

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 - 2077

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

MERLIN Edmée

LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETAT DES LIEUX DES TRAITEMENTS

06 septembre 2024

Directeur de thèse : TELLEZ Stéphane

JURY

Président : CESTAC Philippe

1er assesseur : TELLEZ Stéphane

2ème assesseur : POUVILLON Muriel

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique		Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BOUTET E.	Parasitologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COSTE A.	Biochimie
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme COUDERC B.	Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Chimie Thérapeutique
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme DERA EVE C.	Physiologie
Mme ROUSSIN A. Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Pharmacognosie
M. VALENTIN A.	Pharmacie Clinique	M. FABRE N.	Pharmacie Galénique
	Parasitologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacologie
		M. GUIARD B.	Chimie pharmaceutique
		M. LETISSE F.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme MULLER-STAUMONT C.	Chimie analytique
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Biologie Cellulaire
		M. SEGUI B.	Biochimie
		Mme SIXOU S.	Droit Pharmaceutique
		Mme TABOULET F.	Mathématiques
		Mme WHITE-KONING M.	

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
--------------------------	----------------

M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme KELLER L.	Biochimie	Mme BON C. (*)	Biophysique
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique	M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		Mme ROYO J.	Chimie Analytique

M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.*	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme GRISSETI H.	Biochimie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme MTAT DALILA D.	Chimie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Pharmaceutique Microbiologie
M. GRACIA M.	Pharmacologie	M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, merci à mon maître de thèse monsieur Stéphane TELLEZ de m'avoir encadrée dans ce projet et de m'avoir orientée sur ce sujet. Merci également au président de jury monsieur Philippe CESTAC d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et de me permettre de fait de la soutenir, merci de vous être montré disponible . Merci également à madame POUVILLON d'avoir accepté de faire partie du jury, merci pour votre temps.

Merci à toutes les personnes ayant pris le temps de relire ma thèse et de me donner leur avis.

Je tiens évidemment à remercier mes parents qui m'ont toujours soutenue, que ce soit au quotidien dans ma vie, notamment dans l'équitation, ou dans mes études, sans eux il est évident que je n'en serai pas là. A ma sœur Lise, je te dis aussi merci, pour toutes les séances d'entraînement que tu as faites à ma place pour que je puisse réviser.

Je tiens également à remercier le reste de ma famille pour leur soutien, leur présence, leur bienveillance et toutes les valeurs qu'ils m'ont inculquées.

Je remercie aussi mes ami/e/s qui m'ont aidée à me construire :

- Marjorie, Aurélie et Carla : mes copines du lycée, des conversations sur tout et rien, nos premières soirées ensemble, j'ai de la chance de pouvoir compter sur vous, merci pour votre bonne humeur permanente.
- Pauline : ma copine du travail, du poney et finalement de la vie de tous les jours, merci pour tout ce que tu m'as appris et pour tous ces vocaux "snap" de 10 minutes.
- Sandra : merci pour tous ces moments à dos de poneys et les autres, on en aura fait des séances blabla et de belles chutes.
- Les CLEMK : mon groupe de PACES sans qui je n'en serai pas là, on se souviendra de nos belles soirées post-exams au Shangai
- Clément : inclus dans le groupe des CLEMK mais qui m'aura particulièrement soutenue lors de nos journées BU du deuxième quad de PACES, on se souviendra de cette green phosphorescente protéine qui nous aura valu un fou rire. Pour info : ça n'a jamais fait rire personne d'autre... Merci d'être toujours là aujourd'hui.
- Mes amis de la fac : Yancel, Prosper, Maxime et Thibault parce que sans vous ces années fac auraient été bien tristes, on a vécu tellement de bons moments ensemble, fait tellement de dingeries... En espérant que cela dure toute notre vie. Merci à mon chéri et mes frères de cœur pour ces souvenirs inoubliables. Et j'espère à jamais les cinq doigts de la main.

- A mes copines du poney : merci pour toute l'aide que vous m'apportez pendant l'entraînement, merci pour toutes ces discussions, vous êtes une vraie bouffée d'air frais et c'est en grande partie grâce à vous que j'ai pu continuer mon sport en parallèle de mes études : Claire, Mathilde, Claire, Marion, Sandra, Pauline, Chloé...

A tous mes amis je vous dis un grand merci car c'est en grande partie grâce à vous que je suis parvenue à surmonter ces longues années d'études.

Je tiens également à avoir une pensée pour mes animaux, notamment mes chevaux qui m'ont appris à toujours remonter lorsque l'on tombe, cette leçon m'a bien servi au cours de mes études. Leur présence m'a été d'une grande aide lorsque je me sentais dépassée.

Plan

Résumé.....	17
Introduction.....	18
I. La maladie d'Alzheimer.....	20
A. Épidémiologie.....	20
1. Historique.....	20
2. Les chiffres en France.....	20
3. Les chiffres dans le monde.....	22
B. Physiopathologie et Etiologies.....	24
1. Définition.....	24
2. Etiologie.....	24
a. Les lésions par accumulation : les peptides bêta amyloïdes.....	24
(1) Physiologie des plaques bêta amyloïdes.....	25
(2) Formation des plaques amyloïdes.....	25
(a) L'APP.....	26
(b) Clivage de l'APP.....	26
(c) Le peptide bêta-amyloïde.....	28
b. Les lésions par perte neuronale : la théorie de la protéine Tau.....	29
c. Liens entre les différentes lésions.....	32
C. Facteurs de risque.....	32
1. Origine génétique.....	32
a. BMI1.....	32
b. ApoE4.....	33
c. La préséniline.....	34
d. L'APP.....	35
e. Maladie sporadique ou héréditaire.....	35
2. Les facteurs de risques.....	36
D. Diagnostic.....	38
1. Signes cliniques.....	38
2. Diagnostic probabiliste.....	38
a. MMSE.....	38
b. Test de l'horloge.....	39
c. Examen neurologique.....	40
d. Imagerie.....	41
e. Marqueurs biologiques.....	41
3. Examen post mortem.....	41
E. Evolution de la maladie.....	41

1. Stade 1 : asymptomatique.....	42
2. Stade 2 : déficit cognitif très léger.....	42
3. Stade 3 : Déclin cognitif léger.....	42
4. Stade 4 : Déficit cognitif modéré.....	42
5. Stade 5 : Déficit cognitif modérément sévère.....	43
6. Stade 6 : Déficit cognitif sévère.....	43
7. Stade 7 : Démence avancée.....	43
II. Les traitements des dix dernières années en France.....	45
A. Médicaments ciblant l'acétylcholinestérase.....	45
1. Implication de l'acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer.....	45
a. Physiologie de l'acétylcholine à l'état non pathologique.....	45
b. Modifications pathologiques.....	47
2. Médicaments commercialisés en France.....	49
a. Donepezil (Aricept).....	51
b. Rivastigmine (Exelon).....	51
c. Galantamine (Razadyne).....	52
B. Médicaments ciblant les récepteurs NMDA (récepteur au N-méthyl-D-aspartate).....	53
1. L'implication du glutamate dans la maladie d'Alzheimer.....	53
2. La mémantine.....	54
C. Déremboursement.....	55
III. Les traitements non commercialisés en France.....	57
A. Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal.....	57
1. Rappel Anticorps - Antigène.....	57
2. La synthèse et le fonctionnement d'un anticorps monoclonal.....	58
3. Administration d'un anticorps monoclonal.....	61
B. l'Aducanumab - Aduhelm.....	61
1. Développement.....	61
2. Administration.....	62
3. Effets secondaires.....	62
4. Coût du traitement.....	62
C. Le lécanemab - Leqembi.....	63
1. Qu'est-ce que le Lecanemab ?.....	63
2. Coût du traitement.....	65
3. Protocole de prescription et d'administration du Leqembi.....	65
4. Les ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities en anglais).....	66
5. Autres effets secondaires.....	66
6. Le devenir du lecanemab.....	67
a) Commercialisation du lecanemab.....	67

b) Une future forme sous cutanée ?.....	67
7. Controverses autour du Leqembi.....	67
D. Donanemab.....	68
1. Etude de phase 3.....	68
2. Une mise sur le marché.....	70
3. Protocole d'administration.....	71
4. Coût du traitement.....	71
IV. Les traitements en essais cliniques.....	72
A. Les inhibiteurs de la BACE1.....	72
1. Qu'est ce que la BACE1.....	72
2. Molécules à l'essai.....	73
a. Verubecestat.....	73
b. Lanabecestat :.....	73
c. Elenbecestat :.....	73
3. Principaux effets secondaires observés.....	73
B. Immunothérapie ABvac40.....	74
C. Anti protéines Tau.....	74
1. La protéine Tau.....	74
2. Les anticorps anti-protéine Tau.....	75
D. Gamma secretase.....	75
1. Rôle de la gamma sécrétase dans la maladie d'Alzheimer.....	75
2. Inhibiteurs de la gamma sécrétase.....	75
a. Semagacestat :.....	75
b. Avagacestat :.....	76
c. LY2886721.....	76
3. Rôle dans la voie NOTCH.....	76
a. La voie NOTCH.....	76
b. L'impact des inhibiteurs des gamma secretase sur la voie NOTCH.....	77
4. Modulateurs de la gamma sécrétase.....	77
E. Le masitinib.....	78
V. L'étiologie de la maladie d'Alzheimer toujours questionnée.....	79
A. Echec des traitements ciblant les plaques amyloïdes.....	79
B. Dysfonctions mitochondriales dans la MA.....	80
1. Rôle des mitochondries dans la maladie d'Alzheimer :.....	80
2. Mécanismes sous-jacents au dysfonctionnement mitochondrial :.....	80
a. Production de ROS.....	80
b. Fission mitochondriale.....	81
c. Calcium mitochondrial.....	81
3. Perspectives thérapeutiques.....	81

C. La résistance à l'insuline comme cible thérapeutique.....	82
1. L'insuline : rappels.....	82
2. Corrélation DT2 et MA.....	82
3. Résistance à l'insuline neuronale et MA.....	83
4. Perspectives thérapeutiques.....	84
a. L'insuline intranasale.....	84
b. Le liraglutide.....	84
c. La metformine.....	85
D. Les lysosomes : une nouvelle piste.....	85
1. Les lysosomes.....	85
2. Troubles métaboliques liés aux lysosomes.....	86
3. Les IPP (=inhibiteurs de la pompe à protons).....	86
a. Les IPP : rappels.....	86
b. Les IPP dans la MA.....	87
E. Virus de l'herpès et maladie d'Alzheimer.....	87
1. Le virus de l'herpès.....	87
2. Implication dans la maladie d'Alzheimer.....	88
Conclusion.....	90
BIBLIOGRAPHIE.....	92

Liste des abréviations

MA : maladie d'Alzheimer
Ac : anticorps
Ag : antigène
LCR : liquide cérébro-rachidien
LCS : liquide cérébro-spinal
APP : protéine précurseur de l'amyloïde
AB : bêta-amyloïde

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Prévalence de la maladie d'Alzheimer En France en 2014 par âge et par sexe.....	18
<u>Figure 2</u> : Nombre de cas de démences pour 100 habitants par pays en 2021 et prédictions pour 2040.....	20
<u>Figure 3</u> : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCS au cours de la MA pour les peptides amyloïdes.....	22
<u>Figure 4</u> : Schématisation du processus de formation de l'APP.....	23
<u>Figure 5</u> : Voie non-amyloïdogénique.....	24
<u>Figure 6</u> : Voie amyloïdogénique.....	25
<u>Figure 7</u> : De la protéine APP à la formation des plaques bêta-amyloïdes.....	26
<u>Figure 8</u> : Les différentes zones du cerveau.....	27
<u>Figure 9</u> : Comparaison d'un cerveau sain et d'un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer.....	28
<u>Figure 10</u> : Modification du LCR suite à la maladie d'Alzheimer.....	28
<u>Figure 11</u> : Proportion d'adultes âgés de ≥ 45 ans présentant un nombre total de facteurs de risque.....	35
<u>Figure 12</u> : Mini Mental Test.....	37
<u>Figure 13</u> : Test de l'horloge.....	38
<u>Figure 14</u> : Synthèse de l'acétylcholine.....	43
<u>Figure 15</u> : La libération d'acétylcholine dans la synapse.....	44
<u>Figure 16</u> : Destruction de l'acétylcholine.....	45
<u>Figure 17</u> : Fonctionnement de la cascade cholinergique et des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	47
<u>Figure 18</u> : Différence d'évolution de l'état cognitif entre un malade d'Alzheimer sans traitement ou avec traitement inhibiteur de l'acétylcholinestérase.....	48
<u>Figure 19</u> : Comparaison entre un neurone sain et un neurone d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer.....	52
<u>Figure 20</u> : Site d'action de la mémantine.....	53
<u>Figure 21</u> : Schéma du complexe anticorps-antigène.....	57
<u>Figure 22</u> : Procédé d'obtention d'un anticorps monoclonal.....	58
<u>Figure 23</u> : De l'anticorps murin à l'anticorps humanisé.....	59
<u>Figure 24</u> : Schématisation des régions hypervariables d'un anticorps.....	59

<u>Figure 25</u> : Réduction de la plaque amyloïde dans le cerveau : comparaison entre un placebo et le Lequembil.....	63
<u>Figure 26</u> : Déclin cognitif : comparaison entre un groupe placebo et un groupe traité par Lequembil.....	64
<u>Figure 27</u> : Comparaison de la quantité de plaques amyloïdes entre un groupe traité par le donanemab et un groupe placebo.....	68
<u>Figure 28</u> : Schéma comparant le déclin cognitif chez des patients par le donanemab versus placebo.....	69
<u>Figure 29</u> : Rôle de BACE1 dans la formation des plaques amyloïdes.....	71

Résumé

Avec une population mondiale vieillissante, les cas de démences et notamment de maladie d'Alzheimer sont en augmentation. L'étiologie et le processus menant au développement de la maladie d'Alzheimer sont toujours mal connus même si une hypothèse, l'hypothèse amyloïde, est majoritairement acceptée et fait état de support pour la recherche de traitements pharmacologiques. L'objectif de cette thèse est donc de faire un état des lieux des traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, les traitements commercialisés en France durant ces dernières années, dont la visée est uniquement symptomatique, ont été déremboursés suite à une efficacité limitée. Ces médicaments étaient néanmoins efficaces chez certains patients pour ralentir le déclin cognitif et leur déremboursement laisse les patients en France sans solution pharmacologique remboursée.

Récemment, des anticorps monoclonaux ont été mis sur le marché notamment aux Etats Unis, il s'agit également de traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer et non pas curatifs. Ceux-ci semblent plus efficaces que les traitements déjà existants mais avec des effets secondaires graves. Enfin, de nombreux traitements en essais cliniques visant à réduire les plaques bêta-amyloïde ont été mis en échec. En effet, ceux-ci parviennent bien à réduire la quantité de plaques amyloïdes mais cela n'a aucun résultat sur le déclin cognitif. Il se pose donc la question de la légitimité de cette hypothèse. Ainsi, d'autres hypothèses pour expliquer le développement de la maladie d'Alzheimer sont étudiées : les plus avancées impliquent les lysosomes, les mitochondries, le diabète mais également l'herpès.

Introduction

Compte tenu de l'évolution de la médecine et de l'augmentation de la population, nous nous dirigeons actuellement vers une population vieillissante. Avec le vieillissement nous observons le développement de démences, pathologies associées au déclin cognitif dont fait partie la maladie d'Alzheimer. Nous savons donc que le nombre de cas de démences, et par conséquent de maladie d'Alzheimer, va continuer d'augmenter dans les années à venir.

Cependant, à ce jour, aucun traitement curatif pour la maladie d'Alzheimer n'existe. Les seuls traitements existants sont des traitements symptomatiques à l'efficacité limitée qui ont conduit notamment à leur déremboursement en France.

Les professionnels de santé sont donc dépourvus de solution face aux patients présentant une pathologie d'Alzheimer.

Ainsi, compte tenu de l'évolution mondiale vers une population plus âgée et du risque accru de troubles cognitifs légers et de démences à mesure que les gens vieillissent, la disponibilité de traitements sûrs et efficaces contre la maladie d'Alzheimer constitue un défi urgent.

Malgré l'absence actuelle de thérapeutiques médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer de nombreuses recherches ont été menées depuis maintenant trente ans. Récemment de nouveaux médicaments, des anticorps monoclonaux, ont été commercialisés aux Etats-Unis, ce qui constitue une véritable avancée. Néanmoins ces traitements ne sont encore une fois qu'à visée symptomatique et leur efficacité reste partielle sur le ralentissement du déclin cognitif.

Depuis trente ans maintenant, les médicaments développés n'ont pas l'effet escompté sur la maladie et de nombreuses recherches ont dû être abandonnées pour cause de futilité, laissant les patients, leur entourage et les professionnels de santé sans solution pharmacologique efficace.

L'étiologie de la maladie d'Alzheimer et son processus de développement sont toujours mal connus mais l'hypothèse des plaques amyloïdes s'accumulant dans le cerveau est majoritairement admise depuis trente ans. C'est sur cette hypothèse que la majorité des chercheurs ont concentré leurs efforts dans la recherche d'un traitement pharmacologique.

En effet, les traitements produits ont réussi à diminuer la quantité de plaques amyloïdes dans le cerveau mais n'ont pas réussi à ralentir ou arrêter le déclin cognitif et encore moins à l'inverser.

Suite à ces observations, les chercheurs se demandent si cette hypothèse amyloïde soutenue depuis longtemps n'est donc pas une fausse piste sur laquelle ils travaillent. Cette hypothèse est donc en partie remise en cause et de nouvelles pistes dans l'étiologie et le développement de la maladie d'Alzheimer sont étudiées.

C'est en effet ce que nous verrons dans cette thèse durant laquelle nous ferons un état des lieux des médicaments de la maladie d'Alzheimer. En premier lieu nous ferons des rappels généraux sur la maladie d'Alzheimer et sur l'hypothèse amyloïde socialement acceptée. Par la suite nous ferons une rétrospective des traitements de ces dix dernières années en France. Nous poursuivrons dans un troisième temps avec des traitements récents non commercialisés en France puis nous ferons le point sur tous les médicaments ciblant la maladie d'Alzheimer entrés en essais cliniques ces dernières années. Enfin nous finirons par une remise en question de l'hypothèse amyloïde et les pistes éventuelles d'une étiologie et d'un processus différents de la maladie d'Alzheimer.

I. La maladie d'Alzheimer

A. Épidémiologie

1. Historique

La maladie d'Alzheimer a été mise en évidence par un psychiatre et neurologue allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915).

Celui-ci, en 1906, associe le déclin progressif des fonctions cognitives à des lésions cérébrales : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. En 1911, un deuxième cas identique valide sa théorie. Cette théorie sera également confirmée par d'autres chercheurs.

Les études sur la maladie d'Alzheimer sont par la suite restées en suspens pour finalement reprendre dans les années 1970-1980 suite aux progrès de la médecine et suite à l'augmentation de personnes présentant la maladie d'Alzheimer en lien avec le vieillissement de la population. Notons également que la reprise de la recherche coïncide avec la découverte du récepteur cholinergique qui, on le verra par la suite, est impliqué dans la maladie d'Alzheimer et qui fut une des premières pistes de traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer. (1)

Dans les années 1980 les lésions cérébrales et leur origine ont donc été précisées :

- la protéine bêta-amyloïde à l'origine des plaques amyloïdes
- la protéine TAU hyperphosphorylée à l'origine de la dégénérescence neurofibrillaire

Enfin, dans les années 1990, les progrès en génétique ont permis d'identifier plusieurs gènes liés à l'apparition de la maladie. (2)

2. Les chiffres en France

Il est très difficile d'obtenir des chiffres fiables sur la maladie d'Alzheimer, celle-ci étant souvent sous diagnostiquée ou associée à d'autres démences. En effet selon l'étude PAQUID en France seulement 1 démence sur 2 est diagnostiquée. Pour la maladie d'Alzheimer on estime que seulement 1 cas sur 3 serait diagnostiqué par le médecin.

