potentiels de confusion, les Odds Ratio pour le développement probable de la MA était de 0,24 (95 % IC : 0,09 à 0,61) pour la comparaison entre les personnes qui buvaient 200 ml de jus au moins trois fois par semaine et celles qui n'en buvaient qu'une seule fois. Il était de 0,84 (95 % IC : 0,31 à 2,29) pour la comparaison entre ceux qui en buvaient 1 à 2 fois par semaine et ceux qui en buvaient une seule fois également. Cette association était plus prononcée chez les individus qui exprimaient l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE et ceux qui ne pratiquaient pas d'activité physique. Ces résultats tendent à avancer le rôle important de la consommation de jus de fruits et légumes riches en polyphénols dans la prévention de la MA, spécifiquement pour les personnes ayant certains facteurs de risque. (Dai et al., 2006)

Un autre polyphénol, connu sous le nom de resvératrol a attiré l'attention des scientifiques. Faisant parti du groupe des stilbènes, il est retrouvé dans un certain nombre de plantes, pour cette raison nous n'avons pas pu présenter une plante en particulier.

III.4 Le Resvératrol

III.4.1 Plante et composition chimique

Le resvératrol tire son nom de la plante *Veratum album var grandiflorum* utilisée dans la médecine chinoise depuis des siècles. C'est en 1939 qu'il est extrait, purifié et isolé pour la première fois par le chercheur japonais, Dr. Takaoka. Le resvératrol est un polyphénol faisant parti des stilbénoides, c'est donc un dérivé du stilbène, également connu sous le nom de 3,5,4'-trihydroxy-stilbène. Il est présent dans la nature sous deux formes isomères : le cis- et trans-resvératrol ; ce dernier étant connu comme sa forme la plus biologiquement active. (Villaflares et al., 2012) Il est naturellement présent dans plusieurs familles de plantes comme les Cypéracées, les Diptérocarpacées, les Gnetacées et les Vitacées. On le retrouve en quantité notable dans la peau et les pépins des grains de raisin (*Vitis vinifera* L.) et de ce fait dans le vin rouge (2-3 mg/l et jusqu'à 15 mg/l). On le retrouve également dans *Polygonum cupsidatum*, plante herbacée vivace de la famille des Polygonacées, originaire d'Asie orientale. (Richard et al., 2011 ; Bruneton, 2009)

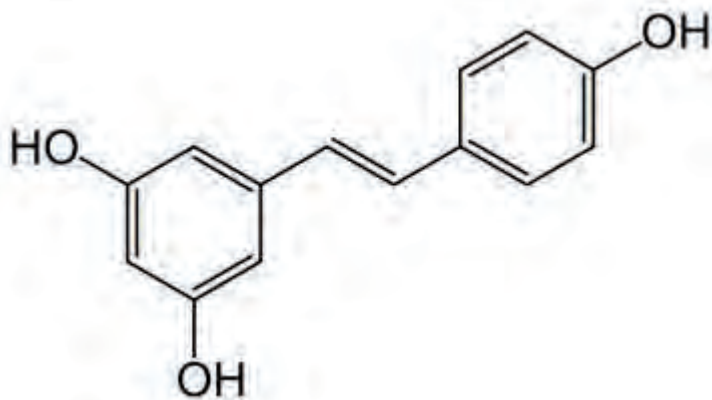


Figure 15 : Structure chimique du resvératrol. (Rossi et al., 2008)

III.4.2 Propriétés et usages

Des propriétés neuro-protectives sont attribuées au vin et plus particulièrement au vin rouge. Ces propriétés sont imputées au resvératrol retrouvé en quantité plus ou moins importante dans celui-ci. De nombreuses études ont

étudié ces qualités très proches des autres polyphénols, à savoir anti-amyloïdogénique, anti-oxydante et anti-inflammatoire. Dans une revue de la littérature, Li et al., regroupent un grand nombre d'études ayant étudié l'effet du resvératrol sur la cascade amyloïde impliquée dans la physiopathologie de la MA. Le resvératrol serait capable de drainer les peptides A β hors du cerveau. Ils ont réussi à résumer le mécanisme supposé dans un schéma (Figure 16) et tiré les conclusions suivantes en se rapportant à des études concrètes réalisées *in vivo* ou *in vitro* : le resvératrol permettrait d'inhiber la formation et l'extension des fibrilles de peptides A β ou lorsqu'ils sont formés de les déstabiliser. Il serait en mesure d'activer les protéasomes (ubiquitaires dans le cerveau) et ainsi de diminuer la proportion intracellulaire de peptides A β . Enfin, il pourrait se lier aux oligomères A β , interférer avec leur agrégation et donc atténuer leur neurotoxicité. Cependant, il n'est pas mis en évidence que ce polyphénol ait un quelconque effet sur les β - et γ -sécrétases. (Li et al., 2012)

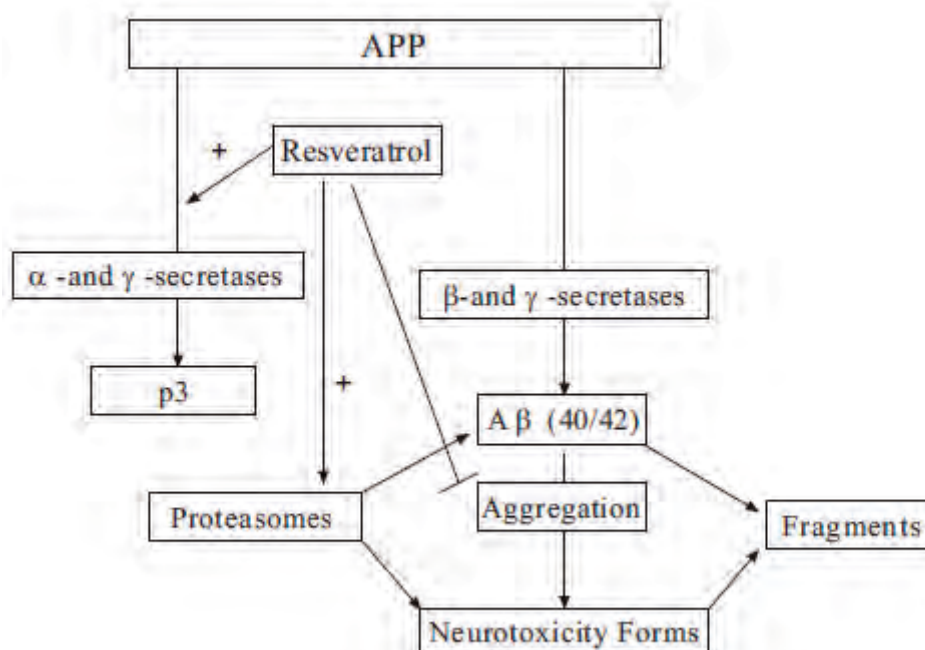


Figure 16 : Rôles du resvératrol sur la cascade amyloïde (Li et al., 2012)

Les propriétés anti-oxydantes du resvératrol sont également vantées. En effet, cette habilité a été explorée dans différentes études *in vitro* et *in vivo*. Le resvératrol aurait le pouvoir de neutraliser la production des DRO, de diminuer alors le stress oxydatif et de ce fait empêcher les dommages au niveau de l'ADN. (Sun et al., 2010) Ce polyphénol pourrait, tout comme la curcumine, induire l'expression de quelques

enzymes anti-oxydantes : les glutathion-peroxydases, les superoxydes dismutases et les hème-oxygénases. (Li et al., 2012)

Li et al., ont également exploré les propriétés anti-inflammatoires attribuées à cette molécule. Le resvératrol réduirait cette neuro-inflammation en inhibant la synthèse de différentes molécules pro-inflammatoires telles que les cytokines (TNF- α , IL-6) et les chimiokines (MCP-1). Il diminuerait également l'expression de la prostaglandine synthase 1 responsable de la production de prostaglandine E2 et inhiberait la cyclo-oxygénase COX-1 mais pas la COX-2. (Candelario-Jalil et al., 2007)

Il a été établi que la restriction calorique (faible apport calorique sans malnutrition) permettait d'allonger la durée de vie chez de nombreuses espèces animales. (Gerbner, 2010) Cet événement permettrait d'activer des protéines, les sirtuines (essentiellement la sirtuine-1 (SIRT-1)) qui participent à de nombreuses et importantes fonctions cellulaires. Le resvératrol serait capable de mimer cette restriction calorique, permettrait donc d'activer la SIRT-1 qui protégerait les cellules contre la production des radicaux libres induits par l'agrégation des peptides A β et ainsi diminuerait l'accumulation de ces derniers dans le cerveau. (Li et al., 2012)

Ces études *in vitro* et *in vivo* montrent que le resvératrol pourrait être un bon moyen de prévention et/ou traitement de la MA. Cependant, ces mécanismes ne sont pas totalement élucidés.