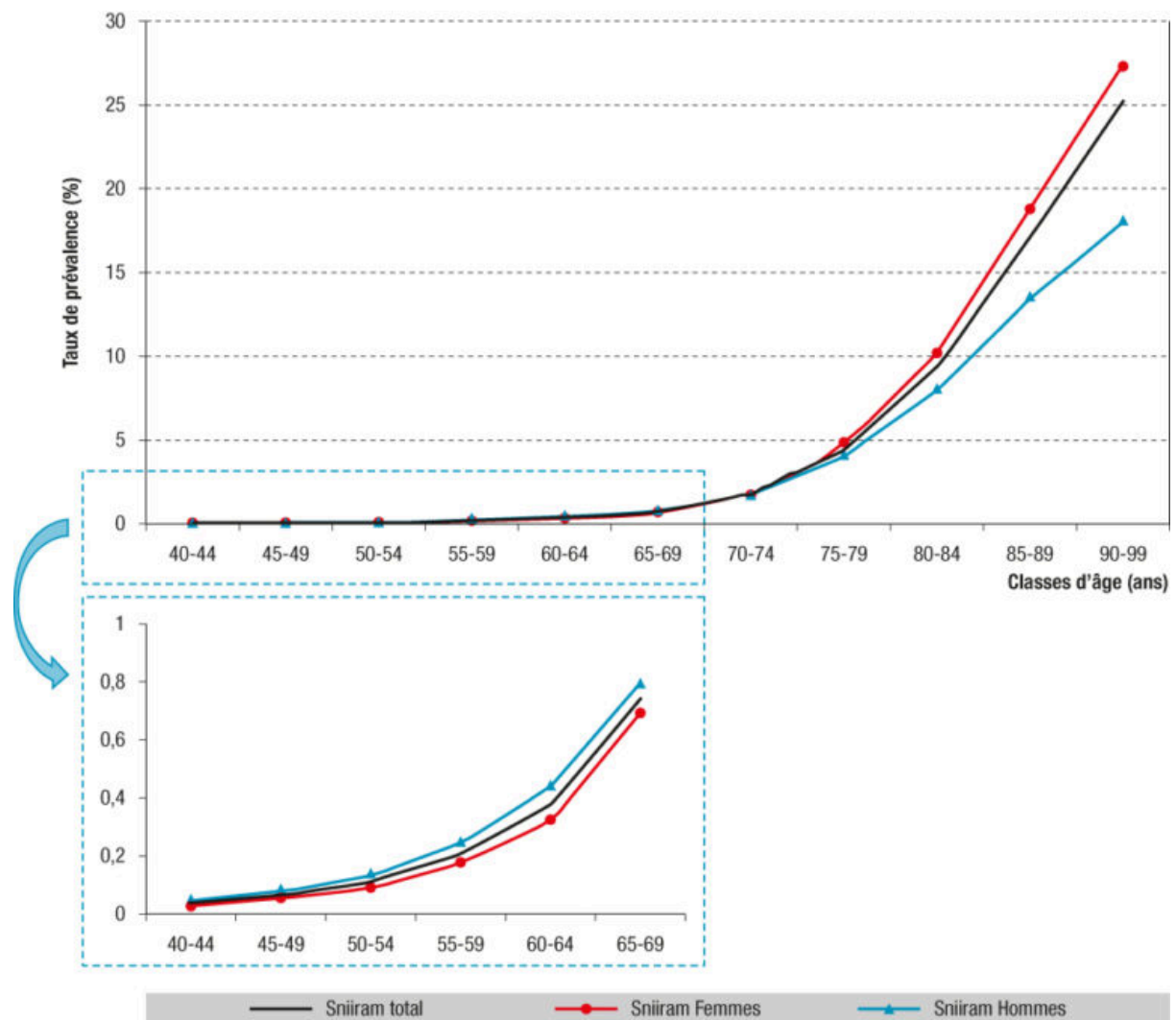
La maladie d'Alzheimer représente plus de 80% de l'ensemble des maladies neurocognitives de la personne âgée.

D'après une étude de l'INSERM en 2017, la fréquence de la maladie après 65 ans s'élève de 2 à 4% de la population générale. Elle augmente rapidement pour atteindre 15% de la population à 80 ans. Ainsi, d'après l'INSERM et le World

Alzheimer Report environ 900 000 personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer en 2015 en France. (3)

En 2018 l'étude PAQUID estime que le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer serait de 1 million. L'INSERM l'estime à 1.3 million en 2020 du fait de l'augmentation de l'espérance de vie.

Pour ce qui est des patients de moins de 60 ans, on estime aujourd'hui en France à 33 000 le nombre de patients de cette catégorie d'âge atteints de la maladie d'Alzheimer.



Nombre de cas de MAAD, par sexe et classe d'âge (ans)

	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-99
Hommes	928	1 478	2 211	3 647	6 205	10 026	14 387	26 755	38 681	34 376	20 135
Femmes	646	1 061	1 706	2 986	5 178	9 970	17 336	41 633	82 925	104 153	98 347

Figure n° 1 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en France en 2014 par âge et par sexe. Données du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie), régime général, année 2014, De Laure Carcaillon-Bentata et Al. (4)

D'après le dernier sondage mené par la fondation recherche Alzheimer, actuellement 2% de la population française est atteinte de maladies neurodégénératives, les femmes étant toujours majoritairement touchées. Néanmoins, comme nous pouvons le voir dans le schéma n°1 précédent, l'incidence de la maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les hommes que chez les femmes avant 80 ans, mais plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans. Bien que les femmes aient une moyenne d'âge supérieure aux hommes, on considère que le sexe féminin est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer. On observe également sur le schéma n°1 une nette augmentation des cas de démences et de maladie d'Alzheimer après l'âge de 60 ans qui continue d'augmenter au fil des années. (5)

Pour rappel, on estime que seulement 35% des français atteints seraient diagnostiqués, les chiffres communiqués sont donc sous évalués. Ce sous diagnostic en France peut être expliqué principalement par un retard de diagnostic du fait de l'apparition tardive des symptômes mais aussi par un déni, voire un refus des patients d'accepter leur déclin cognitif. De plus le fait, comme nous le verrons, de ne pas avoir actuellement de traitement efficace à proposer n'encourage peut-être pas les médecins à diagnostiquer le type de démence ni à mettre un nom sur la maladie.(6)

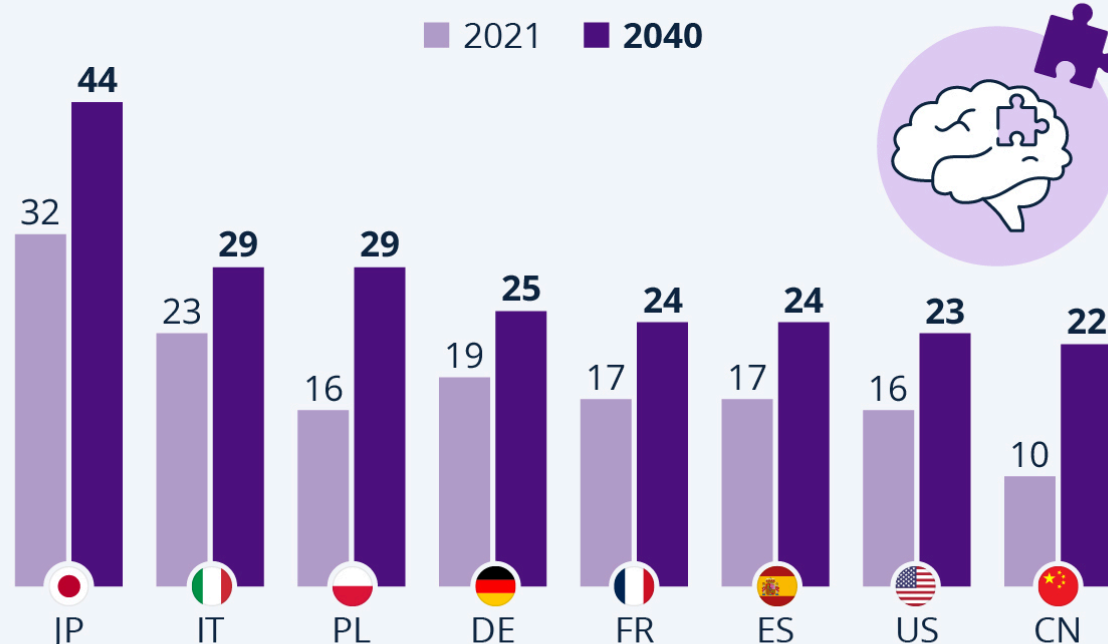
3. Les chiffres dans le monde

La maladie d'Alzheimer représente 80% des démences dans le monde. On estime ainsi que plus de 35,6 millions de personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer. Chaque année, on dénombre 7,7 millions de nouveaux cas. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de malades devrait presque doubler tous les 20 ans du fait du vieillissement de la population. En Chine, en 2010, les estimations de prévalence sont de 0,2 % chez les personnes âgées de 55 à 59 ans à 48,2 % chez les personnes âgées de 95 à 99 ans. (7,8)

Il faut cependant bien noter que ces chiffres ne sont pas fiables et sont sous-évalués. Ainsi, en fonction du système de santé du pays et de la moyenne de l'espérance de vie dans le pays, la maladie n'est pas forcément recherchée ni étiquetée. En effet, d'un pays à l'autre les médecins ne sont pas formés de la même façon et les soins doivent être financés par les patients dans certains pays.

Le monde confronté au défi de la démence

Nombre de personnes atteintes de démence pour 1 000 habitants dans une sélection de pays*



* Prévalence estimée en 2021 et prévision pour 2040.

Source : OCDE - Panorama de la santé 2023



statista

Figure n°2 : Nombre de cas de démences pour 100 habitants par pays en 2021 et prédictions pour 2040, de l'OCDE (9)

Le schéma n°2 ci-dessus permet de comparer le nombre de personnes atteintes de démences selon le pays. Pour rappel, la maladie d'Alzheimer correspond à 80% des démences. Le Japon est le territoire avec le plus de personnes démentes mais c'est également un pays où les habitants sont nombreux et ont une longue espérance de vie. Le continent Européen suit avec une moyenne inférieure à 20 personnes démentes pour 100 habitants. Les pays plus pauvres ou où le système de soin est moins accessible ne sont pas représentés car il est particulièrement difficile de recenser des chiffres fiables dans ces pays. Néanmoins, ces pays sont ceux pour lesquels on s'attend sur le long terme à la plus grosse augmentation de cas de démence proportionnellement aux chiffres actuels du fait de l'augmentation de l'espérance de vie dans ces pays et d'un possible meilleur accès aux soins.

B. Physiopathologie et Etiologies

1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, c'est la plus fréquente des démences (démences : trouble évoluant depuis plus de six mois et aboutissant à une perte de l'autonomie de vie). Elle se traduit par des troubles de la mémoire, de l'exécution de gestes simples, de l'orientation dans le temps et l'espace ainsi que des fonctions cognitives. Comme nous l'avons vu plus haut, c'est une maladie qui survient en majorité après l'âge de 65 ans.

La maladie a une évolution lente, les premiers signes de la maladie d'Alzheimer ne surviennent que plusieurs mois, voire plusieurs années après le début de la maladie. L'évolution de cette maladie est progressive et irréversible.

Du fait de son évolution lente, la maladie d'Alzheimer n'est pas ou très peu visible au début. Le diagnostic n'est évoqué que plusieurs mois, voire années après les premiers troubles. La maladie évolue pendant une dizaine d'années en moyenne mais cette durée est cependant variable d'une personne à l'autre.

La maladie d'Alzheimer entraîne des troubles variés chez les patients. Ces troubles peuvent, chez une même personne, se modifier avec le temps, mais l'évolution est irréversible avec un déclin des fonctions cérébrales aboutissant progressivement à une perte d'autonomie. (8)

2. Etiologie

L'étiologie de la maladie d'Alzheimer est de nos jours non élucidée, néanmoins deux théories, les plaques bêta-amyloïdes et les agrégats de protéines Tau, sont à la base de son diagnostic et de l'élaboration des traitements.

Ces lésions sont en effet présentes depuis plusieurs années, voire décennies avant l'apparition des symptômes. (8)

a. Les lésions par accumulation : les peptides bêta amyloïdes

Les lésions par accumulation correspondent à un dépôt de plaques amyloïdes, aussi appelées plaques séniles, autour des neurones. Ces plaques sont le résultat de l'accumulation de la protéine bêta amyloïde, naturellement présente dans le cerveau, autour des neurones. Cette accumulation est toxique pour le cerveau.

Leur rôle, en quantité restreinte, serait de protéger des infections. Ces plaques feraient donc partie de l'immunité innée mais cela est contesté. Son rôle à l'état non pathologique n'est donc pour le moment pas élucidé. (10–13)

(1) Physiologie des plaques bêta amyloïdes

Les plaques amyloïdes seraient présentes 15 ans en moyenne avant le début des symptômes. En effet, le peptide b-amyloïde 42 peut-être mesuré dans le LCR (liquide céphalo-rachidien, aussi appelé liquide cérébro-spinal LCS) et des études ont mis en évidence que dans les années, voire décennies, précédant la maladie d'Alzheimer, ses concentrations dans le LCR diminuent puisque celui-ci s'accumule au niveau des plaques, comme l'illustre le schéma n°3 ci-dessous. (14)

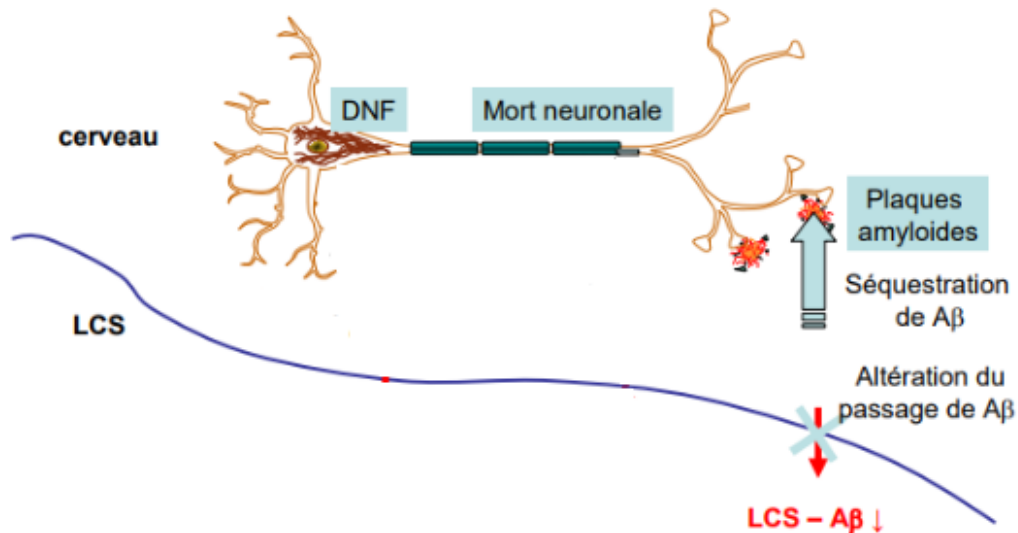


Figure n°3 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCR au cours de la MA pour les peptides amyloïdes. *DNF = dégénérescence neurofibrillaire, de S. Bombois et Al. (15)

Les peptides amyloïdes de l'espace extracellulaire sont séquestrés en plaques amyloïdes et leur passage dans le LCR est altéré, conduisant à une baisse de leur concentration dans le LCR. (14)

(2) Formation des plaques amyloïdes

Le processus exact de formation des plaques bêta-amyloïdes n'est pas totalement élucidé mais certaines étapes sont connues. (16)

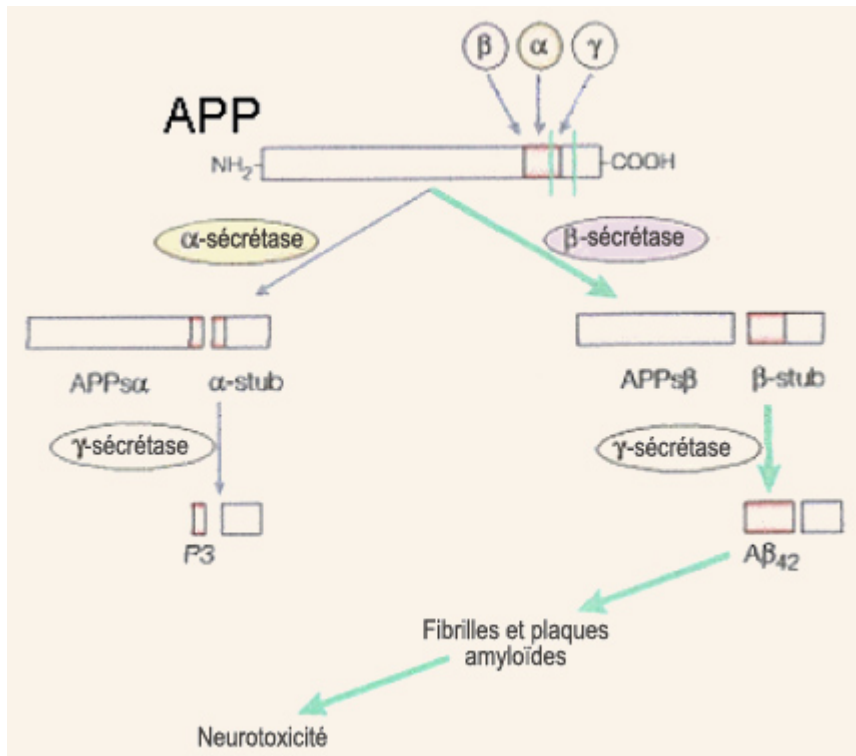


Figure n° 4 : Schématisation du processus de formation de l'APP (16)

Nous détaillerons les étapes connues ci-dessous à l'aide du schéma n°4 ci-dessus.

(a) L'APP

L'APP (protéine précurseur de l'amyloïde) est une glycoprotéine transmembranaire qui aurait des fonctions dans la synaptogenèse, la migration neuronale, l'adhésion cellulaire et la signalisation cellulaire. (17)

(b) Clivage de l'APP

Des enzymes distinctes (l'alpha-sécrétase et la bêta-sécrétase) clivent l'APP à différents endroits et vont produire deux peptides différents.

Comme nous le voyons sur le schéma n°5 ci-dessous, les alpha-sécrétases vont libérer le peptide sAPP-alpha (soluble amyloid precursor protein-alpha), qui a des propriétés neuroprotectrices et qui favorise la croissance neuronale. Le second fragment est clivé par la gamma sécrétase (nous détaillerons plus loin ses différents rôles) libérant ainsi un peptide p3 non neurotoxique mais dont la fonction est mal connue. Une étude récente de mars 2023 suggère même que le peptide p3 serait neuroprotecteur, cependant aucune autre étude ne vient pour le moment appuyer cela. (18)

Cette voie est majoritaire à l'état non pathologique et n'aboutit pas à la formation de plaques amyloïdes. Il s'agit de la voie non amyloïdogénique. (19)

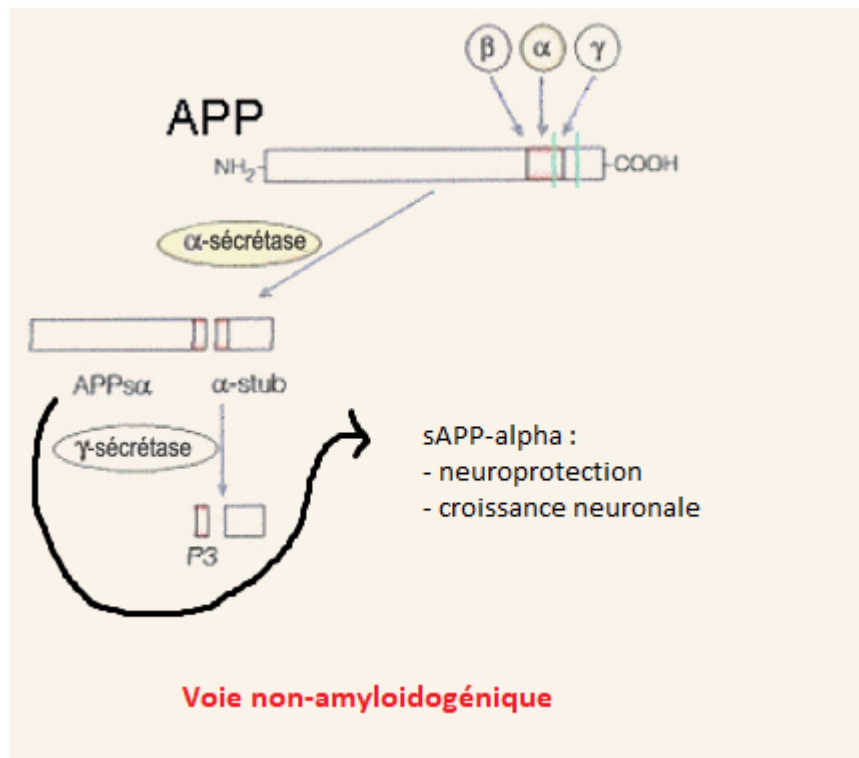


Figure n°5 : Voie non-amyloïdogénique (16)

L'autre voie est celle des bêta sécrétases. Les bêta-sécrétases, ou BACE (pour "bêta-amyloid cleaving enzyme", en anglais), avec l'aide des gamma-sécrétases vont produire le peptide bêta-amyloïde. A l'état non pathologique cette voie ne représente que 10% des clivages de l'APP. On parle d'une voie métabolique « amyloïdogénique », en référence aux plaques amyloïdes. Cette voie est illustrée ci-dessous par le schéma n°6.

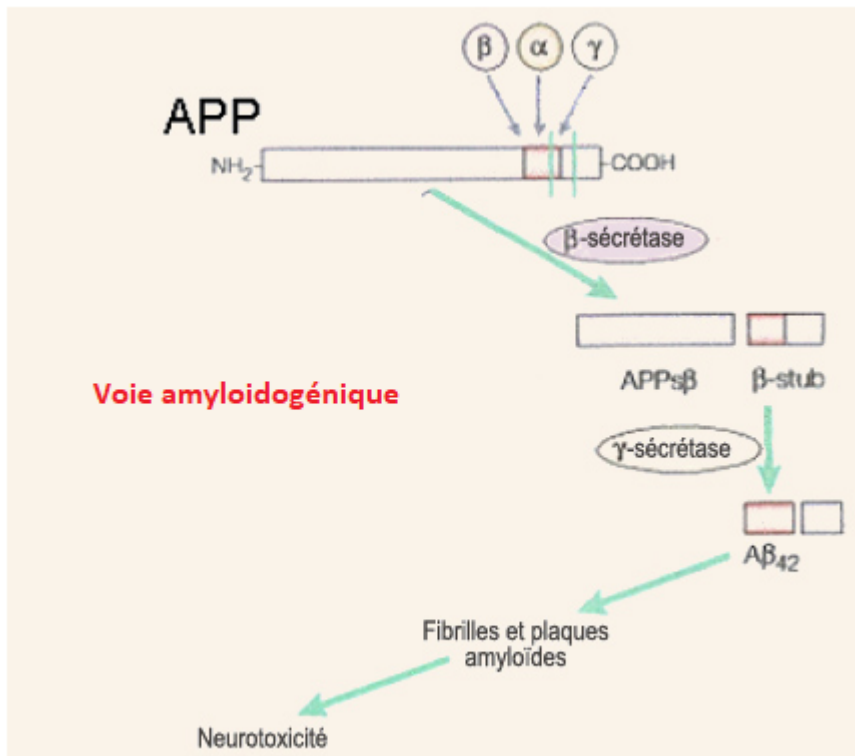


Figure n° 6 : Voie amyloïdogénique (16)

Dans les deux cas des fragments AICD sont également libérés (APP IntraCellular Domain). Leurs rôles sont mal connus mais les chercheurs supposent que l'AICD aurait des propriétés de liaison à l'ADN et pourrait potentiellement agir comme facteur de transcription et réguler les niveaux d'expression de l'APP. Néanmoins, d'autres études contradictoires chez la drosophile suggèrent que ces fragments AICD seraient au contraire eux-aussi impliqués dans la mort neuronale en activant des facteurs de transcription associés à la mort neuronale. (20)

(c) Le peptide bêta-amyloïde

Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, un dysfonctionnement dans la voie amyloïdogénique, probablement dû à une mutation de la gamma-sécrétase que nous développerons plus loin, entraînerait la production accrue de la forme longue du peptide bêta-amyloïde, celle à 42 acides aminés. On sait en effet que cette forme à 42 acides aminés, contrairement à la forme normale qui n'en compte que 40, s'agglutine plus facilement en plaques amyloïdes. La forme à 42 acides aminés est d'ailleurs la forme la plus retrouvée dans la maladie d'Alzheimer. Ce n'est que tardivement dans l'évolution de cette démence que la forme à 40 acides aminés va également se retrouver dans les plaques.