III.4.3 Evaluations cliniques :

Aucune étude clinique impliquant le resvératrol n'a été réalisée ; des recherches supplémentaires sont à prévoir dans les années futures. Cependant, plusieurs essais indiquent une relation entre la consommation modérée de vin rouge et la diminution de l'incidence de la MA. (Vingtdeux et al., 2009)

En 1997, une étude française a été réalisée dans le cadre de l'étude épidémiologique PAQUID, sur 3777 sujets âgés de 65 ans et plus. La consommation quotidienne moyenne de vin rouge a été recueillie lors du questionnaire initial. A 3 ans, chez les 318 sujets ayant déclarés une consommation de 3 à 4 verres standards par jour (soit plus de 250 ml/jour), consommation codée comme modérée, les OR non ajustés étaient de 0,18 pour la démence incidente et de 0,25 pour la MA par rapport aux 971 non buveurs. Après ajustement des autres facteurs de risque, ils

étaient respectivement de 0,19 et 0,28. Chez les 922 sujets ayant déclarés boire 1 à 2 verres standards par jour, consommation codée comme minime, une relation négative n'a été trouvée qu'avec la MA (après ajustement des facteurs de risque OR : 0,55). A cette époque, en l'absence d'une démonstration directe d'un effet protecteur du vin vis-à-vis de la démence sénile, il a été prématuré de recommander une consommation de vin modérée chez les personnes âgées afin de prévenir la MA. (Orgogozo et al., 1997) Cependant, quelques années plus tard, une analyse prospective sur des canadiens a déterminé que la consommation régulière de vin était l'élément de prévention le plus efficace contre la MA en réduisant le risque de près de 50%. (Lindsay et al., 2002)

III.4.4 Applications

En France, il n'existe pas de médicaments à base de plante contenant du resvératrol. Cependant, quelques laboratoires se sont épris de cette molécule et en ont incorporé à des compléments alimentaires. On le retrouve exclusivement sous forme de gélule et, en général, extrait de *Polygonum cupsidatum*. Par exemple, pour les GRANIONS la posologie recommandée est d'une gélule par jour et celle-ci contient 222 mg d'extrait de *Polygonum cupsidatum* dont 220 mg d'extrait de resvératrol. Dans Resvératrol gélule végétale du laboratoire Soglar, une gélule végétale fournit 200 mg de racine de plante dont 50 % d'extrait de resvératrol équivalent à 100 mg.

Ces produits donnent un ordre d'idée de la dose à administrer en resvératrol pour que celui-ci produise des actions anti-amyloïdogénique, anti-oxydante et anti-inflammatoire. Cependant, aucune étude clinique n'a été réalisée pour le moment.

Pour de nombreuses activités pharmacologiques incluant les activités anti-MA conférées à la curcumine, au resvératrol, et à l'EGCG, les données cliniques sont limitées. Bien que certaines études montrent que l'exposition à ces composés phénoliques pourrait influencer le devenir des personnes atteintes de la MA ou sujettes à celle-ci, des études supplémentaires sont nécessaires. Les activités pharmacologiques et plus particulièrement leur biodisponibilité, leur biotransformation, leur synergie avec d'autres facteurs nutritionnels, et les risques

inhérents à leurs utilisations prolongées nécessitent d'être plus profondément explorées afin de les utiliser dans la prévention et/ou le traitement de la MA.

III.5 Le *Panax ginseng*

III.5.1 Plante et composition chimique

Le *Panax ginseng* C.A Meyer ou Ginseng de Corée (famille des Araliacées) est une petite plante herbacée vivace de 60 à 80 cm de haut, originaire de Chine. Il croît dans les régions montagneuses et forestières de la Chine, de la Corée, de la Mandchourie et même en Russie. Il est surtout cultivé en Corée, au Japon et en République populaire de Chine. (Allais, 2009) Le ginseng est constitué par la racine séchée entière ou coupée, désignée sous le nom de ginseng blanc ou soumise à la vapeur et séchée, désignée sous le nom de ginseng rouge. La racine du ginseng renferme de très nombreux composés : des polysaccharides, des glycopeptides (panaxanes), des vitamines, des stérols, des polyines, mais c'est aux saponosides que l'essentiel de l'activité est attribué. Les saponosides isolés de la drogue portent le nom commun de ginsénosides, ils sont très nombreux (une quarantaine) et sont pour la plupart des hétérosides de génines triterpéniques tétracycliques de la série du dammarane. Ils portent une lettre capitale "R" suivie d'une lettre minuscule et éventuellement d'un chiffre (Rb1, Rg1...). Ceux-ci diffèrent entre eux par la nature de l'oligosaccharide fixé sur le noyau triterpénique plus ou moins hydroxylé qui leur est commun. Les saponosides Ro, Rb1, Rb2 et Rg1 (Figure 17) sont généralement les plus abondants dans le ginseng de Corée. D'après la pharmacopée européenne (7^{ème} édition), la racine du ginseng contient au minimum 0,40% de la somme des ginsénosides Rg1 et Rb1, pourcentage calculé par rapport à la drogue desséchée. (Bruneton, 2009)

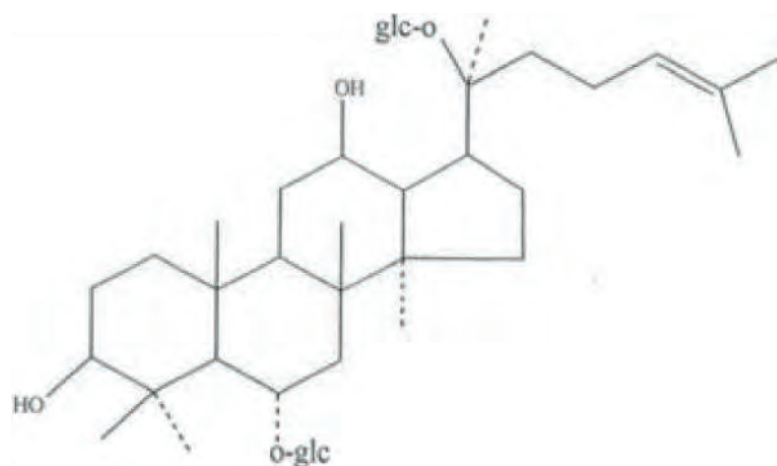


Figure 17 : Structure de Rb1 (Liu et al., 2012)

III.5.2 Propriétés et usages

Le ginseng fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne. Il fait partie des plantes de l'annexe I de la note explicative de 1998 ("Médicaments à base de plantes", Agence du médicament). Ainsi, il peut entrer dans la composition de médicaments à base de plantes et bénéficier de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) "allégée" avec pour seule indication : « Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles. » Il peut être vendu librement en l'état, sous forme de poudre et d'extrait sec aqueux.

Depuis des milliers d'années, le ginseng jouit, en Asie orientale, d'une réputation de tonique général. De par ses composés, il est aujourd'hui considéré comme un important adaptogène, c'est-à-dire qu'il peut combattre les effets du stress, physiologique ou psychique. On l'utilise traditionnellement pour traiter l'asthénie (état de fatigue sans cause organique) ou faciliter la convalescence. Ayant un effet sur le SNC, il améliorerait les fonctions cognitives et serait prometteur quant à la prévention de la MA. Les chercheurs se sont donc penchés sur cette plante faisant partie de la pharmacopée chinoise depuis plus de 2000 ans.

Les mécanismes de l'effet du ginseng sur les fonctions cognitives ne sont pas réellement établis. En effet, les ginsénosides Rb1 sont connus pour augmenter les capacités d'apprentissage et de mémoire gérées au niveau l'hippocampe. (Liu et al., 2011) Ce même auteur a publié en 2012, une seconde étude s'attardant sur les effets de Rb1 sur la réaction inflammatoire. Des extraits de la molécule purifiée à 98% étaient injectés à des modèles de rats Alzheimer. Les résultats ont montré une

réduction des dommages liés à l'inflammation et une augmentation du nombre de neurones présents dans le cerveau des animaux. (Liu et al., 2012) Dans une étude menée en 2011, les propriétés anti-inflammatoires des ginsénoïdes, en particulier du Rb1 ont également été explorées. Cette molécule a été injectée à des modèles de rats Alzheimer. Les résultats ont montré que Rb1 était capable de réguler l'expression de la COX-2 impliquée dans les réactions inflammatoires et ainsi diminuer la formation des substances pro-inflammatoires (leucotriènes, prostaglandines, ...). (Wanga et al., 2011)

Les deux, Rg1 et Rb1 sont connus pour potentialiser la voie cholinergique dans le SNC, améliorer l'activité de l'ACT et inhiber l'AchE. (Heo et al., 2011)

III.5.3 Evaluations cliniques

Seules deux études ont été menées dans l'espèce humaine. La première a été réalisée en 2008 sur un échantillon de 97 personnes atteintes d'une MA avérée ou infra-clinique, âgées de 47 à 83 ans. 4500 mg de Ginseng en poudre étaient donnés quotidiennement pendant 12 semaines à 58 patients ; les 39 autres servaient de contrôle. La poudre de Ginseng provenait de racine de Ginseng âgé de 6 ans poussant dans les provinces de Hongcheon et Heongsung en Corée. Elle contenait 8,19% de ginsénosides totaux dont 1,81% de Rb1, 2,14% de Rb2, 1,51% de Rc, 0,41% de Rd, 1,34% de Re, 0,31% de Rf, 0,54% de Rg1, 0,11% de Rg2, 0,038% de Rg3 et 0,006% de Rh1. Le suivi de l'étude s'est déroulé sur une année. Pendant le traitement, les différents scores (MMSE et Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)) ont montré une progression alors que ceux du groupe contrôle ont décliné. Cependant, cette amélioration n'a été que transitoire et la tendance s'est inversée très rapidement après arrêt du traitement jusqu'à se rabaisser au niveau du groupe contrôle. (Lee, 2008)

Heo et al. se sont penchés sur l'effet du Ginseng Coréen Rouge qui serait plus actif pharmacologiquement. La différence avec le ginseng blanc proviendrait du processus de vaporisation qui produirait différents constituants plus actifs (Rh4 and Rf2). Ils se sont référés à une étude réalisée en 2005 pour mesurer la répartition des constituants actifs présents dans la poudre ; elle contiendrait donc des ginsénoïdes Rb1 (1,96%), Rb2 (2,18%), Rc (1,47%), Rd (0,72%), Re (1,11%), Rf (0,24%), Rg1

(0,49%), Rg2 (0,13%), Rg3 (0,12%), Rh1 (0,12%), et Rh2 (0,003%), représentant environ 8,54 % de ginsénosides totaux. Ils ont réalisé une étude en 2008 puis l'ont continuée après des résultats non concluants (la durée de l'étude étant trop courte). Elle a inclus 61 patients atteints de MA probable ou avérée ($10 < \text{MMSE} < 26$) et âgés de 50 à 80 ans. Trois groupes ont été formés : le premier formé de 15 patients a été traité par 4500 mg de poudre de Ginseng Coréen Rouge, quotidiennement, le deuxième également formé de 15 patients par 9000 mg et le dernier composé de 31 patients a servi de groupe contrôle. Après 24 semaines de traitement, une amélioration significative a été relevée dans les groupes traités par le ginseng. Le traitement a été prolongé 24 semaines de plus pour les deux groupes mais à faible dose (4500 mg/jour) ; les scores sont restés stables jusqu'à la 96^{ème} semaine. (Heo et al., 2011) Cependant, les auteurs sont incapables de prédire si cet effet se maintient après les 2 ans de suivi ou s'il est seulement temporaire.

En conclusion, les résultats de ces études suggèrent que le Ginseng et plus particulièrement les ginsénoïdes qu'il renferme, sont cliniquement efficaces sur les performances cognitives des patients Alzheimer. Cependant, elles ont été conçues avec un petit échantillon de personne, sur une durée de suivi courte, et en non-aveugle. Ces paramètres peuvent fausser les résultats, d'autres études avec des critères plus rigoureux sont nécessaires afin de confirmer cette suggestion. De plus, l'intérêt récent pour ces molécules dans la MA ne permet de recenser qu'un petit nombre de travaux.

III.5.4 Applications

Le ginseng est présent dans deux médicaments à base de plante et dans un grand nombre de compléments alimentaires. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Cependant, l'Agence du médicament déconseille de dépasser la dose de 2000 mg de racine par jour et la durée du traitement doit être limitée à trois mois au maximum. Le Ginseng alpha® 500 mg gélule est le seul médicament à base de plante, la posologie est de 2 gélules 2 fois par jour ce qui représente l'ingestion de 2000 mg de poudre de ginseng titrée à 2 % en ginsénosides totaux ce qui équivaut à 40 mg de ginsénosides. On la retrouve également sous forme de gélule dans les compléments alimentaires mais aussi sous forme de comprimé, de solution buvable et d'infusion. Si on s'intéresse par exemple au Ginseng Coréen Gélules végétales du laboratoire

Soglar, pour 4 gélules (posologie recommandée), on ingère 2000 mg de poudre brute de racines ginseng dont 20 mg d'extrait de racines. Pour le Gerimax des laboratoires Merk, on retrouve 85 mg d'un Extrait standardisé de Ginseng : le "Ginseng GGE" qui répond à des critères rigoureux : utilisation de l'espèce *panax Meyer*, d'origine asiatique, garantie d'origine Corée du Sud, qualité culture et teneur standardisée en principes actifs (ginsénosides). Elusanes Starphyt® gélule contient 10 mg d'extrait de ginseng titrant au minimum 12 % de ginsénosides, pour la dose recommandée cela correspond à 2.4 mg de ginsénosides. Quand on compare ces données avec les études cliniques (368,55 mg de ginsénosides pour celle de Lee et al. et 384,3 à 768,6 mg pour celle de Heo et al.), les posologies maximales recommandées du médicament et des compléments alimentaires à base de Ginseng sont en-dessous des quantités utilisées lors des études. Cependant, ces doses sont en accord avec les recommandations de l'Agence du médicament, d'autres études seraient envisageables afin de voir l'effet des ginsénosides à des doses moins élevées.