C'est donc l'agrégation des peptides bêta-amyloïde à 42 acides aminés qui se regroupent en agrégats solubles appelés oligomères (grâce à la juxtaposition de leurs feuilletts bêta), puis en plaques fibrillaires insolubles qui forment les plaques bêta-amyloïdes. Ce processus est récapitulé par le schéma n°7. (21)

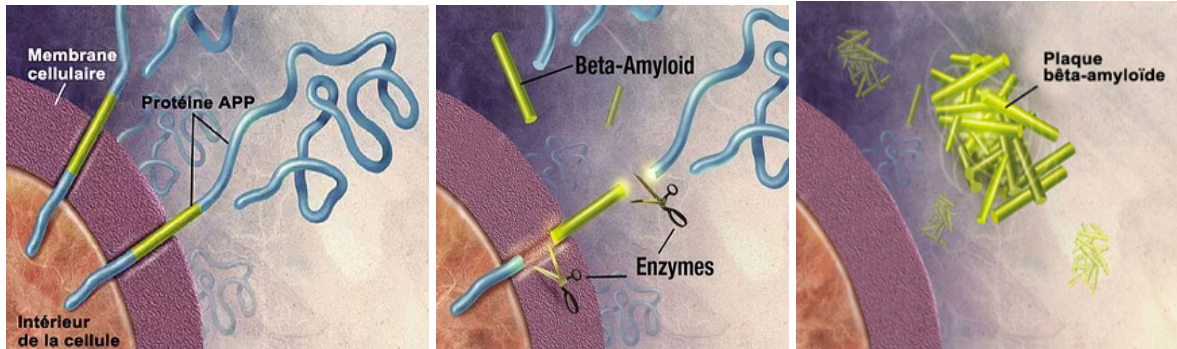


Figure n°7 : De la protéine APP à la formation des plaques bêta-amyloïdes (16)

Ce sont ces plaques qui seraient toxiques pour les neurones. En effet, celles-ci permettraient une trop grande entrée de calcium dans les neurones, entraînant leur mort par nécrose ou apoptose. La réaction inflammatoire concomitante, qui se traduit par la sécrétion de radicaux libres neurotoxiques par les cellules du système immunitaire, accentuerait cet effet létal (pour rappel un radical libre est une espèce chimique (molécule, atome ou ion) qui contient un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui lui confère une grande réactivité chimique).

Les plaques de bêta-amyloïdes induiraient donc toute la pathologie subséquente associée à l'Alzheimer, incluant la dégénérescence neurofibrillaire.

b. Les lésions par perte neuronale : la théorie de la protéine Tau

Les lésions par perte neuronale correspondent à la dégénérescence neurofibrillaire. La protéine impliquée dans ce type de lésions est la protéine Tau (tubulin associated unit en anglais). Celle-ci est naturellement présente dans l'organisme, elle se localise uniquement au niveau des axones des neurones et participe à la stabilisation des microtubules (il s'agit de tubes qui s'allongent ou se rétrécissent en fonction du besoin de plasticité lors d'un apprentissage par exemple). Dans la maladie d'Alzheimer les protéines tau se conforment mal et forment des agrégats qui désorganisent la structure des neurones aboutissant à une dégénérescence neurofibrillaire.(22)

Cette désorganisation a lieu en plusieurs étapes : tout d'abord la protéine tau subit une hyperphosphorylation (=ajout de groupes phosphates) qui réduit l'affinité de la protéine pour les microtubules entraînant une déstabilisation des microtubules.

Cette perte de microtubules fonctionnels perturbe le transport axonal des nutriments, des organites, et des neurotransmetteurs, compromettant ainsi la communication neuronale et la survie cellulaire. De plus, la protéine tau hyperphosphorylée tend à s'agréger pour former des structures insolubles appelées enchevêtrements neurofibrillaires (NFTs). Ces NFTs perturbent les fonctions cellulaires en bloquant le trafic intracellulaire, en altérant la signalisation cellulaire et en provoquant des stress cellulaires. Enfin, l'accumulation de la déstabilisation des microtubules et la formation des NFTs perturbent les synapses, contribuant à la déconnexion neuronale et à la dégradation des réseaux neuronaux.

Les agrégats de tau ne sont pas éliminés, on suppose qu'ils bloquent leur dégradation par la voie autophagique car ils ne sont pas transférés aux lysosomes.(23,24)

Ces agrégats sont transférés d'une cellule à l'autre via les TNT (tunneling tubes). Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les enchevêtrements neurofibrillaires sont initialement détectés dans le cortex transentorhinal (zone de l'olfaction et de la mémoire, les différentes zones évoquées sont visibles sur le schéma n°8 suivant), la pathologie progresse ensuite au cortex entorhinal (région proche de l'hippocampe, qui intègre des informations d'origines diverses avant qu'elles ne rejoignent l'hippocampe), puis à l'hippocampe, à l'amygdale et au néocortex. La raison pour laquelle les agrégats touchent préférentiellement ces zones n'est à ce jour pas élucidée, on notera cependant que ce sont des zones du cerveau riches en projections glutamatergiques. (25–28)

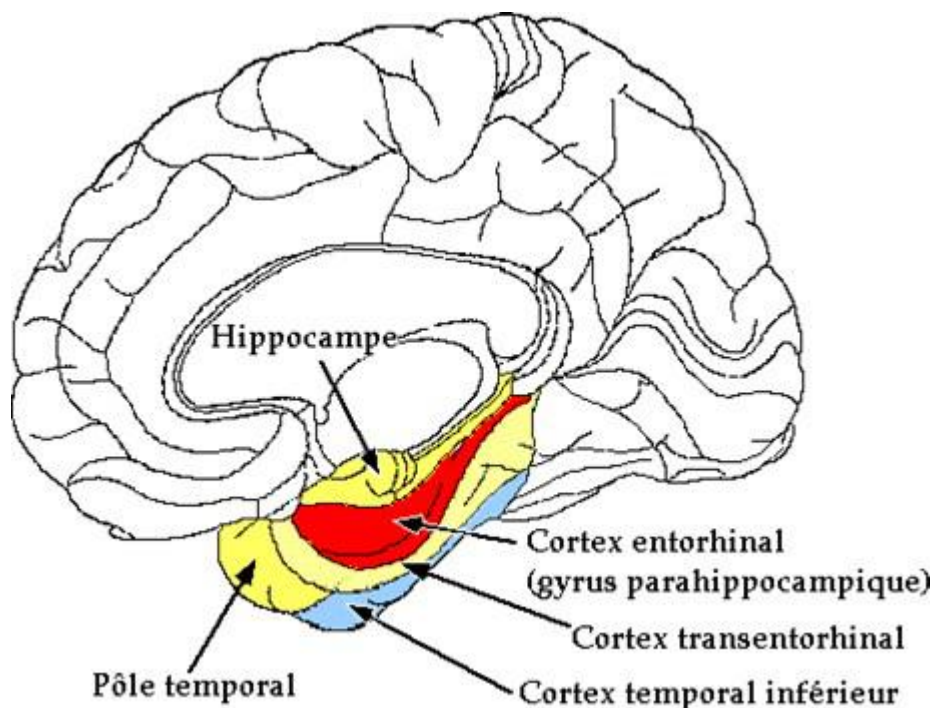


Figure n°8 : Les différentes zones du cerveau, de Huton et al. (29)

Comme nous pouvons le voir sur le schéma n°9 ci-dessous l'hippocampe chez une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer rétrécit. Aux derniers stades de la maladie c'est tout le cortex cérébral qui est atrophié.

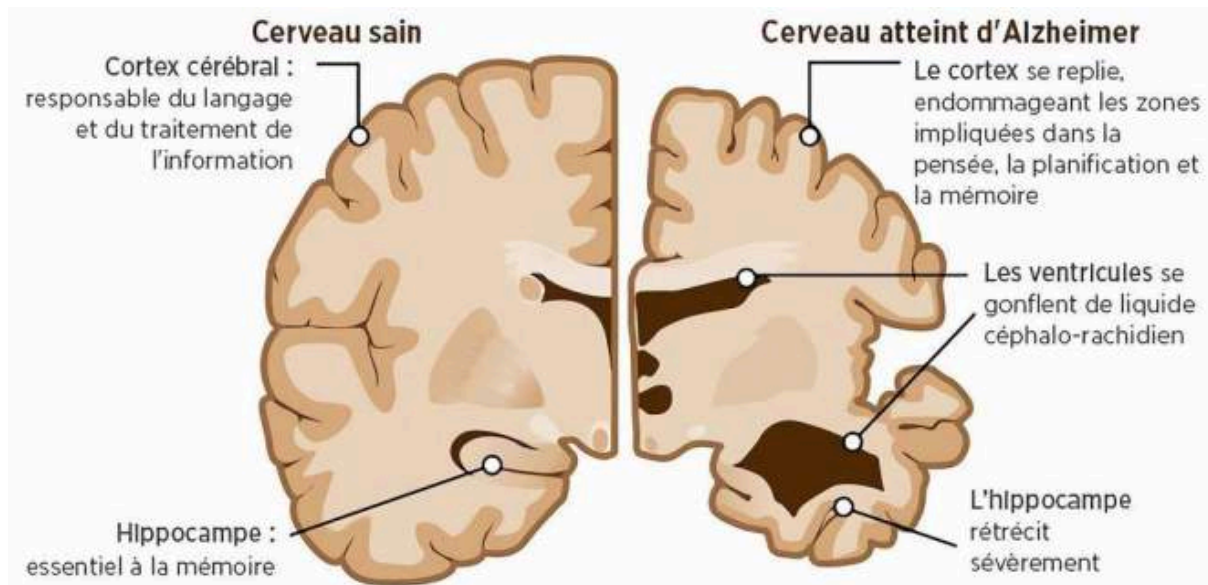


Figure n°9 : Comparaison d'un cerveau sain et d'un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer, de ligue Alzheimer ASB (30)

Ces lésions, tout comme les plaques amyloïdes, sont déjà présentes une dizaine d'années avant l'apparition des symptômes. Comme nous le voyons sur le schéma n°10 ci-dessous, les lésions sont précédées d'une diminution de la concentration de la protéine Tau dans le LCS associée comme nous l'avons plus haut à une diminution des concentrations des peptides amyloïdes dans le LCS.

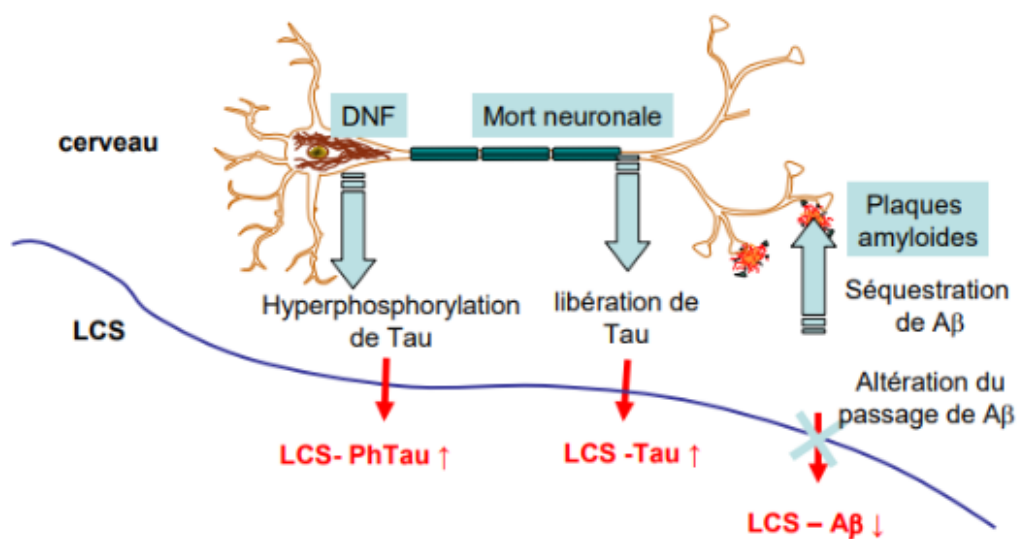


Figure n°10 : Modification du LCS suite à la maladie d'Alzheimer, de S. Bombois et Al. (15)

Grâce aux avancées technologiques des dernières années, les chercheurs recueillent de plus en plus de preuves confortant cette hypothèse d'une protéine Tau qui se comporterait ainsi comme une protéine « prion ». En effet une protéine Tau mal conformée qui rentrerait en contact avec une autre lui donnerait sa mauvaise conformation, sans néanmoins être transmissible d'une personne à une autre.

A noter, qu'en octobre 2021, une équipe de chercheurs britanniques est parvenue à déterminer la vitesse de multiplication des agrégats cérébraux de protéine Tau : ils ont estimé à 5 ans le temps nécessaire au doublement de leur quantité dans le cerveau.(12,23,31)

c. Liens entre les différentes lésions

Les études sont contradictoires en ce qui concerne le lien qui unit les plaques amyloïdes et la protéine Tau : en effet, certaines études affirment que l'inflammation induite par la formation des plaques entraîne le développement des agrégats de protéines Tau. (12)

Tandis que par exemple une étude de 2018 défend que les agrégats de Tau seraient la première étape du processus pathologique.(22)

A l'heure actuelle on ne sait donc pas qui, des plaques amyloïdes ou de la protéine tau, arrive en premier dans la maladie d'Alzheimer. La seule certitude est que ces deux types de lésions sont toutes deux présentes chez une personne atteinte de la maladie.

C. Facteurs de risque

Bien que l'étiologie de la maladie d'Alzheimer ne soit pas totalement élucidée, des facteurs de risque génétiques mais également environnementaux ont pu être isolés et mis en relation avec cette pathologie.

1. Origine génétique

a. BMI1

En mai 2018, une équipe canadienne a fait une découverte inattendue : l'inactivation d'un gène chez la souris, appelé BMI1 et codant pour la protéine BMI1 (pour B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog ou en français site d'intégration 1 du virus de la leucémie murine de Moloney spécifique des cellules B), pourrait être en cause dans le déclenchement de la forme de la maladie d'Alzheimer de survenue tardive.

BMI1 est un gène normalement impliqué au niveau des cellules souches hématopoïétiques et neuronales qui leur permet d'éviter la sénescence et au contraire de maintenir leur prolifération. (32–34)

Des études in vitro ont permis de démontrer l'importance de BMI1 au niveau du maintien des CSN (cellules souches neuronales). Les CSN provenant de la zone sub-ventriculaire de souris adultes peuvent être isolées et cultivées sous forme de neurosphères. Une neurosphère est une colonie flottante composée de cellules souches. L'absence de BMI1 résulte en la formation moins fréquente de neurosphères et ces dernières sont plus petites en comparaison aux neurosphères sauvages. Les CSN présentes dans les neurosphères BMI1^{-/-} (non porteuses homozygotes du gène BMI1) démontrent également des défauts de prolifération, de différenciation et par conséquent d'auto-renouvellement. (35)

Ainsi, restaurer l'activité de ce gène pourrait constituer une approche thérapeutique intéressante dans la pathologie. (36)

Néanmoins, BMI1 est l'une des protéines les plus impliquées dans les cancers. En effet, une surexpression de la protéine BMI1 est observée aux niveaux de divers cancers tels que les leucémies, les lymphomes, les cancers colorectaux, du foie, du sein, de la prostate, des poumons ou encore du cerveau. BMI1 est un acteur essentiel dans le maintien de la population de cellules souches cancéreuses de ces tumeurs. Il a été également démontré que BMI1 rendait les cellules cancéreuses résistantes aux radiothérapies. (35,37–41)

A la suite de ces observations, augmenter les concentrations de BMI1 pour pallier à la maladie d'Alzheimer ne semble pas être la meilleure stratégie. En effet, une trop grande concentration entraîne le développement de cancer mais une concentration trop faible est liée au développement de la maladie d'Alzheimer. Tout est donc une question d'équilibre. (42)

b. ApoE4

Les apolipoprotéines sont des protéines qui transportent des composés hydrophobes dans le sang.

L'apolipoprotéine E (ApoE) est retrouvée dans les chylomicrons et les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et se lie à des récepteurs spécifiques sur les hépatocytes et les cellules périphériques. Elle est essentielle au catabolisme des constituants des lipoprotéines riches en triglycérides.

De par leur fonction de transporteurs de lipides, les apolipoprotéines E sont essentielles à l'entretien et au remodelage des membranes neuronales.

L'ApoE a trois allèles possibles : ApoE2, ApoE3 la plus fréquente et ApoE4.

Des études ont montré que l'ApoE4 a tendance à mal se conformer et a pu être associée à un risque plus important de développer la maladie d'Alzheimer. L'allèle

E4 est ainsi connu comme le principal facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer et ce principalement en cas d'homozygotie.

En effet, d'après des études, le risque des porteurs de la forme hétérozygote E3/E4 (15 % de la population générale) auraient un risque de développer la maladie 3,2 fois supérieur à celui des E3/E3.

Les porteurs homozygotes (E4/E4, 2 % de la population générale) auraient quant à eux un risque 11,6 fois supérieur aux E3/E3.

L'allèle E2 serait quant à lui un allèle protecteur, puisque les porteurs E2/E3 auraient un risque de développer la maladie légèrement inférieur aux porteurs de E3/E3 ou de E4 hétérozygotes ou homozygotes. (43–46)

Une nouvelle étude parue en 2024 à Barcelone, portant sur plus de 13 000 personnes, principalement d'origine européenne, présente des chiffres assez précis quant à ces allèles :

- Presque tous les homozygotes ApoE4 présentent des signes biologiques significatifs de la maladie dès 55 ans, bien plus tôt que ceux avec des allèles moins risqués (ApoE3).

- À 65 ans, 95 % des individus homozygotes ApoE4 montrent des niveaux anormalement diminués d'amyloïdes dans leur liquide céphalorachidien, et 75% ont des scans cérébraux révélant des dépôts amyloïdes (sans pour autant obligatoirement présenter des symptômes de la maladie d'Alzheimer).

Les auteurs de l'étude suggèrent que l'ApoE4 ne serait pas juste un facteur de risque mais pourrait être la cause d'une forme génétique d'Alzheimer, ce que d'autres chercheurs contestent.

Environ 2 à 3 % de la population générale, ou 15 % des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, possèdent deux copies de la variante ApoE4. (47)

Dans le reste de l'organisme la mauvaise conformation de l'ApoE4 a été associée à une augmentation du risque d'hypertriglycémie parmi les individus obèses. (48)

c. La préséniline

La préséniline PSEN est le composant enzymatique protéolytique de la γ -sécrétase, l'enzyme qui coupe l'APP pour produire des peptides bêta-amyloïdes à l'origine de la formation de l'amyloïde dans le cerveau selon l'hypothèse amyloïde.

La préséniline a deux gènes possibles PSEN1 et PSEN2. Les mutations de PSEN1 et PSEN2 sont la cause la plus fréquente de MA précoce. En effet, leur mutation entraîne la production de peptides bêta amyloïdes plus longs et plus sujets à l'agrégation. Ces mutations ne sont pas des prédispositions génétiques mais sont à l'origine d'un Alzheimer totalement génétique. Néanmoins cette forme d'Alzheimer génétique représente moins de 1% des cas de maladie d'Alzheimer.

Les mutations du gène PSEN1 sont les plus fréquemment impliquées dans les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer, tandis que les mutations du gène PSEN2 sont beaucoup moins fréquentes. Les effets cliniques des mutations du gène PSEN2 sont plus variables que ceux observés pour le gène PSEN1 et la maladie d'Alzheimer.

En moyenne, l'âge de début de la maladie est de 43,6 ans mais plus de 50 % des patients porteurs d'une mutation de PSEN1 débiteront les troubles avant 40 ans.

Beaucoup plus rares que PSEN1, les mutations de PSEN2 sont à l'origine d'une maladie d'Alzheimer dont les troubles débutent entre 47 et 69 ans. C'est donc actuellement la seule forme héréditaire de la MA pour laquelle il est exceptionnellement possible de trouver une personne développant des symptômes au-delà de 65 ans. (49–52)

d. L'APP

Dans l'APP, plus de 50 mutations hautement pénétrantes ont été identifiées, principalement localisées près des sites de clivage des sécrétases et dans le domaine codant pour le peptide bêta-amyloïde. Ces mutations de l'APP sont associées à la forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer.

Ces différentes mutations ont pour effet d'augmenter la production du peptide bêta amyloïde sous sa forme 42 et donc d'augmenter l'agrégation et la formation de plaques amyloïdes.