III.6 Le *Bacopa monniera* :

III.6.1 Plante et composition chimique

Bacopa monniera L., est utilisé dans la médecine Ayurvedic depuis des centaines d'années. Originaire d'Inde, il est connu pour avoir des effets bénéfiques sur les troubles de la cognition, la dépression et l'épilepsie. *Bacopa monniera* est une herbe vivace rampante, de la famille des Scrophulariacées, qui pousse dans un environnement chaud, humide et marécageux et qui est communément connu sous le nom de « hysope des eaux ». L'herbe renferme plusieurs composés dont des alcaloïdes et des flavonoïdes mais ce sont des saponosides à génine triterpénique qui confèrent les propriétés à la plante ; ils sont connus sous le nom de bacosides, bacopasides et bacosaponines. (Figure 18) (Jesky and Hailong, 2011 ; Bruneton, 2009)

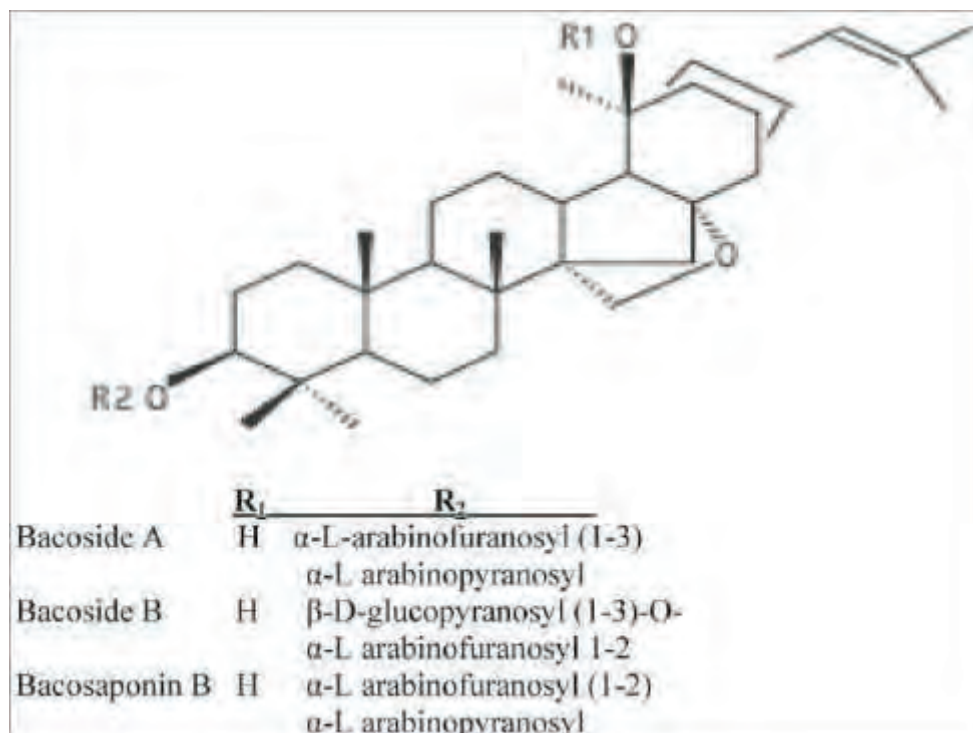


Figure 18 : Structure des différents saponosides actifs retrouvé dans *Bacopa monniera*.
(Howes et Houghton, 2012)

III.6.2 Propriétés et usages

Des scientifiques se sont intéressés à ces molécules qui, ayant la capacité d'augmenter les performances cognitives, constitueraient une approche intéressante dans la prévention de la MA. Une étude réalisée en 2006, montrait que *Bacopa monniera* présentait une activité anti-amyloïdogénique certaine sur les cellules neuronales. En effet, lorsqu'on injecte des extraits purifiés de *Bacopa monniera* (40 ou 160 mg/kg/jour) à des souris transgéniques sur une durée de 4 mois, le niveau de peptides A β diminue significativement dans la région corticale du cerveau. Lorsque ce protocole est appliqué sur une durée plus longue (10 mois), les mêmes réactions sont retrouvées dans cette même région mais également au niveau de l'hippocampe. (Holcomb et al., 2006)

Quelques études ont également imputé des propriétés anti-oxydantes à cette plante. Une fois purifiés, les saponosides que renferme *Bacopa monniera* auraient la capacité de chélater des ions métaux (Cu²⁺) impliqués dans la production des DRO et des radicaux du monoxyde d'azote et de piéger les radicaux libres existants. Ainsi, les cellules seraient à l'abri du stress oxydant, la peroxydation des lipides causée par

ces radicaux serait inhibée et les dommages au niveau de l'ADN réduits. (Dhanasekaran et al., 2007 ; Limpeanchob et al., 2008) Enfin, l'activité de la LOX serait diminuée pour des concentrations en extrait de *Bacopa monniera* supérieures à 100 µg, ce qui mettrait en évidence de possibles propriétés anti-inflammatoires de la plante. (Dhanasekaran et al., 2007)

III.6.3 Evaluations cliniques

Depuis une dizaine d'année, des études cliniques voient le jour et avec elles l'espoir de découvrir une nouvelle molécule capable de prévenir et/ou traiter les symptômes de la MA. En 2006, un essai en double aveugle et contrôlé par placebo a testé sur 40 individus de plus de 55 ans présentant des troubles de la mémoire, un extrait standardisé de *Bacopa monniera* (SBME) renfermant au moins 55% de molécules actives (ici bacosides A et B). Le premier groupe a reçu 125 mg de SBME deux fois par jour pendant que le second n'a reçu que le placebo sur une durée de 12 semaines. Après ces 12 semaines de traitement, les différents tests montrant l'amélioration de la mémoire sont revenus positifs. Le groupe contrôle a également montré une augmentation des performances cognitives mais elle a été moins significative que le groupe SBME. En effet, dans le groupe SBME, 10 sujets (55% de l'effectif total) ont montré une amélioration de 21% ou plus, 8 sujets (44,3% de l'effectif total) une augmentation de 20%, tandis qu'aucun des individus du groupe placebo n'a dépassé les 20%. (Raghav et al., 2006) En 2008, un second essai a été réalisé suivant plus ou moins le même protocole : 300 mg par jour de SBME (comportant au minimum 50 % de bacosides A et B) a été administré à 24 individus de 65 ans et plus (moyenne 73,7 ans) qui ne présentaient aucun signe clinique de démence. Vingt-quatre autres personnes ont reçu un placebo. Après 12 semaines de traitement, le Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (test capable de montrer le degré de détérioration cognitive) s'est avéré être positif et a montré que le SBME pouvait renforcer les performances cognitives chez des sujets sains. (Calabrese et al, 2008) Récemment, une étude, randomisée, en double aveugle, et contrôlée par placebo a appuyé les résultats précédents. Des extraits de *Bacopa monniera* ont été testés sur 60 patients sains avec une moyenne d'âge de 62,6 ans mais à différents dosages. Dès 4 semaines de traitement, les deux groupes traités par l'extrait ont montré une inhibition de l'activité de l'AchE ce qui augmentait la transmission

cholinergique et améliorerait ainsi la qualité de la mémoire de travail. (Peth-Nui et al., 2012) Une étude de phase clinique 1 réalisée en 2007 sur des individus volontaires sains, a montré que l'utilisation d'extraits standardisés de *Bacopa monniera* (BacoMind TM) à la dose de 300 à 450 mg par jour pendant 15 jours ne causait pas d'effets indésirables particuliers. Des petits événements gastro-intestinaux à type de spasmes intestinaux et de diarrhées ont été retrouvés mais sans gravité. (Pravina et al., 2007)

Ces études fournissent des preuves significatives que les extraits normalisés de *Bacopa monniera* serait capables d'améliorer en toute sécurité les performances cognitives chez les personnes âgées et ainsi prévenir l'apparition des maladies neuro-dégénératives comme la MA. De plus, de par ses actions sur les mécanismes réactionnels relatifs à la MA (atteinte du système cholinergique, stress oxydatif, ...), cette plante pourrait fournir un avantage considérable en terme de baisse des troubles de la mémoire dans la déficience cognitive légère (MCI) et dans la MA en phase précoce. Cependant, il faut rester vigilant sur ces avancées et prévoir d'autres études avec un échantillonnage plus grand, des critères d'inclusion plus solides et des suivis plus longs.

III.6.4 Applications

A l'heure actuelle, il n'existe pas de spécialité à base de *Bacopa monniera* commercialisée en France mais quelques laboratoires se sont lancés dans la production de compléments alimentaires à base de cette herbe. On peut regarder la concentration de *Bacopa monniera* dans certains d'entre eux. Par exemple, les laboratoires Nutrixeal ont sorti Bacopa Monnieri®, complément alimentaire sous forme de gélule qui contient, pour une gélule (posologie recommandée) 550 mg d'extrait standardisé de *Bacopa monniera* à 20% de bacosides (soit 110 mg). Dans Memoboost® des laboratoires Arkopharma, la posologie est de 2 gélules par jour ce qui correspond à 300 mg d'extrait de feuille de Bacopa ; le dosage en molécules actives n'est pas spécifié. Quand on corrèle ces données à celles des différentes études, on note une certaine similitude des quantités administrées. La palette de compléments alimentaires accessible dans le domaine pharmaceutique est donc en accord avec les différents essais réalisés.

Conclusion

Plus d'un siècle après la première description de la MA par Aloïs Alzheimer, l'étiologie de cette pathologie reste encore inconnue. De nombreux travaux ont enrichi nos connaissances sur les mécanismes à l'origine des lésions anatomopathologiques, notamment l'amyloïdogénèse et la dégénérescence neurofibrillaire. Cependant, la thérapeutique actuelle ne bénéficie que de traitements symptomatiques, qui vont retarder le déclin cognitif et la perte d'autonomie des patients mais qui ne guériront pas la maladie. De cette réalité est née l'émergence de la notion de prévention des facteurs de risque dont nous avons parlée dans la seconde partie. Si de nombreuses études ont tenté de mettre en évidence des facteurs favorisant la survenue de la maladie, d'autres travaux ont, à l'inverse, tenté de mettre en évidence des facteurs susceptibles de prévenir, ou de retarder, la survenue d'une MA. Nous n'avons pas décrit tous les moyens de prévention possibles car nous aurions dérivé du sujet à proprement parlé mais, on peut énumérer quelques méthodes comme le haut niveau d'éducation, la richesse du réseau social, l'activité physique et intellectuelle, certains médicaments et l'alimentation de type méditerranéenne très souvent étudiées et mises en avant dans la prévention de la MA.

Depuis des milliers d'années, les hommes utilisent les plantes à des fins thérapeutiques ; de nombreux médicaments trouvent d'ailleurs leur origine dans les produits naturels. Ces constatations permettent de montrer l'importance des molécules d'origine naturelle dans notre société et l'intérêt croissant pour cette « médecine ». Depuis quelques années, des plantes ont attiré l'attention de nombreux chercheurs. En effet, utilisées dans différents pays depuis des millénaires, certaines permettaient de protéger les populations de nombreuses maladies et notamment des pathologies neuro-dégénérative comme la MA. La première plante à avoir été mise au centre des préoccupations dans la MA a été le *Ginkgo biloba*. Les feuilles de cet arbre d'origine orientale, riches en molécules actives (des flavonoïdes et terpènes principalement) ont fait l'objet de nombreux travaux et ont permis à ce végétal de recevoir une AMM dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé et d'être

commercialisé en France sous forme d'extrait standardisé. Les chercheurs se sont alors intéressés à d'autres plantes comme la vigne, le curcuma ou le théier renfermant des polyphénols, molécules qui permettraient de contrer certains mécanismes impliqués dans la MA comme le stress oxydant, l'amyloïdogénèse et l'inflammation. Le ginseng renfermant des saponosides serait également doté de ces propriétés et pourrait avoir un intérêt considérable dans la prévention et/ou le traitement de la MA. Enfin, la dernière plante étudiée dans cette thèse, *Bacopa monniera* serait capable d'améliorer en toute sécurité les performances cognitives chez les personnes âgées et ainsi prévenir l'apparition des maladies neuro-dégénératives.

Dans les pays occidentaux, la MA est devenue la 4^{ème} cause de mortalité et représente l'un des problèmes majeurs de santé publique. Selon l'INSEE, en 2020, ce sont près de 1,3 million de personnes qui seront atteintes par la maladie en France. Relever le défi thérapeutique de la MA est un devoir de santé publique.

L'identification et la prise en charge des facteurs de risque de cette maladie doivent être une priorité, afin de définir les meilleurs outils d'une prévention précoce.

Les dernières études réalisées sur le *Ginkgo biloba* montrent malheureusement que celui-ci ne permettait pas de réelle amélioration des déficits cognitifs et ne permettait certainement pas de diminuer le risque de développer la MA comme le supposait d'anciens travaux. Cependant, les autres plantes font l'objet d'un grand nombre d'essais qui, nous l'espérons, pourrait ouvrir une nouvelle voie dans la prévention et même le traitement de cette maladie jusqu'à présent incurable.

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

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

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

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

Préciser le sous-type :

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

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

Annexe 2 : Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, NINCDS-ADRDA

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State Examination, le Blessed Dementia Scale ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe 3 : *Mini-Mental State Examination* dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

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

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

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

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

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

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

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

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

Rappel / 3

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

- 11. Cigare Citron Fauteuil
- 12. Fleur ou Clé ou Tulipe
- 13. Porte Ballon Canard

Langage / 8

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

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

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

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

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre.

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

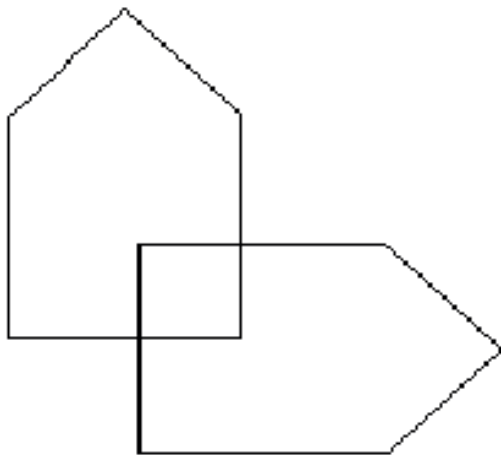
28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives / 1

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



Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

Score global /30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau sociculturel)

Bibliographie

Aguesse C. Alzheimer et autres démences : comportements et pathologies, prise en charge et accompagnement, activités et thérapies. Doc Editions, 2008 ; 208.

Ahmed T, Gilani AH. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease. Pharmacol Biochem Behav. 2009 Feb ; 91(4) :554-9.

Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease : results from the Framingham Study. Arch Neurol 2006 ; 63(11) :1551-5.

ANSM. Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM. 2011.

ANSM. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert. 2012.

Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol 2007 ; 166(4) :367-78.

Atti AR, Palmer K, Volpato S, et al. Late-life body mass index and dementia incidence : nine-year followup data from the Kungsholmen Project. J Am Geriatr Soc 2008 ; 56(1) :111-6.

Auld D.S., Kar S., Quirion R. Beta-amyloid peptides as direct cholinergic neuromodulators : a missing link ? Trends Neurosci. 1998 ; 21 : 43-49.

Auriacombe S, Orgogozo JM. Syndrome démeniel. EMC-Neurologie 2004 ; 1 : 55-64.

Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, et al. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. Am J Epidemiol 2003 ; 157(5) :409-14.

Baum L., Lam CW., Cheung SK., et al. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of Curcumin in patients with Alzheimer disease. J Clin Psychopharmacol 2008 ; 28 :110-113.

Berg L. Clinical dementia rating (CDR). Psychopharmacol Bull 1988 ;24 : 637-9.

Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Backman L. The occurrence of Depressive symptoms in the preclinical phase of AD : a population-based study. Neurology 1999 ; 53:1998-2002.

Bickeboller H, Campion D, Brice A. Apolipoprotein E and Alzheimer disease : genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet.* 1997 ; 60(2) :439-46.

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus : a systematic review. [Erratum appears in *Lancet Neurol.* 2006 Feb ; 5(2) :113]. *Lancet Neurology* 2006 ; 5(1) :64-74.

Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 2 : CD003120.

Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiol Aging* 2008 ; 29(1) :1-11.

Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid Precursor protein. *J Biol Chem* 1996 ; 271:4436–40.

Borenstein AR, Wu Y, Mortimer JA, et al. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005 ; 26(3) :325-34.

Bratsun AL. Risk factors of dementia of Alzheimer's type. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S Korsakova* 1998 ; 98 :16-20.

Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines : the Cache County Study. *Neurology.* 1999 ; 53(2) :321-31.

Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, et al. Education and dementia : a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006 ; 26(4) :226-32.

Calabrese C, Gregory WL, Leo M, Kraemer D, Bone K, Oken B. Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2008 ; 14: 707-13.

Camps, P., Formosa, X., Galdeano, C., Muñoz-Torrero, D., Ramírez, L., Gómez, E., Isambert, N.s., Lavilla, R., Badia, A., Clos, M.V.r., Bartolini, M., Mancini, F., Andrisano, V., Arce, M.P., Rodríguez-Franco, M.I., Huertas, O.s., Dafni, T., and Luque, F.J., Pyrano (3,2-c) quinoline-6-Chlorotacrine Hybrids as a Novel Family of Acetylcholinesterase- and Amyloid-Directed Anti-Alzheimer Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, (2009), 5365-5379.

Candelario-Jalil E, de Oliveira AC, Gräf S, et al. Resveratrol potently reduces prostaglandin E2 production and free radical formation in lipopolysaccharide-activated primary rat microglia. *Neuroinflammation* 2007 ; 4: 25.

Canter PH, Ernst E. Ginkgo biloba is not a smart drug : an updated systematic review of randomised clinical trials testing the nootropic effects of *G. biloba* extracts in healthy people. Hum Psychopharmacol 2007 ; 22: 265–78.

Castoldi AF, Coccini T, Ceccatelli S, Manzo L. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. Brain Res Bull 2001 ; 55(2) :197-203.

Chang Q, He Y, Ni B, Feng K, Jing B. A case-control study on the risk factors of Alzheimer's disease in military elderly men. Lhonghua Liu Xing Bing Xue La Lhi 2004 ; 25 :890-3.

Chartier-Harlin, L. Araria-Goumidi, J.-C. Lambert. Complexité génétique de la maladie d'Alzheimer. Revue neurologique, 2004 ; 160 (2) : 251-255

Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr 2000 ; 71 (suppl) : 621S-629S.

Clément J-P. Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences. Morphologie 2007 ; 91 (295) :207-220

Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues JF. Modelling age-specific risk : application to dementia. Stat Med. 1998 Sep 15 ; 17(17) :1973-88.

Cowppli-Bony P, Dartigues JF, Orgogozo JM. Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer. Psychol NeuroPsychiatr Vieil 2006 ; 4(1) :47-60.

Dai Q., Borenstein A., Wu Y., Jackson J.C. and Larson E.B Fruit and Vegetable Juices and Alzheimer's Disease : The Kame Project. Am J Med. 2006 ; 119(9) : 751–759.

Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Epidemiology of Alzheimer's disease : the Paquid experience. Bull Acad Natl Med. 1999 ; 183(1) :129-40.

Davou P., Delacourt A. Maladie d'Alzheimer Encyclopédie médico-chirurgicale 1999.

DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia : a randomized controlled trial. JAMA 2008 ; 300: 2253–62.

De Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, van Duijn CM, Hofman A, Van Gijn J, et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. Stroke 2004 ; 35:1057–60.

Deleuze C. Alzheimer : une épidémie moderne. La revue du praticien. 2007 ; 21:1178- 83.

Derouesné C. Maladie d'Alzheimer : un autre regard. L'information psychiatrique 2010 ; 86 : 49-56.

Desport JC, Couratier P. Stress oxydant et maladies neuro-dégénératives. Nutrition clinique et métabolisme 2002 ; 16 (4) : 253-259.

Dhanasekaran M, Tharakan B, Holcomb LA, Hitt AR, Young KA., Manyam BV. Neuroprotective mechanisms of ayurvedic antidementia botanical *Bacopa monniera*. Phytother Res 2007 ; 21: 965-7.

DiSilvestro R., Joseph E., Zhao Shi, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipophilized curcumin in healthy middle aged people. Nutrition Journal 2012 ; 11:79.

Duyckaerts C, Dickson D. Neuropathology of Alzheimer's disease. ISN Neuropath Press, 2003 : 47-65.

Evans DA, Bennett DA, Wilson RS. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community : relation to apolipoprotein E allele status. Arch Neurol. 2003 ; 60(2) : 185-9.

Favier A. Stress oxydant et pathologies humaines. Annales Pharmaceutiques Françaises 2006 ; 64 (6) : 390-396.

Farooqui AA, Horrocks LA. Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. Cell Mol Neurobiol 1998 ; 18(6) :599-608.

Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia : cardiovascular health study. Arch Neurol 2009 ; 66(3) :336-42.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975 ; 12:189-98.

Fortin M.P., P. Krolak-Salmon. Alzheimer's and related diseases : Toward earlier and more accurate diagnosis. Rev Med Interne. 2010 Dec ; 31(12) :846-53.

Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, et al. Influence of social network on occurrence of dementia : a community-based longitudinal study. Lancet 2000 ; 355(9212) :1315-9.

Fusi C. et Bontemps F., La maladie d'Alzheimer. Le moniteur de pharmacies 2013 ; 2970 (2) :10-14.

Ganguli M., Chandra V., Kamboh M. I., Johnston J. M., Dodge H. H., Thelma B. K., Juyal R. C., Pandav R., Belle S. H. and DeKosky S. T. Apolipoprotein E polymorphism and

Alzheimer disease : the Indo-US Cross-National Dementia Study. Arch. Neurol 2000 ; 57,824–830.

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC et al. Mild cognitive impairment. Lancet 2006 ; 367 :1262-1270.

Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. Neurology 2008 ; 70(15) :1258-64.

Gerber M. Les effets de la nutrition sur la longévité. Médecine & Longévité. 2010 ; 2(4) :168-181.

Gies, Y.L., Pharmacologie : Des cibles vers l'indication thérapeutique. 2003.

Giri R. K., Rajagopal V. and Kalra V. K. Curcumin, the active constituent of turmeric, inhibits amyloid peptide-induced cytochemokine gene expression and CCR5-mediated chemotaxis of THP-1 monocytes by modulating early growth response-1 transcription factor. J. Neurochem. 2004 ; 91 :1199–1210.

Goedert M, and Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Science. 2006 ; 314:777-81.

Graff-Radford NR, Green RC, Go RC. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. Arch Neurol. 2002 ; 59(4) :594-600.

Green RC, Cupples LA, Kurz A. Depression as a risk factor for AD : the MIRRAGE Study. Arch Neurol 2003 ; 60:753-59.

Hakansson K, Rovio S, Helkala EL, et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life : population based cohort study. BMJ 2009 ; 339 :b2462.

Hanon O., E. Duron. Maladie d'Alzheimer et facteurs de risque vasculaire. La revue de médecine interne 2011 ; 32 (S1) : 17-21.

Harman D. Free radical theory of aging : effect of free radical inhibitors on the mortality rate of male LAF1 mice. J Gerontol 1968 ; 23: 476-82.

Harmanci H, emre M, Gurvit H et I. Risk factors for Alzheimer disease : a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. Alzheimer Dis Assoc Disord 2003 ; 17 :139-45.

HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge ; Décembre 2011

HAS Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne. janv. 2009.

Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia : the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 ; 20(2) :93-100.

Heart Protection Study Collaborative Group. MR/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20.536 high-risk individuals : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 23-33.

Helmer C, Damon D, Letenneur L, et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease : a French populationbased cohort study. *Neurology* 1999 ; 53(9) :1953-8.

Heo JH, Lee ST, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, Chu K, Kim M. Improvement of cognitive deficit in Alzheimer's disease patients by long term treatment with Korean red ginseng. *J Ginseng Res.* 2011 Nov ; 35(4) :457-61.

Heston LL, Mastri AR, Anderson VE, and White J. Dementia of the Alzheimer type. Clinical genetics, natural history, and associated conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 1981 ; 35: 1085-90.

Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe : a collaborative study of 1980- 1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991 ; 20:736-48.

Holcomb LA, Dhanasekaran M, Hitt AR et al. Bacopa monniera extract reduces amyloid levels in PSAPP mice. *JAD* 2006 ; 9: 243-251.