Cependant un variant rare de l'APP a été identifié comme protecteur de la maladie d'Alzheimer : en effet ce variant est significativement plus fréquent chez les personnes âgées en bonne santé que chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. On observe également chez les personnes porteuses une augmentation des performances cognitives en comparaison de personnes âgées saines non porteuses.

Ce variant est associé à une réduction de 1,5 fois du risque de MA dans une étude cas-témoins portant sur 83 133 sujets d'ascendance européenne.

Il est intéressant de noter que ce variant est quasiment inexistant dans les populations africaines et asiatiques, et, bien que rare, est dix fois plus présent dans la population islandaise que dans le reste de la population européenne. Néanmoins sa fréquence reste minime puisqu'elle est présente en Islande chez seulement 0.01% de la population. (52,53)

e. Maladie sporadique ou héréditaire

Suite à la mise en évidence des gènes et allèles précédemment cités certains chercheurs et médecins classent la maladie d'Alzheimer en deux catégories : la forme sporadique et la forme génétique.

La forme sporadique est la maladie d'Alzheimer telle que nous la connaissons, qui apparaît chez des personnes âgées (en général plus de 65 ans) et de façon totalement aléatoire.

La forme génétique, elle, apparaît chez des personnes plus jeunes (avant 65 ans voire même avant 50 ans) et est liée à une des anomalies génétiques connues pour être reliée à la maladie d'Alzheimer. La forme héréditaire représente 0.1% des cas.

Néanmoins cette classification présente de nombreuses lacunes : en effet dans la maladie d'Alzheimer sporadique il n'est pas rare de trouver au sein d'une même famille plusieurs membres atteints de la maladie d'Alzheimer. Bien que l'on ne mette en évidence aucune mutation génétique connue dans cette famille, il est bon de rappeler que l'étiologie de la maladie d'Alzheimer reste inconnue et qu'il est fort probable que toutes les causes génétiques pouvant y être liées ne soient pas connues.(54)

De même, comme nous l'avons vu plus haut, une mutation génétique n'implique pas forcément un développement de la maladie d'Alzheimer.

Cette classification reste donc discutable.

2. Les facteurs de risques

A la suite de ces avancées différents facteurs sont suspectés d'augmenter les risques de développer la maladie d'Alzheimer (55) :

Tout d'abord l'âge, en effet comme nous l'avons vu précédemment les risques de développer la maladie d'Alzheimer sont plus élevés à partir de 65 ans et augmentent tous les 5 ans.

Il a également été observé qu'au sein d'une même famille si une personne est atteinte de la maladie d'Alzheimer les risques pour les descendants de développer cette maladie sont plus élevés. On en conclut donc à une part génétique. Nous avons d'ailleurs vu plus haut qu'une étude de 2021 a isolé un gène BMI1 pouvant potentiellement être impliqué dans la maladie d'Alzheimer de par son absence.

Les personnes ayant été blessées à la tête seraient également plus à risque de développer la maladie d'Alzheimer, néanmoins ce point nécessite plus de recherches.

Une étude menée aux Etats Unis en 2019 a mis en évidence chez des adultes de plus de 45 ans que dans le groupe des personnes non exposées aux facteurs de risques environnementaux 3.9% d'entre eux ont développé la maladie d'Alzheimer contre 25% dans le groupe des personnes exposées à quatre facteurs de risques ou plus.

Suite à ces observations, huit facteurs de risques environnementaux modifiables ont été identifiés :

- la tension
- la sédentarité

- l'obésité
- le diabète
- la dépression
- le tabagisme
- la perte auditive
- l'alcoolisme

Il est difficile de déterminer si le niveau social et éducatif est un facteur de risque, néanmoins plusieurs études s'accordent à dire qu'une personne avec un bon niveau socio-éducatif compensera plus facilement au début de la maladie les troubles cognitifs. Cependant, cela peut également retarder le diagnostic de cette maladie. (56)

On peut également noter que certains médicaments tels que les benzodiazépines sont des facteurs de risque de développer la maladie. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence que la consommation de benzodiazépines sur des durées supérieures à trois mois est à risque d'augmenter le risque de la maladie d'Alzheimer après 65 ans. Une des études a également mis en avant que plus l'exposition aux benzodiazépines était longue plus le risque de développer une maladie d'Alzheimer augmente. Ce risque a été estimé à jusqu'à 51% de risque en plus. (57,58)

Cependant le lien de causalité n'a pas été établi et certains chercheurs continuent de mettre en doute ces nombreuses études.

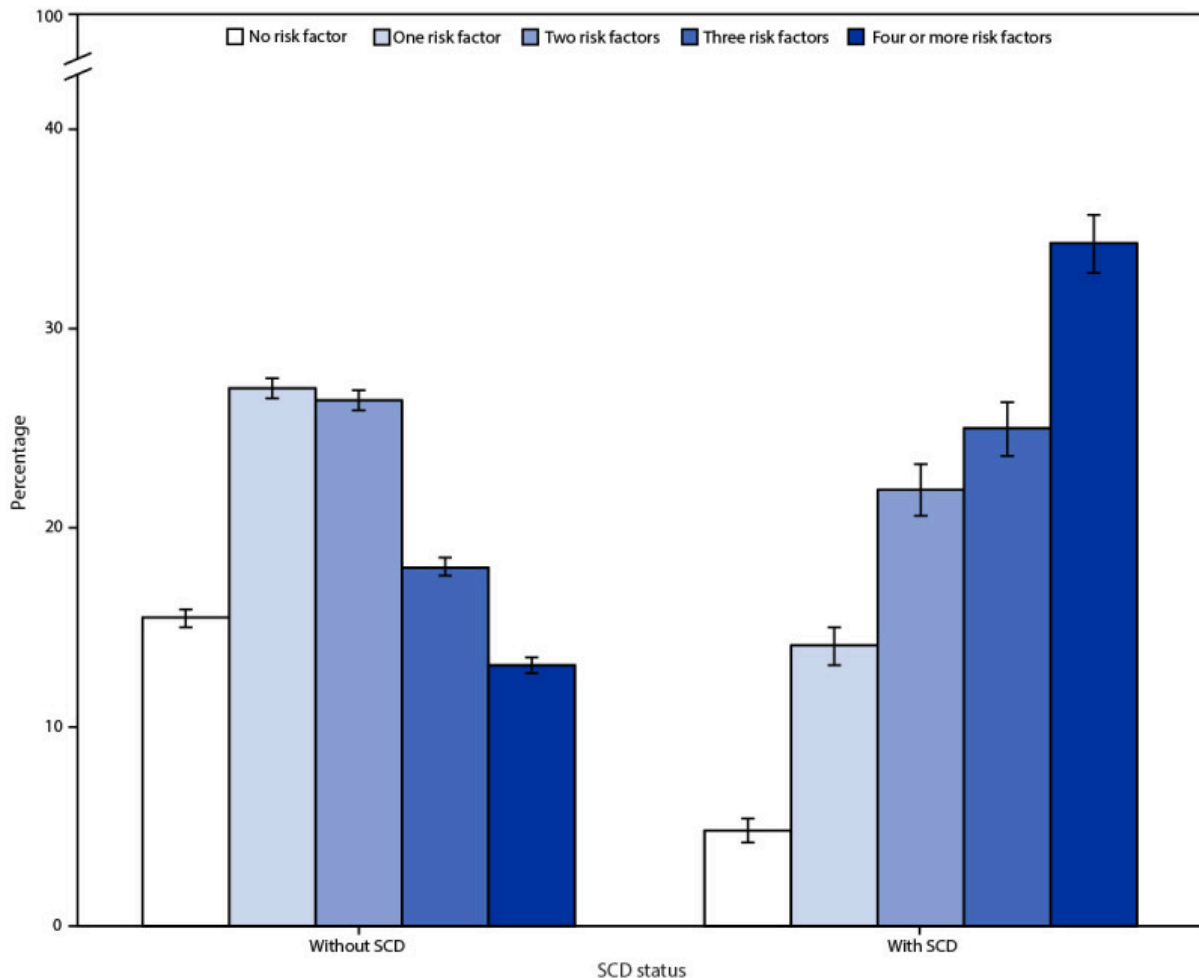


Figure n°11 : Proportion d'adultes âgés de ≥ 45 ans présentant un nombre total de facteurs de risque. *SCD = syndrome de déclin cognitif, de Omura et al. (55)

Ce schéma n°11 permet de visualiser l'augmentation du déclin cognitif en fonction du nombre de facteurs de risque cumulés. On observe bien que plus une personne cumule de facteurs de risque, plus elle augmente ses risques de développer une maladie d'Alzheimer.

D. Diagnostic

1. Signes cliniques

Les premiers signes observables cliniquement de la maladie d'Alzheimer sont la perte de la mémoire à court terme.

On observe également une perte de notion du temps, des changements d'humeur fréquents pouvant aller jusqu'au changement de personnalité et engendrer une

dépression. Néanmoins la répétition des signes doit faire envisager une consultation médicale.

Lorsque la maladie s'accroît, les patients ont des difficultés à effectuer des tâches du quotidien pourtant habituelles, une perte de motivation peut également se manifester ainsi que des troubles du langage. Enfin on peut également observer des troubles du raisonnement.

Dans tous les cas, la maladie d'Alzheimer aboutit progressivement à une perte d'autonomie.(59)

2. Diagnostic probabiliste

a. MMSE

Le Mini- Mental State Examination, aussi appelé en français Mini Mental Test, est réalisé chez un médecin spécialiste de la mémoire. Cela consiste en une série de questions ou de tâches simples à réaliser. Chaque question ou tâche rapporte un nombre de points. La note finale est sur 30. Une note basse est directement corrélée à une perte cognitive (déclin de la mémoire, du langage, de la compréhension, du raisonnement...) . Il est détaillé sur le schéma n°12 suivant. (60)

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: _____

Date: _____

Instructions: Ask the questions in the order listed.

Score one point for each correct response within each question or activity.


Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day of the week? Month?"
5		"Where are we now: State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible. Number of trials: _____
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Stop after five answers. Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.) 
30		TOTAL

Figure n° 12 : Mini Mental Test (60)

b. Test de l'horloge

Durant ce test, le patient doit dessiner une horloge. Ensuite, on leur demande d'indiquer une heure précise. En fonction du dessin du patient on peut orienter le diagnostic du stade de la maladie d'Alzheimer comme on le voit sur le schéma n°13. (59)

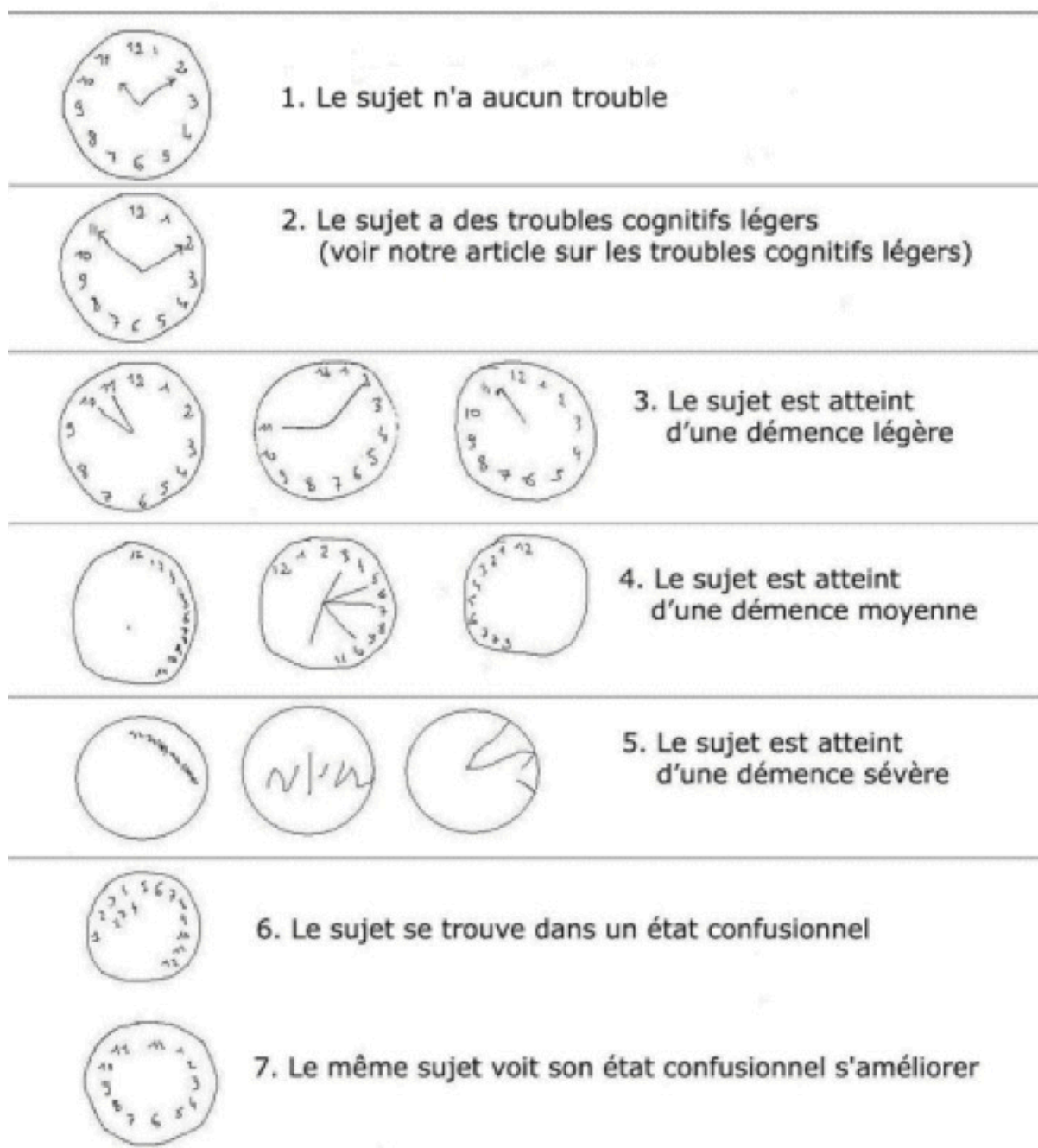


Figure n°13 : Test de l'horloge (61)

c. Examen neurologique

Il s'agit d'un examen neurologique durant lequel le médecin demande au patient de réaliser des mouvements. L'objectif est de déceler chez la personne d'éventuels problèmes neurologiques qui se répercutent sur la marche, l'équilibre et l'élocution. (59)

d. Imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou le scanner permettent d'observer l'aspect et le volume de certaines zones cérébrales. L'objectif est de mettre en évidence des diminutions de volume pour certaines parties du cerveau et de s'assurer qu'il n'existe pas d'autres maladies telles que des tumeurs cérébrales, des accidents vasculaires cérébraux... L'objectif est donc d'écarter tout autre diagnostic afin de confirmer la maladie d'Alzheimer.

On peut également utiliser l'imagerie nucléaire (PET FDG) pour mettre en évidence des altérations du métabolisme cérébral du glucose induites par la pathologie. Le PET amyloïde permet aussi de caractériser la présence de la pathologie amyloïde dans le cerveau des patients, mais son utilisation et son remboursement ne sont pas systématiques. En effet l'examen n'est remboursé que si la ponction lombaire n'est pas réalisable ou que le patient présente des troubles atypiques.(59,62)

e. Marqueurs biologiques

On réalise une prise de sang, celle-ci a uniquement pour but d'écarter tout autre diagnostic afin de confirmer la maladie d'Alzheimer.

Comme nous l'avons vu plus haut, la ponction lombaire, non réalisée de façon systématique, a pour objectif de doser des biomarqueurs, les protéines Tau et Tau phosphorylées ainsi que le peptide bêta-amyloïde, dans le LCR qui peuvent contribuer à la validation d'un diagnostic, notamment pour les malades les plus jeunes et ceux présentant une symptomatologie atypique. (59)

3. Examen post mortem

Pendant longtemps, le seul examen fiable permettant de certifier une maladie d'Alzheimer était l'autopsie post mortem avec l'observation des plaques amyloïdes au niveau du cerveau. Cependant à l'heure actuelle les marqueurs biologiques ainsi que l'imagerie suffisent à poser le diagnostic de façon certaine. (63)

E. Evolution de la maladie

La maladie d'Alzheimer évolue à une vitesse différente selon les personnes. Elle peut ainsi évoluer sur une période allant de 2 à 20 ans. On distingue trois grands stades dans la maladie : le stade léger, le stade modéré et le stade avancé. Il existe également une classification plus précise de la maladie définie en sept stades par l'échelle de Reisberg.

Cette échelle, aussi appelée échelle globale de détérioration, a été élaborée par le psychiatre américain Barry Reisberg en 1982. Cet outil est encore largement utilisé par les professionnels pour évaluer l'état d'une personne atteinte par la maladie d'Alzheimer, mesurer la progression de sa pathologie et guider son entourage dans la prise en charge. (64)

1. Stade 1 : asymptomatique

La personne ne présente aucun signe de la maladie d'Alzheimer. Les éventuels trous de mémoire sont à mettre sur le compte de l'âge, mais sont sans rapport avec un déclin cognitif.

2. Stade 2 : déficit cognitif très léger

Des troubles de la mémoire quasi indécélables se manifestent ponctuellement : la personne peine parfois à trouver ses mots, elle confond les noms ou oublie où elle a posé ses clés... Néanmoins il n'y a aucune répercussion sur ses performances professionnelles ni ses relations sociales. Il s'agit seulement d'un très léger déclin cognitif.

3. Stade 3 : Déclin cognitif léger

Les troubles cognitifs commencent à retenir l'attention de l'entourage, car ils ont tendance à se répéter et à s'intensifier.

La personne présente des troubles dans au moins deux des domaines suivants :

- Le patient peut être perdu quand il se déplace dans un endroit inconnu
- Les collègues de travail s'aperçoivent d'une baisse de l'efficacité professionnelles
- La difficulté à trouver des mots et des noms devient évidentes pour l'entourage
- Le patient peut lire un chapitre d'un livre mais n'en retenir que peu de choses
- Le patient a moins de facilité à retenir les noms de personnes qui lui sont présentées pour la première fois
- Des objets peuvent être perdus ou égarés
- Les difficultés de concentration et d'organisation sont évidentes

A ce stade, la vie professionnelle et sociale du patient commence à en pâtir.

La personne prend conscience de ses troubles ce qui engendre anxiété ou déni, selon les cas. Ce déclin cognitif léger précède la démence, mais n'en est pas. Des années peuvent s'écouler ainsi.

Seul un entretien poussé avec des épreuves psychométriques peuvent catégoriser ces troubles de déficit mnésique.

4. Stade 4 : Déficit cognitif modéré

À partir de ce stade, la personne est considérée comme un malade Alzheimer et présente des déficits prononcés de la mémoire. Tous les éléments sont réunis pour qu'un diagnostic puisse être posé, même s'il s'agit seulement de la phase précoce de la pathologie. De plus en plus fréquents, les troubles cognitifs prennent des formes variées : la personne a du mal à exécuter les tâches complexes ou résoudre des calculs mentaux, elle oublie les événements récents, des éléments de son propre passé lui échappent, la personne n'est plus au courant de l'actualité... Ces difficultés génèrent facilement des sautes d'humeur. La personne reste néanmoins capable de s'occuper d'elle, de s'orienter dans le temps, dans les espaces connus et de reconnaître les visages familiers.

5. Stade 5 : Déficit cognitif modérément sévère

Ce stade est considéré comme celui de la démence débutante. La personne ne parvient plus à exécuter seule certaines tâches quotidiennes (préparer des repas, choisir ses habits). Cependant elle gère encore ses besoins élémentaires (manger, aller aux toilettes). Dans la majorité des cas on observe une désorientation temporo-spatiale. Elle ne peut plus être considérée comme autonome et ses proches doivent réorganiser sa vie pour qu'elle bénéficie d'une aide à domicile. Les informations concernant la vie courante telles que la date du jour ou son adresse sont oubliées. Contrairement aux éléments de son passé qui résistent.

Le sujet de la perte de mémoire peut varier d'un moment à l'autre.

6. Stade 6 : Déficit cognitif sévère

La plupart des activités quotidiennes (s'habiller, se laver, aller aux toilettes, manger) requièrent maintenant une assistance.

La personne se souvient de son prénom mais peut ponctuellement oublier celui des membres proches comme celui de son conjoint par exemple.

Les éléments de son passé deviennent imprécis tandis qu'il est totalement inconscient des événements récents de sa vie.

On peut observer des difficultés dans les actions simples telles que compter jusqu'à 10.

Le rythme nyctéméral est perturbé.

Aux troubles de mémoire aggravés, se mêlent souvent des troubles du comportement, qui compliquent fortement la vie à domicile : agitation, errance, hallucinations, défiance, agressivité, symptômes obsessionnels, perte de volonté.

7. Stade 7 : Démence avancée

Au début de ce stade la personne a besoin d'aide et d'instruction pour toutes les actions de la vie courante. Il survient rapidement une incontinence urinaire puis fécale par manque de contrôle des sphincters.

Progressivement s'installe une tension musculaire rendant la personne incapable de se déplacer ou d'interagir (parler, sourire).

Une assistance devient indispensable pour l'ensemble de ses besoins. Cette phase finale de la maladie peut durer un à trois ans aboutissant au coma mais le patient est souvent victime de complications : embolie, fausse-route, infection.

Cette échelle est un bon moyen de repère pour les professionnels. Néanmoins, celle-ci a été critiquée par la Fédération des Centres Mémoire. En effet la maladie d'Alzheimer n'a pas une progression identique chez tous les patients, c'est une maladie hétérogène. (65)

II. Les traitements des dix dernières années en France

Il est important de noter qu'aucun des traitements de ces dix dernières années n'avait de visée curative. Ces traitements sont uniquement à visée symptomatique et cherchent à stimuler la cognition et n'ont pas d'effet neuroprotecteur.