Huang H-C, Lin C-J, Liu W-J, Jiang Z- F. Dual effects of curcumin on neuronal oxidative stress in the presence of Cu(II). *Food Chem Toxicol* 2011 ; 49 :1578e8.

Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, et al. Association between late-life body mass index and dementia : The Kame Project. *Neurology* 2009 ; 72(20) :1741-6.

Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques INSEE. Projections démographiques pour la France, ses régions et ses départements (Horizon 2030/2050). *INSEE Résultats* 2003(16) :3-38.

Irie F., Fitzpatrick A.L., Lopez O.L., Kuller L.H., Peila R., Newman A.B., et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon 4 : the Cardiovascular Health Study Cognition Study *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 89-93.

Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men : the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ; 65(8) :906-12.

Jayasena T., Poljakb A., Smytheb C, Braidya N, Münchd G., Sachdeva P. The role of polyphenols in the modulation of sirtuins and other pathways involved in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews* 2013 ; 12 : 867–883.

Jordan BD Apolipoproteine E epsilon 24 associated with chronic traumatic brain injury in boxing *JAMA* 288 (2) 136-40.

Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease : a natural history study. *J Am Geriatr Soc.* 1996 ; 44(9) : 1078-81.

Karp A, Kareholt I, Qiu C, et al. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159(2) :175-83.

Kim, J., Lee, H. J. and Lee, K. W. (2010), Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 112: 1415–1430.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life : longitudinal, population based study. *BMJ* 2001 ; 322(7300) :1447-51.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. [Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2002 Aug 6 ; 137(3) : I-18 ; PMID : 12160384]. *Ann Intern Med* 2002 ; 137(3) :149-55.

Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005 ; 62(10) :1556-60.

Kroger E, Verreault R, Carmichael PH, et al. Omega-3 fatty acids and risk of dementia : the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 90(1) :184-92.

Kumari M, Brunner E, Fuhrer R. Minireview : mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000 ; 55 :B228–32.

Kukull WA, Bowen JD. Dementia epidemiology. *Med Clin North Am.* 2002 ; 86(3) :573- 90.

Kuriyama S., Hozawa A., Ohmori K., Shimazu T., Matsui T., Ebihara S., Awata S., Nagatomi R., Arai H., and Tsuji H. Green tea consumption and cognitive function : a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83:355– 61.

Larner AJ, Doran M. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J Neurol*. 2006 ; 253(2) : 139-58.

Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia : the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21(1) :49-55.

Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008 ; 22(3) :222-6.

Leea Y., Choia D., Yuna Y., Hana S., Oha K., Honga J. Epigallocatechin-3-gallate prevents systemic inflammation-induced memory deficiency and amyloidogenesis via its anti-neuroinflammatory properties. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2013 ; 24:298–31.

Leifer BP. Early diagnosis of Alzheimer's disease : clinical and economic benefits. *JAGS* Mai 2003 ; 51(5) : 281-88.

Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23(6) :1256-61.

Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease ? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 ; 66(2) :177-83.

Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid LJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, et al. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science*.1990 ; 245:1124-26.

Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*.1995 ; 269: 973-77.

Li G, Shofer JB, Kukull WA, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease : a community-based cohort study. *Neurology* 2005 ; 65(7) :1045-50.

Li G, Rhew IC, Shofer JB, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older : a community- based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2007 ; 55(8) :1161-7.

Li LY, Zhao XL, Fei XF, Gu ZL, Qin ZH, Liang ZQ. Bilobalide inhibits 6-OHDA-induced activation of NF- κ B and loss of dopaminergic neurons in rat substantia nigra. *Acta Pharmacol Sin* 2008 ; 29: 539-47.

Li F., Gong Q., Dong H., Shi J. Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2012 ; 18(1) :27-33.

Limpeanchob N, Jaipan S, Rattanakaruna S et al. Neuroprotective effect of *Bacopa monnieri* on beta-amyloid induced cell death in primary cortical culture. *J Ethnopharmacol* 2008 ; 120:112–117.

Lindsay J, Laurin D, Veneault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease : a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol.* 2002 ; 756:445-53.

Lister JP, and Barnes CA. Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. *Arch Neurol.* 2009 ; 66:829-33.

Liu L, Hoang-Gia T, Wu H, Lee MR, Gu L, Wang C, Yun BS, Wang Q, Ye S, Sung CK. Ginsenoside Rb1 improves spatial learning and memory by regulation of cell genesis in the hippocampal subregions of rats. *Brain Res* 2011 ; 1382:147-154.

Liu J., Yan X., Li L., Zhu Y., Qin K., Zhou L., Sun D., Zhang X., Ye R., Zhao G. Ginsenoside Rd Attenuates Cognitive Dysfunction in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Neurochem Res.* 2012 ; 37:2738–2747.

Lobo A., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population based cohorts *Neurology* 2000 ; 54 (5) : 4-9.

Lu FP, Lin KP, Kuo HK, et al. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes : a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2009 ; 4(1) :e4144.

Lu PH, Edland SD, Teng E, et al. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology* 2009 ; 72(24) :2115-21.

Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004 ; 62(11) :1972-6.

Luchsinger JA, Patel B, Tang M-X, et al. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol* 2007 ; 64(3) :392-8.

Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996 ; 46 : 130-135.

Meraz-Ríos M., Toral-Rios D., Franco-Bocanegra D., Villeda-Hernández J. and Campos-Peña V. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2013 : 7(59).

Milobedzka J, Kostanecki S, Lampe V. Zur Kenntnis des Curcumins. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1910 ; 43 :2163e70.

Mori E, Hirono N, Amashita H, et al. Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1997 ; 154 :18-24.

Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. Arch Neurol 2001 ; 58(10) :1640-6.

Murray KN, Abeles N. Nicotine's effect on neural and cognitive functioning in an aging population. Aging Ment Health 2002 ; 6:129-38.

Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study : The Framingham study. Neurology.1996 ; 46(3) :673-7.

Najlerahim A, Bowen DM. Regional weight loss in the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. Acta Neuropathol 1989, 75 : 509-512.

Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. Curr Opin Pharmacol 2004 ; 4:36-46.

Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia : what lies behind the association ? Neurology 2007 ; 69(14) :1442-50.

Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 1998 ; 17(1) :14-20.

Ono K., Hasegawa K., Naiki H. and Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. J. Neurosci. Res. 2004 ; 75 : 742–750.

Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, Renaud S, Breteler MB. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. Rev Neurol 1997 ; 153(3) :185-92.

Ott A, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Brayne C, Copeland JR, et al. Effect of smoking on global cognitive function in non-demented elderly. Neurology 2004 ; 62:920-4.

Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease : systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry 2006 ; 63(5) :530-8.

Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and Cholinesterase Inhibitors : Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease. Neurotox Res. 2013.

Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia ? J Neurol 1997 ; 244:135–42.

Peila R, Rodriguez BL, Launer L. Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies : the Honolulu- Asia Aging Study. Diabetes 2002 ; 51:1256–62.

Peth-Nui T., Wattanathorn J., Muchimapura S. Tong-Un T., Piyavhatkul N., Rangseekajee P., Ingkaninan K., and Vittaya-areekul S. Effects of 12-Week Bacopa monnieri Consumption on Attention, Cognitive Processing, Working Memory, and Functions of Both Cholinergic and Monoaminergic Systems in Healthy Elderly Volunteers. Evid Based Complement Alternat Med. 2012 :606-424.

Pravina K, Ravindra K, Goudar K, et al. Safety evaluation of BacoMind in healthy volunteers : a phase I study. Phytomedicine 2007 ; 14: 301-8.

Querfurth HW and LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2010. 362:329-44.

Qiu C, Winblad B, Fastbom J, et al. Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD. Neurology 2003 ; 61(5) :655-60.

Qiu C., Fratiglioni L., Karp A., Winblad B., Bellander T. Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease Epidemiology 2004 ; 15 : 687-694.

Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease : review and hypothesis. Neurobiol Aging 2006 ; 27:190–8.

Raghav S, Singh H, Dalal PK, Srivasta JS, Asthana OP. Randomized controlled trial of standardized *Bacopa monniera* extract in age-associated memory impairment. Ind J Psychiatry 2006 ; 48: 238-42.

Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. Rev Neurol 2003 ; 159(4) :405-11.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr 2005 ; 82(3) :636-43.

Reisberg B, Ferris S, de Leon M, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia (GDS). *Am J Psychiatry*. 1982 ; 139:1136-9.

Reitz C, Tang M-X, Luchsinger J, et al. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004 ; 61(5) :705-14.

Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, et al. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease : the Rotterdam Study. *Neurology* 2007 ; 69(10) :998-1005.

Renner M., Lacor P., Velasco P., Xu J., Contractor A., Klein W. ,and Triller A. Deleterious Effects of Amyloid b Oligomers Acting as an Extracellular Scaffold for mGluR5. *Neuron* 2010 ; 66 : 739–754.

Ringman J. M., Frautschy S. A., Cole G. M., Masterman D. L. and Cummings J. L. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res* 2005 ; 2, 131–136.

Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris Je. Education and Alzheimer disease without dementia support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007 ; 68 : 223-8.

Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop *Neurology* 1993 ; 43 : 250-260.

Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, et al. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline : findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol* 2009 ; 169(4) :489-96.

Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 14 ; 165(3) :321-6.

Rossi L., Mazzitelli S., Arciello M., Capo C.R., Rotilio G. Benefits from Dietary Polyphenols for Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Neurochem Res* 2008 ; 33:2390–2400.

Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, et al. The effect of social engagement on incident dementia : the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2006 ; 163(5) :433-40

Scheuner D, Eckman C. Secreted amyloid beta-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. *Nat Med*. 1996 ; 2(8) : 864-70.

Schofield PW, Mosesson RE, Stern Y, et al. The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement ; a relationship. Arch Neurol 1995 ; 52 :95-8.

Schofield PW, Tang M, Marder K, Bell K, Mayeux R. Alzheimer's disease after remote head injury : an incidence study. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1997 ; 62:119-124.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. N Engl J Med 2002 ; 346(7) :476- 83.

Shah RC, Wilson RS, Bienias JL, et al. Relation of blood pressure to risk of incident Alzheimer's disease and change in global cognitive function in older persons. Neuroepidemiology 2006 ; 26(1) :30-6.

Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature.1995 ; 375:754-60.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 1623-30.

Shi C, Zhao LN, Zhu BL, Li QX, Yew DT, Yao ZB, et al. Protective effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against β - amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells. Chem Biol Interact 2009 ; 181: 115-23.

Simons M, Keller P, De Strooper B. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 1998 ; 95:6460–4.

Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996 ; 347:1141-5.

Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study : the Rotterdam Study. Arch Neurol. 1998 ; 55(7) :964-8.

Slooter AJ, Cruts M, Ott A, et al. The effect of APOE on dementia is not through atherosclerosis : the Rotterdam Study. Neurology 1999 ; 53(7) :1593-5.

Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, et al ; Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease. Epidemiology 1995 ; 6 :366-9.

Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994 ; 271(13) :1004-10.

Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 ; 20(2) :112-7.

Stewart R, White LR, Xue QL, et al. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia : the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2007 ; 64(1) :103-7.

Sun Y., Wang Q., Simonyi A. and Sun G. Resveratrol as a Therapeutic Agent for Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* 2010 ; 41:375–383.

Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease : the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003 ; 163(9) :1053-7.

Tang MX, Stern Y, K. The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among Marder African Americans, whites, and Hispanics. *JAMA*.1998 ; 279(10) :751-5.

Tchantchou F, Lacor PN, Cao ZM, Lao LX, Hou Y, Cui CH, *et al.* Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons. *Alzheimers Dis* 2009 ; 18: 787-98.

Teri L, Larson EB, Reifler BV. Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc* 1988 ; 36 :

Touchon J., Portet F., *La maladie d'Alzheimer*, 3eme édition Masson, 2004.

Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*. 1987 ; 48(8) :314-8.

Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, et al. Risk factors for Alzheimer's disease : a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001 ; 30(3) :590-7.

Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, et al. Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death : findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165(11) :1231-8.

Vellas B, Coley N, Ousset P-J, et al, for the GuidAge Study Group. Longterm use of standardised gink go biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012 ; S1474-4422(12 :)70206-5.

Villaflores O. B., Chen Y., Chen C., Yeh J., Wu T. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 51 (2012) 515e525.

Vingtdeux V., Dreses-Werringloer U., Zhao H., Davies P. and Marambaud P. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience* 2008, 9(2) :S6.

Vogel T., Benetos A., Verreault R., Kaltenbach G., Kiesmann M., Berthel M. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer : vers une prévention ? La presse médicale 2006 ; 35 (9-C2) :1309-1316.

Wanga Y., Liua J., Zhangb Z., Bic P., Qid Z., Zhanga C. Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rbl in a rat model of Alzheimer disease 2011 ; 487(1) : 70–72.

Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Evidence Report/Technology Assessment No. 193. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality 2010.

Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Jr., et al. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. Curr Alzheimer Res 2007 ; 4(2) : 103-9.

Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, et al. Loneliness and risk of Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 2007 ; 64(2) : 234-40.

Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project : a 6-year follow-up study. Neurology. 2004 ; 63 : 1181-6.

Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. JAMA 2004 ; 292 : 2237–42.

RESUME

Grâce aux progrès de la médecine actuelle, l'espérance de vie de la population mondiale ne cesse d'augmenter et avec elle l'émergence de maladies neuro-dégénératives telle que la maladie d'Alzheimer. Dans les pays occidentaux, cette pathologie est devenue la 4^{ème} cause de mortalité et représente donc l'un des problèmes majeurs de santé publique.

Malgré de nombreuses avancées dans les connaissances des mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer, l'étiologie de celle-ci n'est pas encore totalement élucidée et les traitements actuels ne permettent pas de guérir la pathologie. Pour ces raisons, de nouvelles stratégies doivent être entreprises, s'appuyant notamment sur un diagnostic précoce, l'identification et la prise en charge des facteurs de risque, le maintien des activités physiques et sociales des individus, le contrôle de la nutrition et ses bienfaits, l'aide et le conseil aux familles ainsi que le développement et la recherche de nouveaux médicaments.

Depuis des millénaires, nos ancêtres utilisent les plantes et les molécules d'origine naturelle à des fins médicales. L'intérêt croissant de notre société pour cette médecine a donc poussé les scientifiques à approfondir leurs recherches dans ce domaine afin de découvrir de nouvelles pistes dans la prévention et/ou le traitement de certaines maladie neuro-dégénératives et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer.

TITRE ET RESUME en anglais : Alzheimer's disease : interest of naturally occuring molecule.

Thank to the improvement of modern medicine, the world's population expectancy of lifetime keeps growing. Unfortunately the appearance of neuro-degenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) grows with it .This pathology has become the 4th mortality cause in the western countries and therefore represents one of the biggest public health concerns nowadays.

Despite numerous advances in the knowledge of AD's physiopathological mechanisms, its etiology is still not completely clarified and the current treatment does not allow any recovery from the pathology. New strategies need to be made for all these reasons. Those strategies should be based on an early diagnosis, the identification and the care for risk factors, maintaining physical and social activities of individuals, the awareness of the nutrition and its benefits, the support and advice to the families and last but not least the development and the research for new medication.

For centuries our ancestors have been using plants and naturally occurring molecules for medical purpose. The growing interest of our society for this type of medicine drove scientists further in their researches in this field. This allowed them to discover new leads to prevent and/or treat some neuro-degenerative diseases and moreover Alzheimer's disease.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Alzheimer - Facteur de risque – Prévention – Pharmacognosie – Phytothérapie - Démence

Faculté des Sciences Pharmaceutiques- 35, chemin des Maraîchers – 31062 Toulouse Cedex 09 - France

Directeur de thèse : Docteur Anne-Cécile Le Lamer