A. Médicaments ciblant l'acétylcholinestérase

1. Implication de l'acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer

a. Physiologie de l'acétylcholine à l'état non pathologique

L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle important aussi bien dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, que dans le système nerveux périphérique, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives aussi appelées système parasympathique (il s'agit de toutes les fonctions qui contribuent au maintien homéostatique du corps : la respiration, le rythme cardiaque, la digestion...).

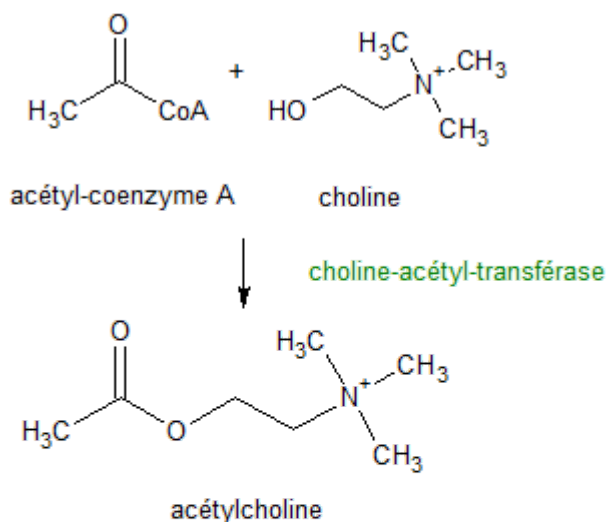


Figure n°14 : Synthèse de l'acétylcholine (66)

Comme nous l'observons sur le schéma n°14 ci-dessus, l'acétylcholine est produite dans la fibre nerveuse par l'enzyme choline acétyltransférase à partir de l'acétyl-CoA et de la choline. La choline provient soit de l'alimentation soit d'une biosynthèse endogène à partir de la sérine. L'acétyl-coenzyme A est une co-enzyme formée dans

les mitochondries de la cellule nerveuse à partir du métabolisme des glucides et des lipides.

Après sa synthèse, l'acétylcholine est stockée dans les vésicules de la membrane présynaptique. On évalue à 300 000 le nombre de vésicules d'une terminaison présynaptique, contenant chacune de 1 000 à 50 000 molécules d'acétylcholine.

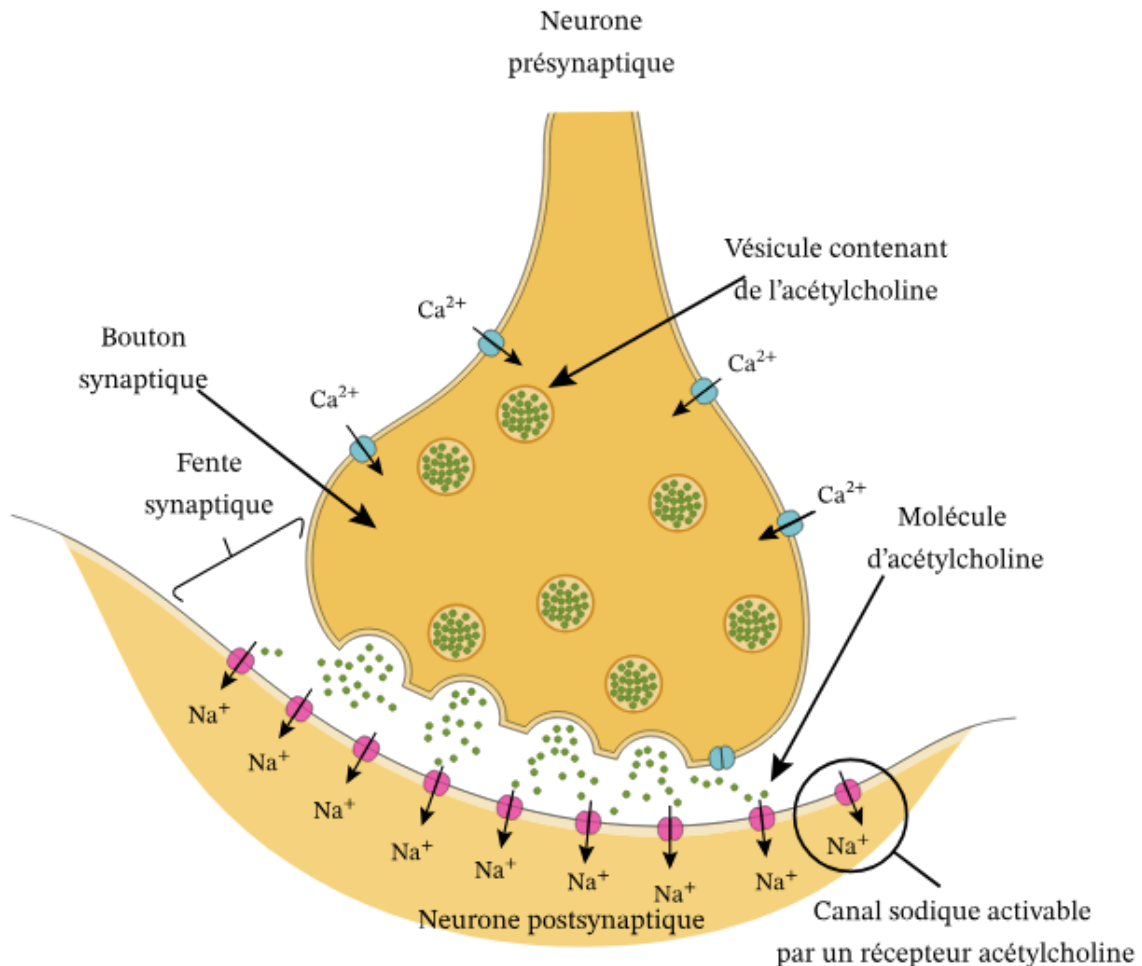


Figure n°15 : La libération d'acétylcholine dans la synapse (67)

La libération de l'acétylcholine, illustrée par le schéma n°15 au-dessus, se fait par l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau d'une terminaison axonale qui induit l'ouverture des canaux à Ca^{++} dépendants. L'entrée des ions Ca^{++} qui s'ensuit provoque la fusion des vésicules à la membrane plasmique et la libération de l'Ach dans la fente synaptique. L'Ach diffuse ensuite de l'autre côté de la synapse et en se fixant sur des récepteurs post synaptiques, il provoque une modification de la perméabilité ionique membranaire.

L'acétylcholine agit sur deux types de récepteurs : les nicotiques et les muscariniques. Les récepteurs nicotiques sont ceux représentés sur la synapse ci-dessus et permettent l'entrée de sodium.

Les effets de l'acétylcholine sont donc :

- de type muscariniques, qui arrivent en premier :
 - bradycardie
 - hypotension
 - bronchoconstriction : dyspnée et oedème
 - diarrhées, nausées, vomissements
 - myosis
 - hypersalivation, mucus
- de type nicotiniques, qui arrivent dans un second temps :
 - crampe
 - faiblesse musculaire
 - tachycardie
 - hypertension

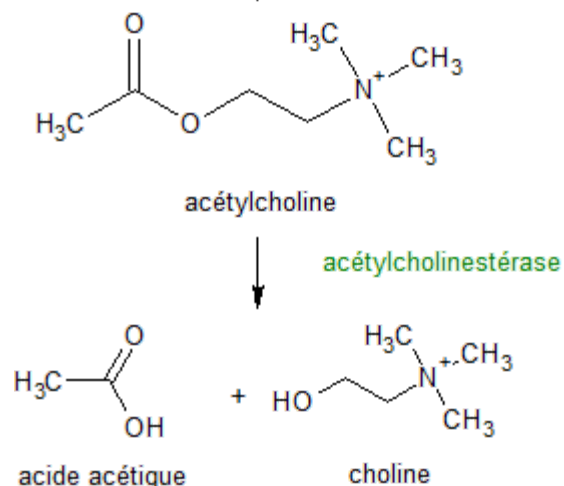


Figure n°16 : Destruction de l'acétylcholine (66)

La destruction de l'acétylcholine, schématisée au-dessus (schéma n°16) se fait par l'acétylcholinestérase, une enzyme présente dans la fente synaptique et associée à la face externe des cellules, et mène à la production de choline et d'acide acétique.(68)

b. Modifications pathologiques

Dans la maladie d'Alzheimer, il y a une diminution de la production et de la libération d'acétylcholine dans le cerveau. Cette diminution est due à la perte de cellules nerveuses (neurones) qui produisent de l'acétylcholine et à la dégradation de ces cellules.

La diminution de l'acétylcholine contribue aux symptômes de la maladie d'Alzheimer, tels que la perte de mémoire, la désorientation et la diminution des fonctions cognitives.

En effet la diminution de l'acétylcholine peut mener à des effets anticholinergiques (aussi appelés atropiniques), qui sont donc des symptômes de la maladie d'Alzheimer :

- Effets centraux :
 - Confusion
 - Délires
 - Hallucinations
 - Troubles mnésiques
 - Coma
- Effets périphériques :
 - Sécheresse buccale
 - Constipation
 - Rétention urinaire
 - Mydriase et sécheresse oculaire
 - Tachycardie
 - Hyperthermie
 - Dépression respiratoire

Par conséquent, l'augmentation des niveaux d'acétylcholine dans le cerveau est une stratégie importante dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.(69)

L'objectif, illustré par le schéma n°17, est donc d'inhiber l'acétylcholinestérase pour limiter la dégradation d'acétylcholine et pour augmenter ses concentrations dans la fente synaptique.

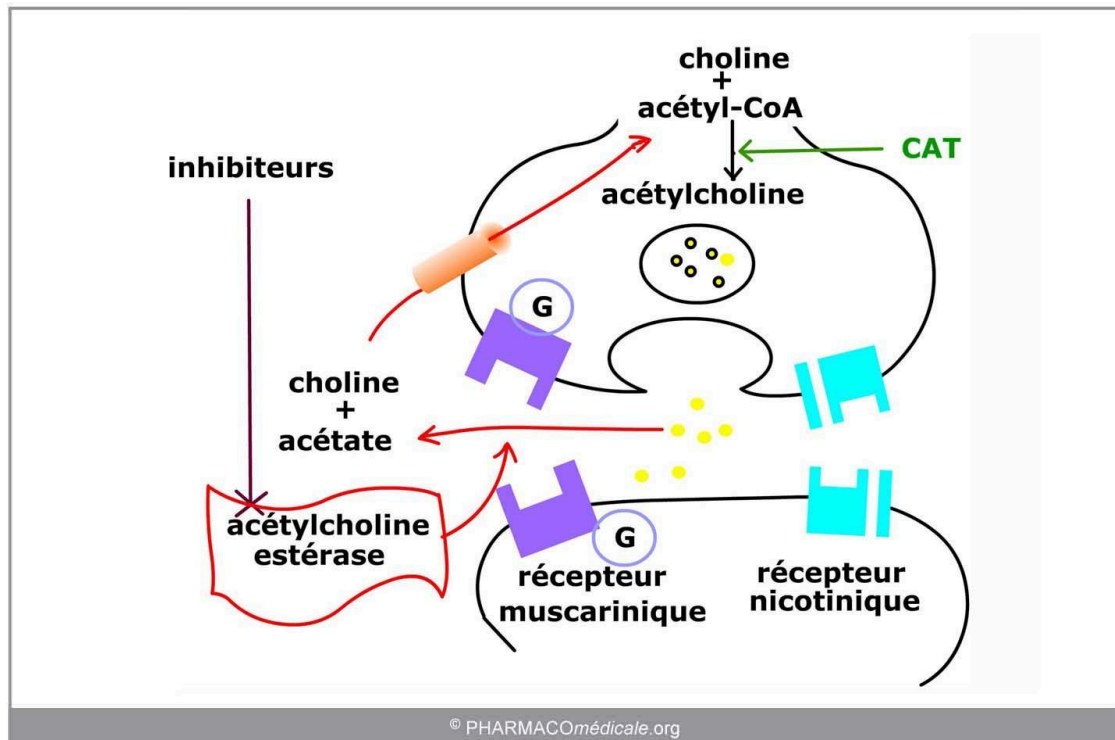


Figure n°17 : Fonctionnement de la cascade cholinergique et des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (70)

Étant donné la diminution des concentrations cérébrales en acétylcholine dans la physiopathologie des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer, une des cibles d'action est de restaurer une transmission cholinergique proche de la normale. Néanmoins la difficulté réside à ne pas trop augmenter cette transmission pour ne pas avoir des effets secondaires cholinergiques.

2. Médicaments commercialisés en France

Il a été également longtemps supposé que les troubles de la maladie d'Alzheimer étaient uniquement dus à l'acétylcholine. Cette hypothèse a mené à la mise au point de traitements destinés à bloquer la dégradation de ce messager pour en augmenter la concentration dans le cerveau. Malheureusement, ces traitements sont assez peu efficaces et provoquent des effets indésirables gênants, notamment des effets de classe anticholinergiques. On peut notamment citer l'exemple du Cognex (tacrine) retiré du marché en 2004 du fait de son hépatotoxicité. (71,72)

D'autres médicaments anticholinergiques ont été mis au point ces dernières années. Durant les premières phases légères ou modérées, les symptômes cognitifs sont traités par des inhibiteurs de la cholinestérase (rivastigmine, donépézil et galantamine). En inhibant cette enzyme, les médicaments permettent à

l'acétylcholine de rester plus longtemps dans la fente synaptique entre les neurones, ce qui augmente la disponibilité de ce neurotransmetteur.

En augmentant les niveaux d'acétylcholine, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent améliorer les fonctions cognitives chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cependant, ces médicaments ne peuvent pas arrêter ou inverser la progression de la maladie, mais ils peuvent aider à atténuer certains symptômes, tels que la perte de mémoire et la confusion. Le schéma n°18 suivant illustre bien l'effet de stimulation cognitive des anticholinergiques.

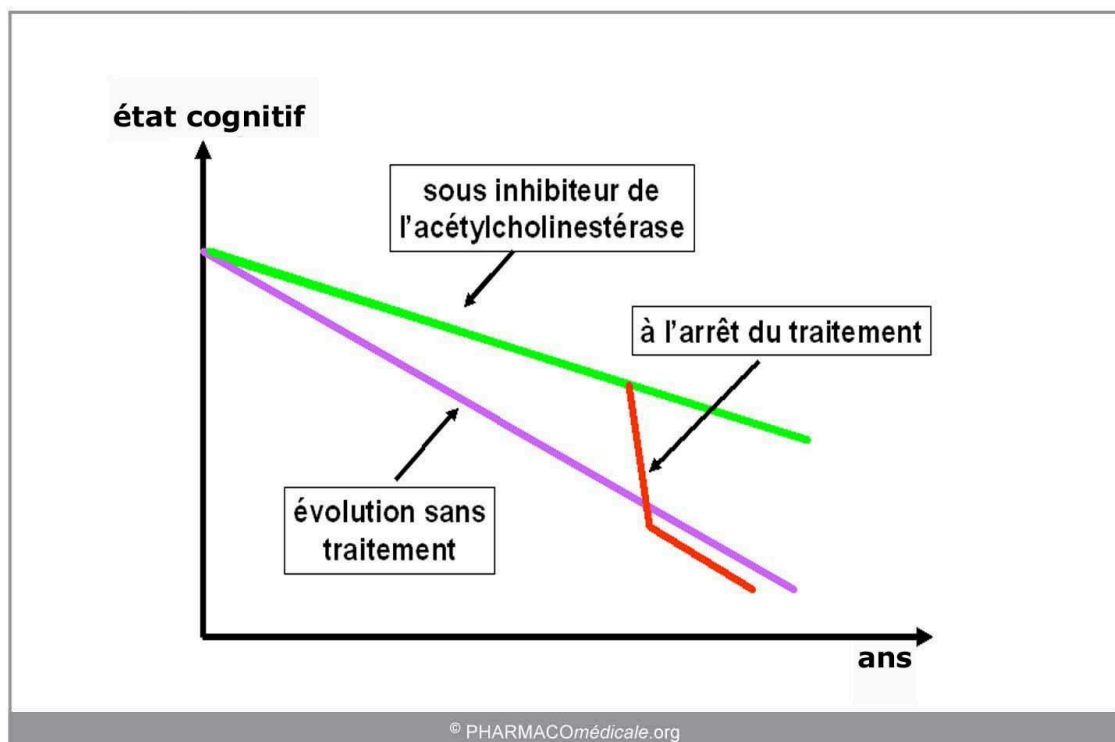


Figure n°18 : Différence d'évolution de l'état cognitif entre un malade d'Alzheimer sans traitement ou avec traitement inhibiteur de l'acétylcholinestérase (70)

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont associés à des effets secondaires digestifs (tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées) et cardiaques (détaillés plus haut) ce qui peut limiter leur tolérabilité chez certains patients. La surveillance du traitement est clinique avec une réévaluation du rapport bénéfice/risque tous les 6 mois et un ECG de contrôle notamment en cas d'association médicamenteuse. (70)

La prudence est recommandée, pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, en cas de pathologie cardiaque, broncho-pulmonaire, digestive ou urinaire susceptible d'être aggravée par un effet cholinomimétique. Les médicaments possédant des propriétés anti-cholinergiques peuvent amoindrir l'effet thérapeutique des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Les effets secondaires de ces médicaments sont des effets de classe liés à l'action anticholinergique, on peut donc observer des symptômes s'apparentant à une crise cholinergique :

- des signes muscariniques suite à l'action de la choline sur les récepteurs muscariniques : salivation, larmoiement, miction, diarrhée, vomissements, bronchorrhée, bronchospasme, bradycardie, myosis.
- des signes nicotiniques (action sur les récepteurs nicotiniques) : mydriase, tachycardie, faiblesse et fasciculations musculaires, sueurs, douleurs abdominales. (73)

Aucune molécule n'est privilégiée l'une par rapport à l'autre, hormis en termes de tolérance, ce sont des médicaments administrés par voie orale. (74)

a. Donepezil (Aricept)

Le donépézil a été mis sur le marché pour la première fois en 1996, initialement aux États-Unis, sous le nom commercial Aricept. Il est rapidement devenu l'un des médicaments les plus prescrits pour la maladie d'Alzheimer dans le monde.

Il s'agit d'une forme orodispersible ce qui facilite la prise orale.

Le donepezil agit en inhibant l'enzyme acétylcholinestérase de façon réversible, permettant ainsi de diminuer la dégradation de l'acétylcholine et donc d'augmenter sa concentration.

Le donépézil est principalement utilisé pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Il peut aider à améliorer la cognition, la mémoire, l'orientation et la capacité à effectuer des activités de la vie quotidienne chez certains patients.

Les effets secondaires les plus courants du donepezil sont de type cholinergiques, ce sont donc des effets de classe. Dans de rares cas, des effets secondaires plus graves peuvent survenir, notamment des réactions allergiques, des problèmes cardiaques, des convulsions et des saignements gastro-intestinaux.

Concernant la posologie : le traitement doit être instauré à une dose de 5mg/jour pendant une durée minimum d'un mois. A l'issue de ce mois, si le traitement est bien toléré, il peut si besoin être augmenté à 10 mg/jour, soit la posologie maximale.

Actuellement le donépézil est disponible en pharmacie sur ordonnance mais n'est pas remboursé. Le prix est libre et donc différent dans chaque pharmacie et en fonction du dosage. (75,76)

b. Rivastigmine (Exelon)

La rivastigmine a été mise sur le marché pour la première fois en 1997 aux États-Unis. Elle est commercialisée sous le nom Exelon.

La rivastigmine agit également en tant qu'inhibiteur de l'acétylcholinestérase, tout comme le donepezil. En bloquant l'action de cette enzyme, la rivastigmine augmente les niveaux d'acétylcholine dans le cerveau, ce qui peut aider à améliorer les fonctions cognitives chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Elle est également indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Elle peut aider à améliorer la cognition, la mémoire, l'orientation et la capacité à effectuer des activités de la vie quotidienne chez certains patients.

Les effets secondaires, liés à l'action anticholinergique, sont les mêmes que pour le donépézil et sont des effets de classe.

La rivastigmine existe sous forme de voie orale (gélule) et transdermique (patch); La forme transdermique de la rivastigmine peut avoir un intérêt en cas de problème d'observance puisqu'un patch est à garder pendant 24h. Cependant il y a un risque de mésusage responsable de surdosage.

Comme pour le donépézil il existe plusieurs dosages que ce soit pour les patchs ou les gélules qui peuvent être augmentés progressivement en fonction de la tolérance. Cependant, à la différence du donépézil, la rivastigmine par voie orale et à prendre deux fois par jour ce qui peut compliquer l'observance.(76,77)

c. Galantamine (Razadyne)

La galantamine a été mise sur le marché pour la première fois en 2001 aux États-Unis, son princeps est le Razadyne ou Reminyl.

La galantamine agit également en tant qu'inhibiteur de l'acétylcholinestérase, tout comme le donepezil et la rivastigmine. En bloquant l'action de cette enzyme, la galantamine augmente les niveaux d'acétylcholine dans le cerveau, ce qui peut aider à améliorer les fonctions cognitives chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. La galantamine est principalement utilisée pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Les effets secondaires de la galantamine sont les mêmes que ceux des autres anticholinergiques mais on observe également des éruptions cutanées sévères à type de coques et de desquamation (type syndrome de Stevens Johnson).(78)

La galantamine est disponible sous forme de gélule à libération prolongée ce qui permet de ne prendre qu'une prise par jour et facilite l'observance. Elle est également disponible sous forme de gouttes à prendre deux fois par jour pouvant être utile chez des patients présentant des troubles de la déglutition. Comme pour

les autres, l'augmentation de la dose se fera progressivement en fonction de la tolérance individuelle.(79,80)

Avant le déremboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer en 2018, la galantamine était partiellement remboursée par l'assurance maladie. Depuis le déremboursement, les patients doivent assumer le coût total du médicament. Comme pour le donepezil et la rivastigmine, la galantamine est disponible sous forme de médicament générique en France.(76)

B. Médicaments ciblant les récepteurs NMDA (récepteur au N-méthyl-D-aspartate)

1. L'implication du glutamate dans la maladie d'Alzheimer

Le glutamate est impliqué de manière complexe dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Physiologiquement le glutamate favorise, par ses récepteurs ionotropiques NMDA (un récepteur ionotrope est un type de récepteur membranaire qui en se liant à un ligand ouvre un canal ionique, permettant le passage d'ions à travers la membrane cellulaire), le phénomène de potentialisation à long terme qui est le processus neurobiologique de l'apprentissage et de la mémorisation.

Le récepteur NMDA est voltage-dépendant, c'est-à-dire que son activation dépend de la liaison du glutamate mais aussi de l'état électrique du neurone. Plus précisément, comme nous le voyons sur le neurone à gauche du schéma n°19, le canal ionique du récepteur NMDA est bloqué par des ions magnésium (Mg^{2+}) au potentiel de repos. Lorsque le neurone est dépolarisé, ce blocage Mg^{2+} est levé, et si le glutamate est lié, le domaine transmembranaire crée l'ouverture du canal ionique qui laisse passer les ions pour favoriser l'activité pré- et postsynaptique simultanée. (81,82)

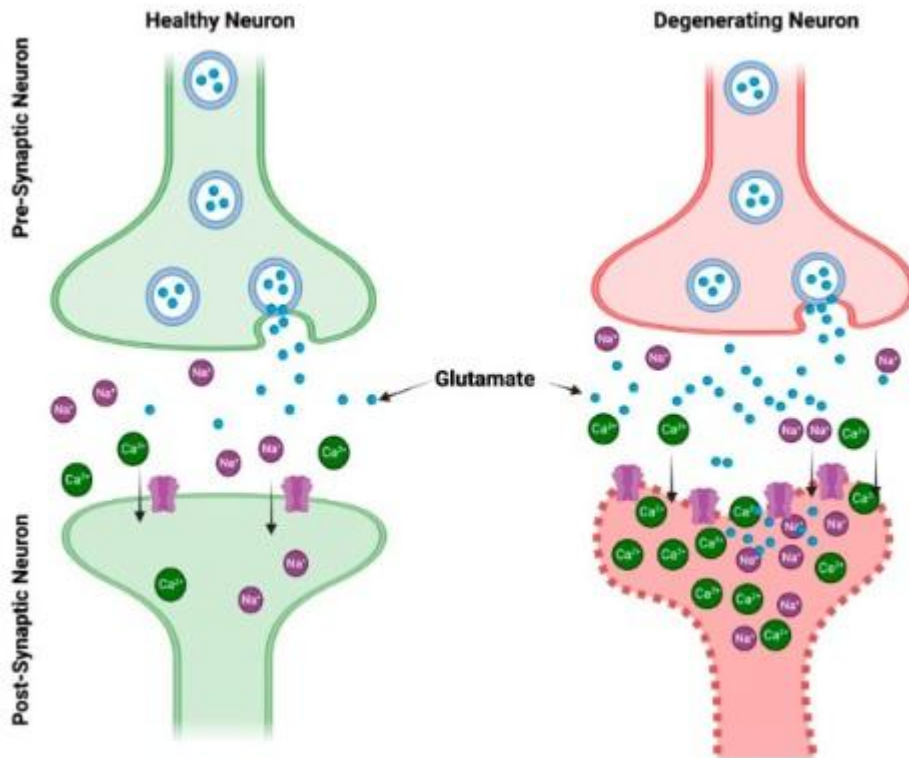


Figure n°19 : Comparaison entre un neurone sain et un neurone d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer, de Gautam et al. (81)

Lors de la maladie d'Alzheimer, comme nous le voyons sur le neurone à droite du schéma n°19, il y a un excès de transmission et d'ouverture des canaux ionotropiques. L'excès de glutamate observé dans la maladie d'Alzheimer vient brouiller le phénomène de potentialisation à long terme, en raison d'une stimulation continue, et non plus phasique, des récepteurs NMDA.

L'excitotoxicité du glutamate est un processus qui s'initie lorsque les récepteurs du glutamate sont activés, entraînant des dommages dans les dendrites et provoquant finalement la mort cellulaire. Ce processus est déclenché par un flux excessif d'ions sodium (Na^+) et calcium (Ca^{2+}) à travers la membrane cellulaire, qui résulte de l'ouverture des canaux récepteurs du glutamate.

L'objectif des traitements ciblant le système glutamatergique est de réduire l'activation anormale de neurotransmission glutamatergique, sans interférer avec l'apprentissage, la mémorisation et la neuroplasticité.

2. La mémantine

Aux stades ultérieurs et plus graves de la maladie, les inhibiteurs de la cholinestérase sont souvent associés à la mémantine, un antagoniste non compétitif des récepteurs du N-méthyl- D -aspartate (NMDA) . La mémantine se lie au site

magnésium du récepteur NMDA, lorsque le pore du canal est ouvert, ce qui bloque les effets en aval de la libération tonique du glutamate, réduisant ainsi l'excitotoxicité des cellules, comme cela est schématisé ci-dessous (schéma n°20).(83)

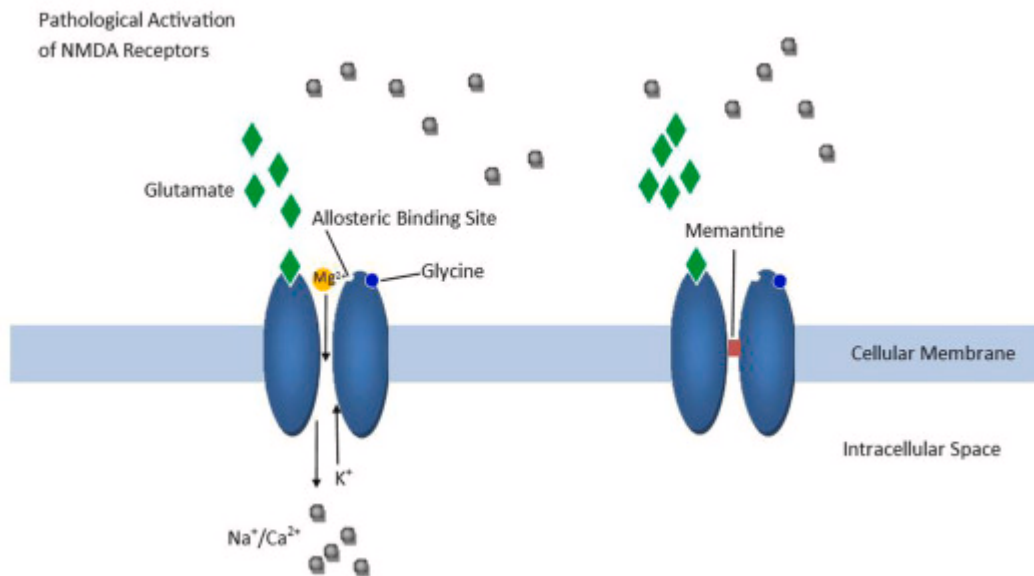


Figure n°20 : Site d'action de la mémantine, de Shafiei-Irannejad et al. (83)

Néanmoins, lors de l'explosion phasique du glutamate, en raison de sa faible affinité, la mémantine est facilement éliminée du canal ionique, permettant une neurotransmission normale.

La mémantine est également un traitement par voie orale, sous forme de comprimé, à prendre une fois par jour sous forme de dose progressive. L'augmentation de dose doit se dérouler sur trois semaines jusqu'à atteindre une posologie efficace de 20mg/j.

Les principaux effets secondaires de la mémantine sont : somnolence, sensation vertigineuse, troubles de l'équilibre, essoufflement, maux de tête, constipation, hypertension artérielle, augmentation des transaminases.

La mémantine a démontré une meilleure efficacité en bithérapie en étant associée au donépézil. En effet, en bithérapie le retard de mise en institution est significativement plus long que pour une monothérapie. (74,81,84–86)

C. Déremboursement

Le déremboursement des médicaments luttant contre les symptômes de la maladie d'Alzheimer, y compris les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, peut être attribué à plusieurs facteurs. L'un des principaux facteurs est l'efficacité limitée de ces médicaments chez certains patients. Bien qu'ils puissent offrir des bénéfices dans certains cas, leur efficacité varie d'un individu à l'autre, et ils ne sont pas en mesure d'arrêter ou d'inverser la progression de la maladie. En effet, les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine actuellement utilisés ne peuvent que légèrement réduire les symptômes de progression de la MA, et ils ont montré une grande incertitude par rapport au placebo, car ils n'ont aucun effet sur les principaux processus pathologiques de la maladie (85).

En France, les médicaments contre la maladie d'Alzheimer ont été déremboursés à partir du 1er août 2018. Cette décision a été prise par les autorités de santé françaises, notamment la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Ministère de la Santé en octobre 2016, en raison de préoccupations concernant leur efficacité limitée et leur coût élevé par rapport aux bénéfices cliniques observés ayant amenés à une évaluation du SMR jugé insuffisant.

Selon une étude d'Ameli menée entre 2004 et 2006 une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer coûte à la sécurité sociale en moyenne 8453 euros tous frais confondus (hospitalisations, médicaments...) par an, dont 14,6% du montant pour les médicaments soit en moyenne par an et par personne atteinte de la maladie d'Alzheimer 1234,14 euros. (87)

Si l'on s'appuie sur les estimations de l'étude PAQUID vue plus haut, en 2018 on estimait à un million le nombre de personnes en France atteintes de la maladie d'Alzheimer ce qui représentait en termes de remboursement de médicament une somme d'environ 1.2 milliard d'euros. Ce chiffre est bien évidemment une estimation.

Le déremboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer en France a suscité un débat parmi les professionnels de la santé, les patients et les familles concernés. Certains ont contesté cette décision, arguant que ces médicaments offrent des avantages modestes mais significatifs pour certains patients, notamment en améliorant les fonctions cognitives et en retardant la progression des symptômes et donc en repoussant la mise en institution. Les professionnels de santé ont également mentionné l'absence de signal sérieux de pharmacovigilance maintenant ainsi de leur point de vue le rapport bénéfice/risque favorable.

Cependant, d'autres ont soutenu le déremboursement en mettant en avant le manque de preuves solides quant à l'efficacité à long terme de ces médicaments, ainsi que leur coût élevé pour le système de santé.

Malgré le déremboursement, les médicaments contre la maladie d'Alzheimer restent disponibles en France, mais ils doivent être entièrement payés par les patients.

En pratique, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ne sont plus recommandés dans la stratégie de prise en charge par l'HAS dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer même s'ils conservent leur AMM.(74,88)

III. Les traitements non commercialisés en France

Nous allons maintenant étudier des traitements de dernières générations : les anticorps monoclonaux. Contrairement aux médicaments ci-dessus il s'agit de médicaments injectables qui trouvent de plus en plus leur place dans les stratégies thérapeutiques de dernières générations pour des maladies invasives telles que les cancers par exemple.

A. Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal

1. Rappel Anticorps - Antigène

Les anticorps (immunoglobulines) sont des protéines produites par les globules blancs appelés lymphocytes B.

Les antigènes sont des substances extérieures au corps que le système immunitaire peut reconnaître et qui stimulent une réponse immunitaire. Les antigènes sont généralement des organismes infectieux de type bactéries ou virus.

Les anticorps se lient solidement à l'antigène. A la suite de cette liaison l'antigène est soit détruit directement par les anticorps soit le complexe antigène-anticorps (illustré par le schéma n°21) déclenche une réponse immunitaire adaptée.

Le corps produit tout au long de la vie des milliers d'anticorps différents après chaque exposition à des antigènes. Chaque anticorps est spécifique à un antigène donné.

Par la suite nous abrégons anticorps par Ac et Antigène par Ag. (89)

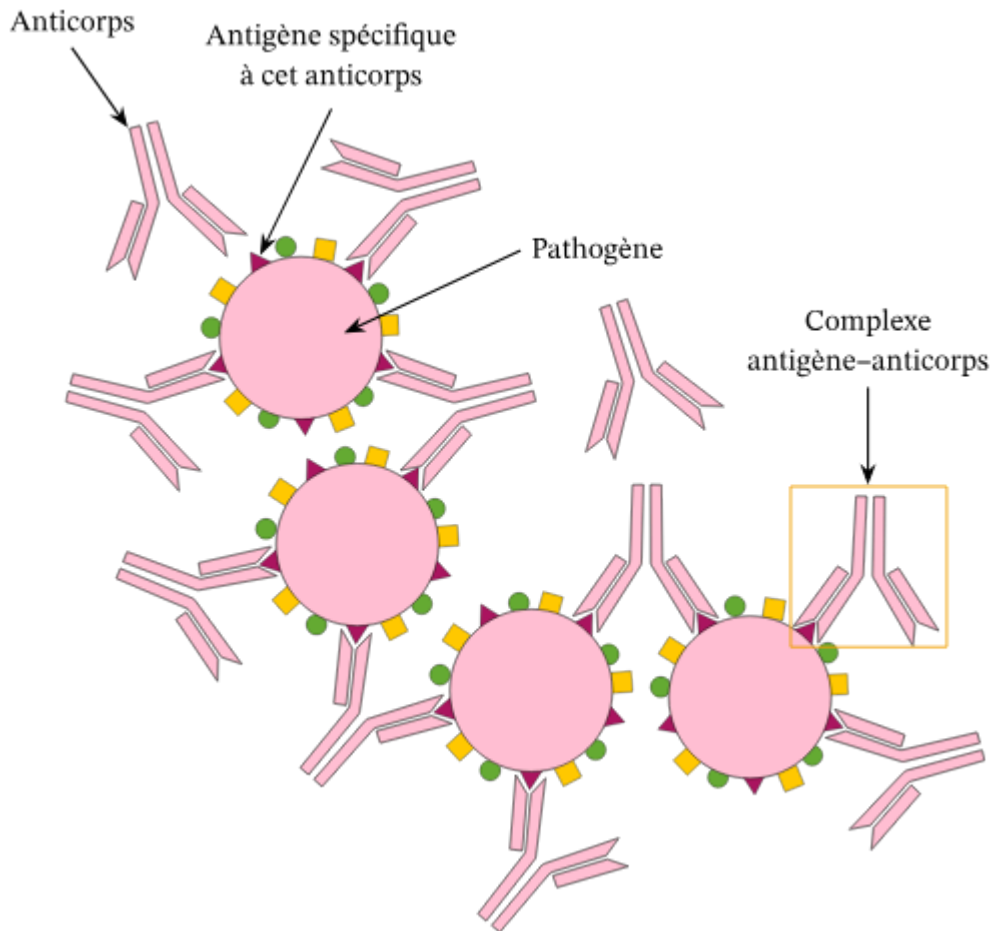


Figure n°21 : Schéma du complexe anticorps-antigène (90)

Les Ac peuvent également reconnaître des cellules étrangères issues de greffes ou s'attaquer par erreur à des cellules du corps, c'est ce qu'il se passe dans les maladies inflammatoires chroniques (lupus, ...).

2. La synthèse et le fonctionnement d'un anticorps monoclonal

Les anticorps dits « monoclonaux » sont des anticorps fabriqués spécifiquement pour traiter une maladie. Ils sont produits par des cellules (il peut s'agir d'une bactérie, d'une levure ou d'une cellule de mammifère) qui ont été sélectionnées et cultivées pour leur capacité à produire un anticorps particulier.

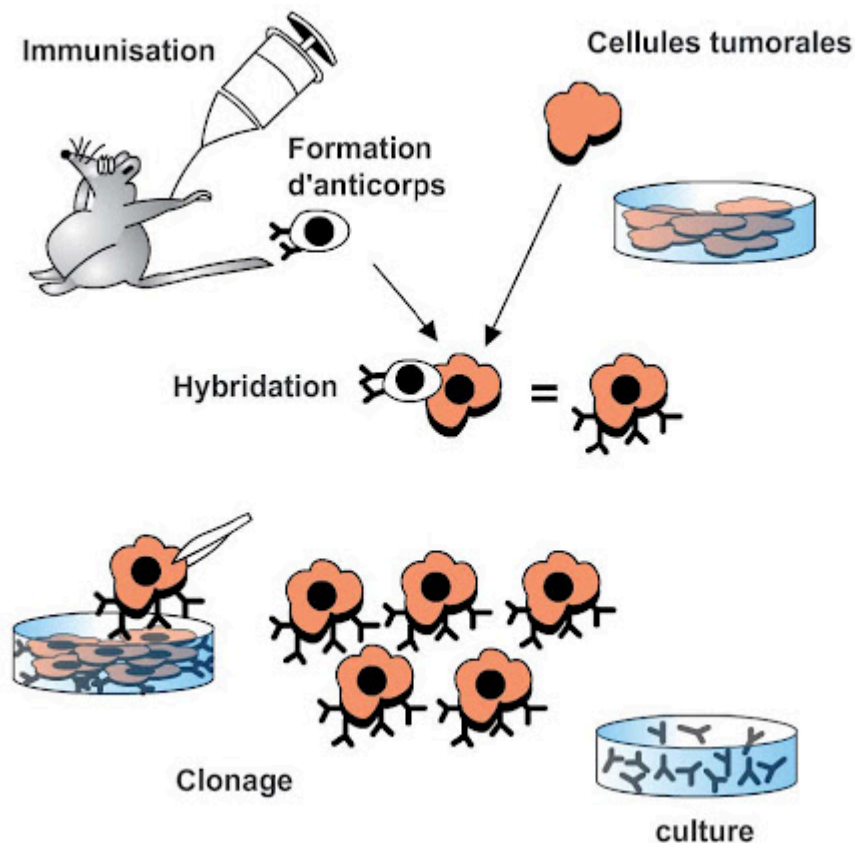


Figure n°22 : Procédé d'obtention d'un anticorps monoclonal (91)

La première étape pour obtenir un anticorps monoclonal est l'inoculation d'un antigène à un animal de laboratoire, comme on peut le voir sur ce schéma n°22 au niveau de la souris (majoritairement utilisée), ce qui a pour effet de libérer des anticorps. Ensuite, l'animal est sacrifié et les lymphocytes sont isolés à partir d'un organe : la rate. Ceux-ci ne peuvent pas se multiplier mais produisent les anticorps désirés. L'hybridation, au milieu du schéma n°22, consiste à fusionner ces lymphocytes avec des cellules de myélome (cellules cancéreuses, donc aptes à une division cellulaire rapide et indéfinie). Ces cellules, appelées hybridomes, sont ensuite mises en culture.

Ces hybridomes sécrètent des anticorps tous différents. Afin de sélectionner l'anticorps d'intérêt, il faut d'abord isoler chacun des clones. Les hybridomes sélectionnés vont ensuite être mis en culture afin de produire l'anticorps souhaité.

Cependant, ces anticorps de souris peuvent entraîner une réponse immunitaire et allergique du patient contre cette protéine étrangère (puisque'il s'agit d'un anticorps de souris injecté chez un humain). Cette réponse, connue sous le nom de HAMA (human anti-mouse antibodies), limite le nombre d'injections que l'on peut réaliser chez un même patient. Des solutions ont été cherchées et les techniques de génie génétique ont permis de pallier à ce problème :

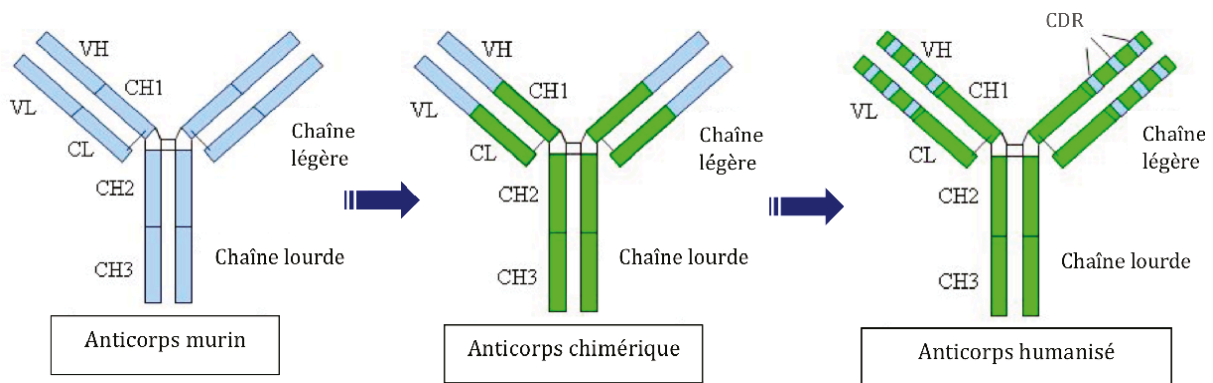


Figure n°23 : De l'anticorps murin à l'anticorps humanisé, de Majenski (92)

Ces améliorations sont rendues possibles par la structure moléculaire des immunoglobulines. Le schéma n°23 ci-dessus illustre le procédé que nous allons voir : les parties en bleu proviennent de l'anticorps produit chez la souris et sont donc susceptibles d'entraîner des réactions immunitaires chez l'homme tandis que celles en vertes sont les mêmes que chez l'homme et n'induisent pas de réactions immunitaires.

Les immunoglobulines de type G, qui sont utilisées la plupart du temps dans les applications médicales, possèdent deux chaînes polypeptidiques appelées H (chaîne lourde) et L (légère). Chaque couple chaîne H – chaîne L forme un site de liaison pour l'antigène. La capacité des anticorps à fixer l'antigène est portée par six boucles peptidiques : trois sur la chaîne H, trois sur la chaîne L, qu'on appelle les régions hypervariables, schématisées par le schéma n°24 ci-dessous. Le reste de la molécule d'anticorps est beaucoup plus constant, quasiment identique d'un anticorps à un autre et très homologue entre l'homme et la souris.

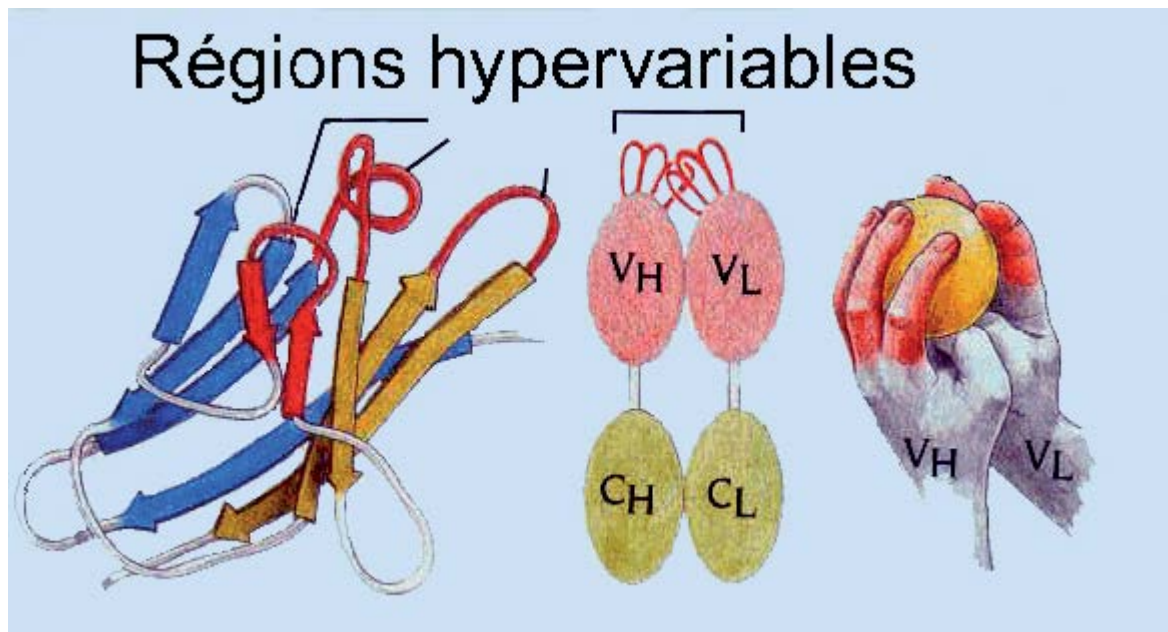


Figure n°24 : Schématisation des régions hypervariables d'un anticorps, de Majenski (92)

On peut alors échanger toute la partie de chaque chaîne H et L portant les domaines de reconnaissance de l'anticorps, les domaines VH et VL sur le schéma n°23, pour conférer à un anticorps humain la capacité à reconnaître le même antigène qu'un anticorps de souris. C'est la «chimérisation». On peut également greffer seulement les six boucles de l'anticorps murin à la place des boucles équivalentes d'un anticorps humain. C'est l'«humanisation».

Avec les anticorps monoclonaux, on peut ainsi neutraliser de manière très précise une protéine sans affecter les autres. C'est un procédé récent, tout d'abord évoqué en théorie en 1975 (ce qui vaudra le prix Nobel aux chercheurs). Le premier anticorps monoclonal a été utilisé en traitement en 1986. (93)

Tous les anticorps monoclonaux ont une dénomination qui se termine par mab (qui vient de l'abréviation Monoclonal AntiBodies).

Plus de 30 anticorps monoclonaux sont commercialisés en France aujourd'hui dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques (telles que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, etc.), de cancers et du rejet de greffe.

Les anticorps thérapeutiques commerciaux sont produits à l'échelle industrielle par lots de plusieurs dizaines de kilogrammes. (91,94)

3. Administration d'un anticorps monoclonal

Les Ac sont des protéines, s'ils étaient pris par voie orale ils seraient détruits par les sucs digestifs. Ils doivent donc être injectés en sous cutané ou en perfusion intraveineuse selon les traitements. Ce sont des médicaments qui, du fait de leur technicité et de leur coût élevé, sont prescrits à l'hôpital et souvent administrés en hospitalisation de jour, en particulier pour les formes intraveineuses. (94)

B. l'Aducanumab - Aduhelm

L'aducanumab est destiné aux patients atteints d'Alzheimer à des stades précoces et légers. Ce médicament a pour but de ralentir le déclin cognitif en éliminant les plaques bêta amyloïdes.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti amyloïde approuvé en juin 2021 par la FDA.

1. Développement

En 2021 la FDA approuve la mise sur le marché de l'Aduhelm dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Sur les vingt dernières années, il s'agit du premier médicament commercialisé pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

Biogen a réalisé deux essais cliniques pour cette molécule : dans les deux essais on observe une diminution de l'accumulation des plaques amyloïdes. Cependant un seul des deux essais observe une diminution du déclin cognitif. Aux Etats-Unis l'Adulhem bénéficie d'une mise sur le marché anticipé en 2021.

En 2022, retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché européen par Biogen après que l'EMA ait jugé insuffisantes les données fournies par le laboratoire. Il retire également sa demande de mise sur le marché canadien qui refuse également sa commercialisation mais accepte de continuer à conduire des essais cliniques.

Suite à une enquête, la FDA a imposé à Biogen de mener un nouvel essai clinique sous peine de perdre son autorisation de commercialisation.

En 2024, suite aux meilleurs résultats du Leqembi que nous verrons par la suite, Biogen exprime son intention de mettre fin à la commercialisation de l'Aduhelm et de stopper les essais cliniques en cours afin d'investir les ressources financières de l'aducanumab pour le Leqembi.

2. Administration

L'aducanumab est administré par voie intraveineuse une fois par mois avec une augmentation de doses progressives.

Afin d'être éligible au traitement, les patients doivent d'abord passer un examen d'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) pour mettre en évidence les dépôts amyloïdes. Par la suite des IRM de contrôle après chaque cycle de traitement doivent être réalisées notamment pour surveiller l'apparition d'effets secondaires.

3. Effets secondaires

Les principaux effets secondaires sont des anomalies d'imagerie liées aux dépôts amyloïdes de type œdèmes et microsaignements cérébraux. Ces saignements ont eu lieu chez 35% des patients. On observe également des sidérites superficielles (accumulation toxique de protéines), un gonflement de la peau, de l'urticaire, des maux de tête, des épisodes de confusion, de délires, de désorientation, de chutes, d'étourdissements et de vertiges, une altération de l'état mental, des troubles visuels, de la nausée et des diarrhées.

4. Coût du traitement

Lors de son lancement sur le marché américain en juin 2021, le médicament coûtait environ 4 312 \$ US par dose, ou environ 56 000 \$ US par an (environ 47 000 euros par an). (95,96)

C. Le lécanemab - Leqembi

La molécule lecanemab, ou Leqembi de son nom de princeps, a été développée par le laboratoire Eisai en partenariat avec Biogen.

Le lecanemab a obtenu sa mise sur le marché américain par la Food and Drug Administration (FDA) le 6 janvier 2023 en autorisation anticipée.

En effet, en septembre 2022 le lecanemab a été présenté avec des résultats hautement significatifs, avec une réduction de 27% du déclin cognitif chez des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer à un stade léger.

1. Qu'est-ce que le lecanemab ?

Le lecanemab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine amyloïde β ($A\beta$), c'est une IgG1 (immunoglobuline gamma 1). Il a donc pour objectif de réduire le nombre des plaques amyloïdes présentes dans le cerveau ainsi que leur accumulation. Il permet aussi un soutien de la fonction neuronale en éliminant les protofibrilles pouvant même sans plaque amyloïde continuer à créer des lésions neuronales.

Cependant, et contrairement à l'aducanumab qui a présenté des résultats controversés, le lecanemab a bénéficié d'une étude de phase 3 dont les résultats positifs ont été présentés. Avec un bénéfice clinique avéré traduit par une réduction estimée à 27% du déclin cognitif chez des personnes touchées par une maladie d'Alzheimer à un stade léger par rapport à un placebo sur 18 mois. Cette réduction du déclin cognitif entraîne une amélioration des conditions de vie des personnes atteintes et des aidants. (97)

Figure 1: Reduction in Brain Amyloid Beta Plaque (Adjusted Mean Change from Baseline in Amyloid Beta PET Composite, SUVR and Centiloids) in Study 1

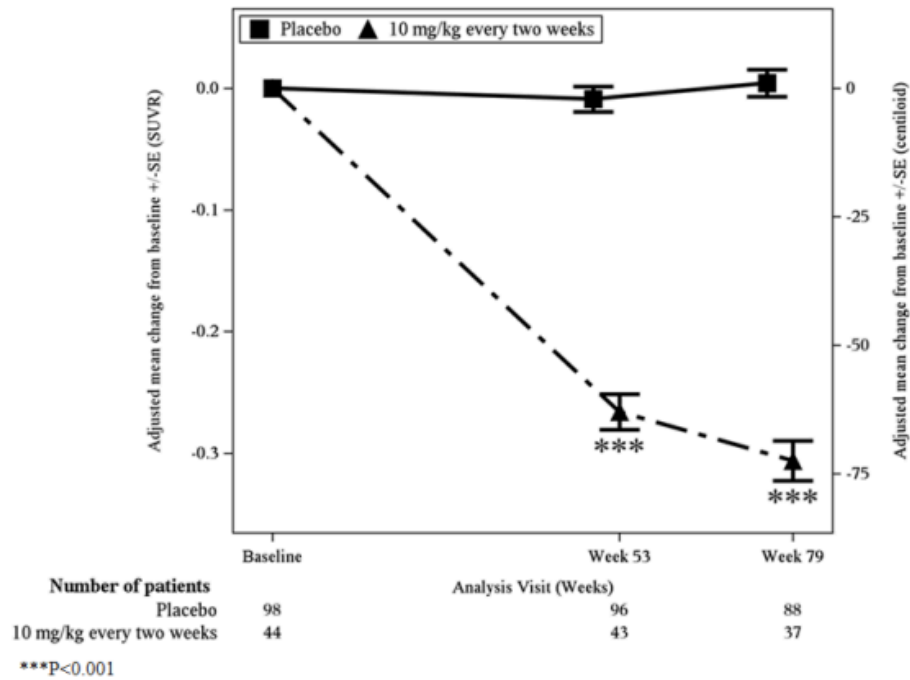


Figure n°25: Réduction de la plaque amyloïde dans le cerveau : comparaison entre un placebo et le Leqembi, de Eisai (98)

L'étude numéro 1 du Leqembi a permis d'observer une diminution significative des plaques amyloïdes entre le groupe à l'essai et le groupe placebo, visible sur le schéma n°25.

Dans l'étude numéro 2 cette diminution de plaques amyloïdes est corrélée à une amélioration de la qualité de vie des patients mais également des aidants, également illustré par le schéma n°26. (98)

Figure 2: Adjusted Mean Change from Baseline in CDR-SB in Study 2

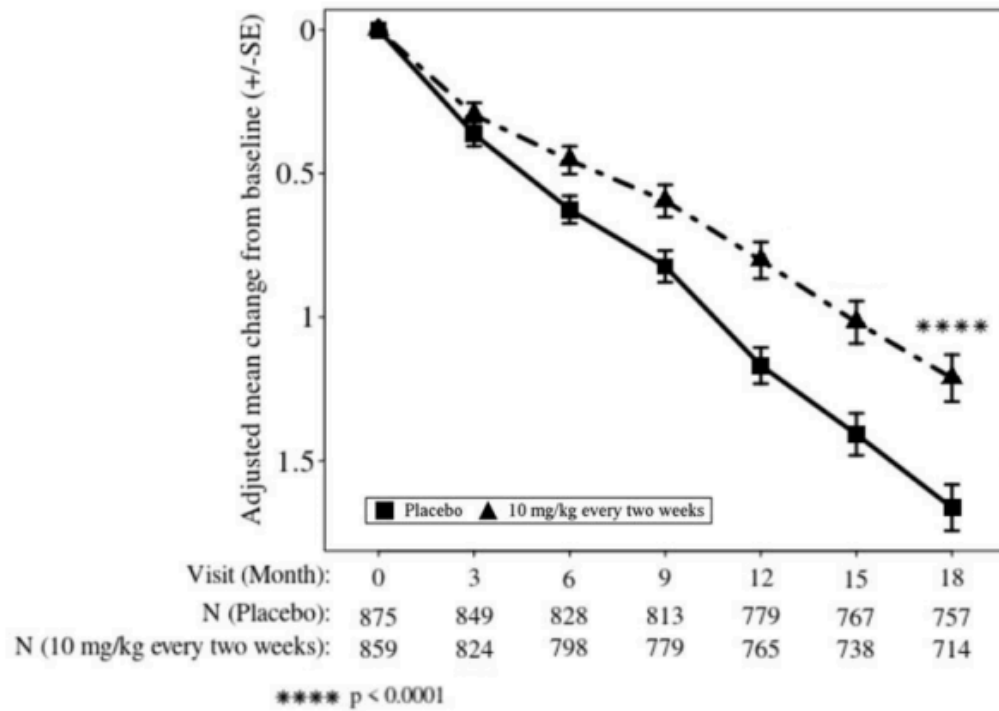


Figure n°26 : Déclin cognitif : comparaison entre un groupe placebo et un groupe traité par Leqembi, de Eisai (98)

Ce traitement est disponible, aux Etats Unis, pour les personnes atteintes d'un trouble cognitif léger ou d'une maladie d'Alzheimer à un stade léger, correspondant aux stades des patients ayant participé à l'étude. Depuis fin 2023 le traitement est également disponible au Japon et depuis janvier 2024 en Chine. (99–103)(104–108,108–110)

2. Coût du traitement

Le Leqembi a un coût de 26.500 dollars par an aux Etats Unis. Le laboratoire a pour objectif de diminuer ce prix dans les années futures en diminuant le nombre de doses nécessaires aux effets bénéfiques du traitement mais cela nécessite plus de données scientifiques.

3. Protocole de prescription et d'administration du Leqembi

Tout d'abord le Leqembi ne peut être prescrit que pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger et après confirmation de la présence de plaques bêta amyloïdes.

La dose préconisée par le laboratoire en intra-veineux est de 10mg/kg de poids corporel, dilué dans 250 mL de chlorure de sodium à 0.9% et à injecter sur une durée de 1h. La perfusion doit être réalisée une fois toutes les deux semaines.

Le Leqembi existe sous deux conditionnements : 500mg/5mL ou 200mg/2mL.

Une fois dilué, le Leqembi doit être administré de suite ou conservé maximum 4h à une température allant de 4°C minimum à 30°C maximum. Il ne doit pas être congelé ni agité. (97)

4. Les ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities en anglais)

Le Leqembi peut provoquer des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde appelées "ARIA". Les ARIA peuvent être de type hémorragiques ou oedémateux. Cela peut être asymptomatiques ou entraîner des symptômes tels que des maux de tête, confusion, étourdissements, changements de vision, nausées, aphasie, faiblesse ou convulsions. Les ARIA peuvent donc être dangereuses et handicapantes. L'utilisation concomitante de traitement anticoagulant ou thrombolytique augmentent ce risque. Les patients doivent être renseignés sur ce risque afin de contacter leur médecin en cas d'apparition de ces symptômes. Les ARIA doivent être confirmées par IRM.

La surveillance d'éventuelles ARIA doit être renforcée pendant les 14 premières semaines de traitement qui sont les plus à risque.

Chez les patients homozygotes ApoE4 le risque est accru ainsi il est fortement recommandé de connaître le statut ApoE4 avant l'initiation du traitement afin d'avoir une vigilance accrue des ARIA. (102)

5. Autres effets secondaires

Des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité à la substance ont également été observés. Dans ces rares cas, il convient de ne plus administrer le produit.

Les autres principaux effets secondaires sont des réactions liées à la perfusion. Ainsi on peut observer des symptômes pseudo-grippaux, des nausées

vomissements, des changements de tension artérielle. La majorité de ces effets surviennent dès la première injection. (102)

6. Le devenir du lecanemab

a) Commercialisation du lecanemab

Après sa mise sur le marché américain le lecanemab a eu les résultats attendus au cours des derniers mois. Il est ainsi commercialisé au Japon depuis décembre 2023 et en Chine depuis janvier 2024.

Le laboratoire Eisai a d'ailleurs remporté le script award 2023 des "Best New Drug and Clinical Advance Of the Year 2023" et a été nommé dans le Time's dans la catégorie des meilleures inventions 2023 pour son Leqembi.

En janvier 2024 le médicament est en étude en Europe pour une possible commercialisation courant 2024 ainsi qu'au Canada. Actuellement sept études approfondies et sur du plus long cours sont menées, elles devraient se terminer entre 2025 et 2029. (104–108,108–110)

b) Une future forme sous cutanée ?

Les principaux effets secondaires du Leqembi étant liés à sa forme intraveineuse, le laboratoire tente actuellement d'élaborer une formule sous-cutanée. D'après leur dernier article d'octobre 2023 la forme sous cutanée administrée de façon hebdomadaire entraînerait un meilleur ralentissement du dépôt amyloïde en comparaison à la forme IV injectée de façon bi hebdomadaire. En effet, sur une étude menée pendant 18 mois 76% des patients n'ont montré aucun déclin et 60% ont montré une amélioration clinique. (109)

7. Controverses autour du Leqembi

Après la mise sur le marché du Leqembi par la FDA, Markku Kurkinen, professeur de médecine spécialisé dans les démences, a réalisé une analyse critique de l'essai de phase 3 ayant permis sa mise sur le marché.

En effet d'après lui, on observe que, d'après l'intervalle de confiance mesuré par les auteurs, le lecanemab n'a pas montré de résultats positifs ni chez les femmes ni chez les porteurs homozygotes de l'ApoE4. Pour rappel, les porteurs d'ApoE4 homozygotes sont les plus à risque de développer la maladie d'Alzheimer, pour M. Kurkinen la FDA n'aurait donc pas dû approuver ce médicament. (111,112)

De plus, un article paru dans le Lancet en décembre 2022 analyse les résultats obtenus par le laboratoire différemment. En effet d'après leur interprétation le déclin cognitif est bien diminué de 27% par rapport au placebo mais cela correspond à une différence absolue de 0,45 point. Ils analysent ce chiffre de la façon suivante "Cependant, une différence de 0,45 point sur l'échelle CDR-SB (Clinical Dementia Rating scale–Sum of Boxes, échelle de mesure faisant consensus dans les essais cliniques menés sur l'Alzheimer précoce : plus le score est faible, moins le sujet a de troubles cognitifs), une échelle de 18 points, pourrait ne pas être cliniquement significative. Une étude de 2019 a suggéré que la différence minimale cliniquement importante pour l'échelle CDR-SB était de 0,98 pour les personnes atteintes de troubles cognitifs légers et d'étiologie présumée de la maladie d'Alzheimer, et de 1,63 pour celles atteintes d'une maladie d'Alzheimer légère." Les effets sur l'amélioration cognitive du Leqembi seraient donc réels mais ne se ressentiraient pas pour les patients. (113)

D. Donanemab

Le donanemab est, tout comme le lecanemab et l'aducanumab, un anticorps anti amyloïde.

Ce médicament est développé par l'entreprise pharmaceutique Elli Lilly.

Plusieurs essais cliniques ont été lancés par la société afin de vérifier son efficacité. L'administration du donanemab est réalisée jusqu'à l'obtention d'une baisse significative des dépôts amyloïdes dans le cerveau.

Les résultats préliminaires de l'étude indiquent que l'élimination des dépôts amyloïdes est observée après 18 mois dans 72% des cas. A ce stade, le médicament réduit de 40% le déclin des capacités à réaliser des activités du quotidien et de 39% le risque de progression de la pathologie. De plus, 47% des participants recevant le donanemab ont un score de sévérité de la maladie stable après un an de traitement. Cependant on observe des effets indésirables au niveau de certaines zones du cerveau à type de gonflements et de microhémorragies donc des ARIA. Néanmoins dans l'étude comparative donanemab versus aducanumab ceux-ci ne sont pas plus élevés que pour l'aducanumab. (114)

1. Etude de phase 3

L'étude clinique de phase 3 du donanemab TRAILBLAZER-ALZ 2 avait pour but de tester l'efficacité du donanemab mais également de mieux observer ces effets secondaires en comparaison à un groupe placebo. Les résultats de cette étude ont été publiés en août 2023.

Parmi les participants présentant une maladie d'Alzheimer symptomatique précoce et une pathologie amyloïde et Tau, le donanemab a significativement ralenti la progression clinique à 76 semaines.

Pour ce qui est des effets indésirables : 24% des patients ont présenté des ARIA et 8.7% des patients ont eu des effets indésirables liés à la perfusion. Trois décès ont eu lieu dans le groupe donanemab contre un dans le groupe placebo. Ces trois décès seraient dus à des ARIA. (115)

Comme le confirme le schéma n°27 on observe bien une diminution du nombre de plaques amyloïdes chez les patients traités par le donanemab versus le placebo.

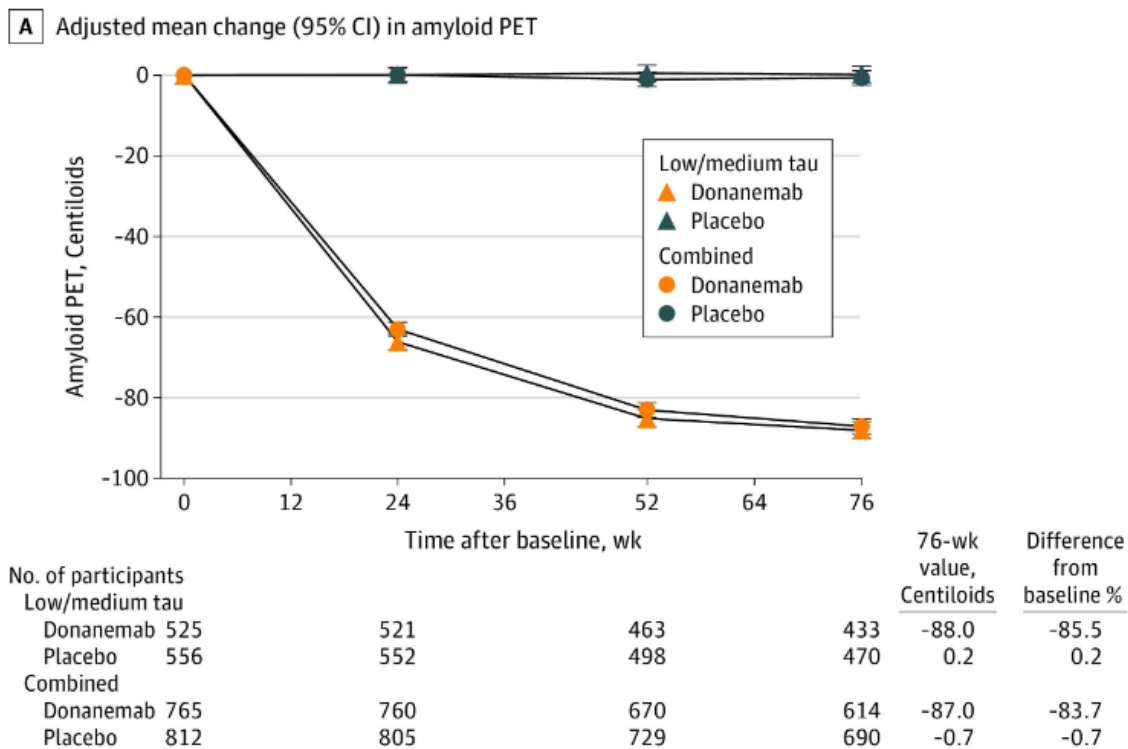


Figure n°27 : Comparaison de la quantité de plaques amyloïdes entre un groupe traité par le donanemab et un groupe placebo, de R. Sims et Al. (115)

F CDR-G score in combined population

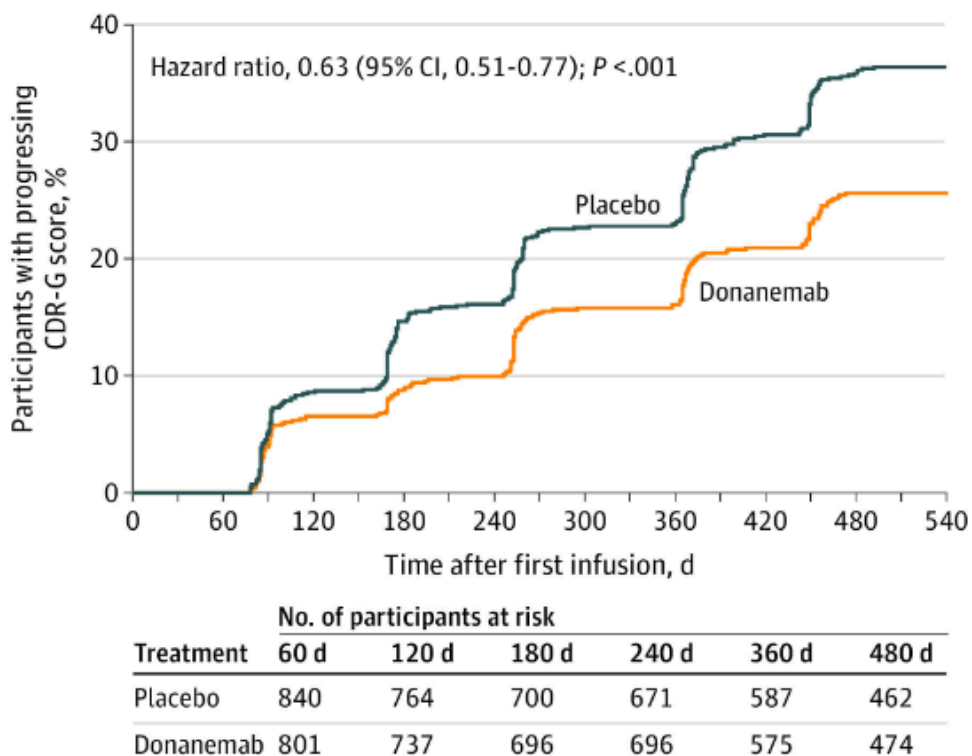


Figure n°28 : Schéma comparant le déclin cognitif chez des patients traités par le donanemab versus placebo, de R. Sims et al. (115)

Ce second schéma n°28 issu de l'étude de phase 3 met lui aussi en évidence un retard du déclin cognitif chez les patients traités, la diminution des plaques amyloïdes est donc corrélée au ralentissement de la perte de cognition.

2. Une mise sur le marché

Lors de l'analyse des résultats de l'essai clinique de phase 2, la FDA avait refusé la demande d'autorisation accélérée de mise sur le marché américain du fait du manque de données en lien avec la sécurité du médicament et du faible nombre de participants à l'étude.

Depuis, en juillet 2023, l'étude de phase 3 a été réalisée et les résultats publiés par Elli Lilly. La FDA devait se décider début 2024 pour une mise sur le marché ou non. Le 10 juin 2024 la FDA a voté l'approbation du donanemab qui a officiellement commencé sa commercialisation sur le marché américain le 2 juillet 2024 sous le nom de princeps de KISUNLA.

Il est donc le 3ème traitement anti-amyloïde autorisé sur le sol américain, après l'aducanumab (Aduhelm) et le lecanemab (Leqembi). (116,117)

3. Protocole d'administration

Le Kinsunla est administré en injection intraveineuse de 350mg durant 30 minutes toutes les 4 semaines, l'objectif étant de réaliser le traitement sur 18 mois. (116)

4. Coût du traitement

Le coût du traitement dépend de la durée du traitement, le laboratoire a récemment publié le tableau ci-dessous pour récapituler le coût du traitement :

Durée du traitement	6 mois	12 mois	18 mois
Infusions de 30 minutes	6	13	19
Coût d'une cure thérapeutique	12 522 \$	32 000 \$	48 696 \$

Remarque : Le prix de chaque flacon de Kinsunla est de 695,65 \$. (116)

Les anticorps monoclonaux sont en conclusion des thérapies très récentes et prometteuses. Néanmoins, ces traitements ralentissent uniquement le déclin cognitif et ne permettent pas de traiter la maladie. De plus, ces traitements sont très chers. Suite à cela, même si ces traitements sont autorisés en Europe il n'est pas certain que la sécurité sociale française les fasse bénéficier d'un remboursement.

IV. Les traitements en essais cliniques

Dans cette partie nous allons maintenant traiter des médicaments testés en essais cliniques ces dernières années.

A. Les inhibiteurs de la BACE1

1. Qu'est-ce que la BACE1

Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) : Il s'agit d'une enzyme impliquée dans la production de bêta-amyloïde, une protéine à l'origine de la formation des plaques amyloïdes. La BACE1 est impliquée dans le clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) pour produire des fragments de bêta-amyloïde.

Dans le processus normal, comme nous pouvons l'observer sur le schéma ci-dessous N°29, l'APP subit d'abord un clivage par la bêta-sécrétase (BACE1), ce qui génère un fragment soluble appelé sAPP β et un fragment de membrane C99. Ensuite, le fragment de membrane C99 est clivé par la gamma-sécrétase pour produire le peptide bêta-amyloïde, notamment le bêta-amyloïde 40 et le bêta-amyloïde 42 à l'origine des plaques amyloïdes. Les médicaments visant à inhiber cette enzyme sont donc étudiés comme traitements potentiels de la maladie d'Alzheimer. (118)

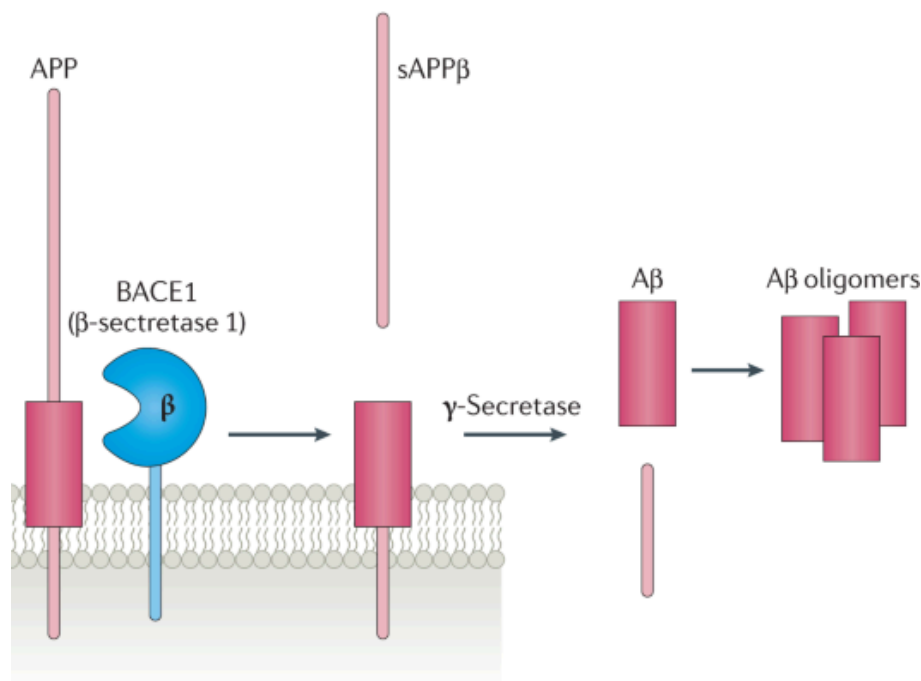


Figure n°29 : Rôle de BACE1 dans la formation des plaques amyloïdes, de McDade et al. (118)

Dans la maladie d'Alzheimer, on observe une augmentation d'activité de la BACE 1 entraînant une production accrue de plaques bêta amyloïdes.

Jusqu'à présent tous les inhibiteurs de BACE1 développés ont une administration orale ce qui est intéressant pour les personnes traitées. (119,120)

2. Molécules à l'essai

a. Verubecestat

Le verubecestat est un inhibiteur de la BACE développé par Merck (MSD) en 2016. Des études cliniques de phase 3 ont été réalisées pour évaluer son efficacité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cependant, les essais ont été interrompus en raison de l'absence d'efficacité démontrée et de préoccupations concernant les effets secondaires. (121)

b. Lanabecestat :

Le lanabecestat est un autre inhibiteur de la BACE développé par AstraZeneca. Des essais cliniques de phase 3 ont également été réalisés pour évaluer son efficacité dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cependant, comme pour le verubecestat, les essais ont été interrompus pour des raisons de futilité. (122)

c. Elenbecestat :

L'elenbecestat est un autre inhibiteur de la BACE développé par Eisai et Biogen. Des essais cliniques de phase 3 ont été réalisés pour évaluer son efficacité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer précoce. Ces essais ont également été écourtés. (123)

Ces molécules sont quelques exemples parmi d'autres de molécules inhibitrices de la BACE qui ont été développées et testées dans des essais cliniques. Malheureusement, jusqu'à présent, aucun médicament ciblant la BACE n'a démontré d'efficacité significative dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, et plusieurs essais ont été interrompus pour futilité.

En effet, durant ces traitements une diminution de la production des dépôts amyloïdes a bien été observée mais aucune amélioration cognitive ni ralentissement de la progression de la maladie n'ont été observés. La recherche dans ce domaine se poursuit pour trouver des traitements plus efficaces pour la maladie d'Alzheimer. (123)

3. Principaux effets secondaires observés

A ce jour, dix-sept molécules inhibitrices de BACE1 ont été testées mais ont toutes été interrompues pour des problèmes de sécurité ou pour des raisons de futilité. Bien que pour l'instant aucune de ces molécules n'ait été approuvée, les différentes études ont permis d'isoler plusieurs effets secondaires. Le plus courant et préoccupant concerne les troubles cognitifs et neurologiques. Il s'agit de l'effet indésirable le plus inattendu puisqu'il va à l'encontre des résultats visés. En effet, dans plusieurs études concernant les différentes molécules, une augmentation des troubles cognitifs chez les patients traités par des inhibiteurs de la BACE a été mise en évidence, y compris des problèmes de mémoire, de concentration et d'attention et enfin une atrophie cérébrale. (112)

B. Immunothérapie ABvac40

ABvac40 est une immunothérapie expérimentale, sous forme de vaccin, développée par la société coréenne, ABL Bio Inc., pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cette immunothérapie vise à stimuler la réponse immunitaire de l'organisme contre les agrégats de protéines bêta-amyloïdes, qui sont une caractéristique clé de la maladie d'Alzheimer.

L'ABvac40 utilise une approche basée sur la vaccination pour induire la production d'anticorps dirigés contre les peptides bêta-amyloïdes. L'objectif est de cibler et de réduire l'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau, ce qui pourrait potentiellement ralentir ou arrêter la progression de la maladie d'Alzheimer.

Cette immunothérapie est actuellement en phase de développement clinique chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade léger. Ainsi en octobre 2023, la société Grifols a annoncé des résultats positifs des essais de phase 2. Le vaccin ne susciterait aucun effet secondaire notable et entraînerait une bonne réaction immunitaire avec la production d'anticorps anti ABvac40. Cette étude, bien que n'étant pas initialement portée sur l'efficacité mais sur l'innocuité, a mis en évidence un ralentissement du déclin cognitif de 38% chez les patients ayant reçu le vaccin en comparaison au groupe placebo. A la suite de ces résultats encourageants des études de phase 3 devraient suivre. Notons malgré tout qu'à l'heure actuelle seules les données fournies par le laboratoire sont disponibles. (124, 125)

C. Anti protéines Tau

1. La protéine Tau

Pour rappel, la protéine Tau est normalement présente dans les neurones et joue un rôle dans la stabilisation des microtubules. Cependant, dans les maladies neurodégénératives, la protéine Tau subit des modifications post-traductionnelles qui la rendent anormale. Ces formes anormales peuvent s'agréger pour former des structures pathologiques, telles que les enchevêtrements neurofibrillaires, qui contribuent à la mort neuronale et à la progression des maladies neurodégénératives.

2. Les anticorps anti-protéine Tau

Les anticorps anti-protéine Tau sont des agents thérapeutiques expérimentaux développés pour cibler et réduire les agrégats pathologiques de la protéine Tau dans le cerveau.

Plusieurs anticorps anti-Tau sont actuellement en développement et en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Certains de ces anticorps comprennent le gosuranemab, le semorinemab, et d'autres encore. Les essais cliniques de ces molécules ont dû être arrêtés par manque d'efficacité mais leur innocuité a été prouvée. (126–128)

D. Gamma sécrétase

1. Rôle de la gamma sécrétase dans la maladie d'Alzheimer

La gamma-sécrétase est une enzyme impliquée dans le clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Comme vu précédemment elle agit après la BACE1 pour former les peptides bêta-amyloïde 40 et bêta-amyloïde 42.

Le bêta-amyloïde 42, en particulier, a une propension à s'agréger et à former des agrégats qui constituent les plaques amyloïdes trouvées dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

En conséquence, la gamma-sécrétase est devenue une cible importante dans la recherche de médicaments pour la maladie d'Alzheimer.

Cependant, l'inhibition de la gamma-sécrétase peut également affecter le clivage d'autres protéines impliquées dans des processus cellulaires normaux, ce qui peut entraîner des effets secondaires indésirables. À ce jour, aucun médicament ciblant spécifiquement la gamma-sécrétase n'a été approuvé pour le traitement de la

maladie d'Alzheimer, bien que les recherches dans ce domaine se poursuivent.
(129)

2. Inhibiteurs de la gamma sécrétase

a. Semagacestat :

C'était l'un des inhibiteurs de la gamma-sécrétase les plus étudiés. Cependant, les essais cliniques du semagacestat ont été interrompus en raison de problèmes de sécurité et de tolérabilité, y compris des effets secondaires cognitifs indésirables. Ces effets indésirables cognitifs sont de type :

- Dégradation cognitive : des études cliniques ont montré que l'utilisation de semagacestat peut entraîner une aggravation des fonctions cognitives chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cela comprenait une détérioration de la mémoire, de l'attention, de la fonction exécutive et d'autres fonctions cognitives.
- Altération de la pensée et du jugement : certains patients sous semagacestat ont signalé des changements dans leur capacité à penser de manière claire et à prendre des décisions, ce qui peut avoir un impact significatif sur leur qualité de vie et leur fonctionnement quotidien.
- Désorientation et confusion : des cas de désorientation et de confusion ont été observés chez certains patients traités par semagacestat. Ces symptômes peuvent rendre difficile pour les patients de s'orienter dans leur environnement.
- Des risques accrus de cancers de la peau ont été démontrés.
(130,131)

b. Avagacestat :

L'avagacestat est un autre inhibiteur de la gamma-sécrétase qui a été étudié dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cependant, les essais cliniques ont été interrompus en raison d'effets secondaires indésirables et de l'absence d'efficacité clinique significative. Ces effets indésirables étaient également en grande partie cognitifs et des troubles du système digestif. Il a également été observé le développement de cancer de la peau non-mélanocytaire.

L'augmentation de cancers de la peau a donc été observée pour le semagacestat et l'avagacestat sans qu'aucun lien de causalité n'ait été aujourd'hui démontré.
(131–133)

c. LY2886721

LY2886721 est un inhibiteur de la gamma-sécrétase qui a montré des résultats prometteurs dans les études précliniques. Cependant, les essais cliniques ont été interrompus en raison de problèmes de toxicité hépatique majeurs. On observait également des troubles cognitifs dus à la molécule.

Les troubles cognitifs ont donc été catégorisés comme des effets secondaires de classe. (134)

3. Rôle dans la voie NOTCH

a. La voie NOTCH

Les voies Notch sont un ensemble de voies de signalisation cellulaires qui jouent un rôle crucial dans le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire, la prolifération cellulaire, et d'autres processus physiologiques chez l'homme.

La voie Notch est activée par l'interaction entre les protéines Notch (récepteurs) et leurs ligands sur les cellules adjacentes. Lorsque les ligands se lient aux récepteurs Notch, cela déclenche une cascade de signalisation à l'intérieur de la cellule, conduisant à la libération du domaine intracellulaire du récepteur Notch (NICD), qui se déplace vers le noyau cellulaire. Dans le noyau, le NICD interagit avec des protéines coactivatrices pour activer la transcription de gènes cibles de la voie Notch. Les voies Notch sont impliquées dans la différenciation cellulaire, la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse.

Les dysfonctionnements des voies Notch ont été associés à diverses maladies, notamment le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives. En conséquence, les voies Notch sont devenues des cibles thérapeutiques potentielles pour le développement de médicaments dans plusieurs domaines. (135)

b. L'impact des inhibiteurs des gamma sécrétase sur la voie NOTCH

Les inhibiteurs de la gamma-sécrétase bloquent donc la libération du NICD, interrompant ainsi la cascade de signalisation de la voie Notch. C'est l'interruption de cette cascade qui est à l'origine des effets indésirables des inhibiteurs des gamma sécrétases.

4. Modulateurs de la gamma sécrétase

Suite à l'échec du développement des inhibiteurs de la gamma sécrétase, des modulateurs de cette même enzyme ont été développés.

Les modulateurs de la gamma-sécrétase sont des composés chimiques qui agissent sur l'activité de la gamma-sécrétase en modifiant sa fonction de manière à réduire la production de peptides bêta-amyloïdes tout en préservant le clivage d'autres substrats cellulaires importants. L'objectif des modulateurs est d'influencer sélectivement la production de différents peptides et par conséquent d'éviter ou diminuer les effets indésirables.

Les modulateurs de la gamma-sécrétase peuvent agir de différentes manières, soit par :

- Sélectivité de substrat
- Modulation allostérique (cela signifie qu'une autre molécule peut venir se fixer pour réguler la fixation de la première)
- Sélectivité des isoformes de la gamma-sécrétase

La recherche sur des modulateurs de la gamma sécrétase (des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le rofecoxib, le tarenflurbil ou le naproxène) a mis en évidence que ces substances étaient capables de réduire les niveaux d'A β 42 et de produire des peptides plus courts non amyloïdogènes. Cependant, ils n'ont pas montré d'efficacité sur le ralentissement du déclin cognitif lors des études cliniques, ce qui pourrait s'expliquer par leur très faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. (129,136)

E. Le masitinib

Le masitinib est un médicament dont l'étude de phase 3 a commencé en janvier 2024 et devrait se poursuivre jusqu'en 2026.

Le masitinib se distingue des autres médicaments anti-Alzheimer évoqués dans cet article sur deux points importants : tout d'abord, il ne s'agit pas d'un anticorps anti-amyloïde mais d'un inhibiteur des tyrosine kinase. De plus, il ne cible pas les agrégats toxiques de bêta-amyloïde, mais la microglie et les mastocytes (cellules immunitaires innées présentes dans le système nerveux central), afin de générer un effet neuroprotecteur qui modifie la maladie. Par ailleurs, alors que les anticorps ciblant l'amyloïde interviennent seulement lors de la phase précoce de la maladie, le masitinib est testé plus tard, à un stade de démence légère ou modérée. De plus, il s'agit d'une molécule produite par un laboratoire français AB Science.

Le masitinib est évalué en parallèle d'une administration d'un anticholinestérasique ou de la mémantine. Pour pouvoir prétendre à l'essai les patients doivent avoir été

traités au minimum six mois avec l'une de ces molécules et la continuer en même temps que le masitinib.

L'étude de phase 2 a démontré qu'à des doses journalières de 4.5 mg/kg le ralentissement du déclin cognitif était statistiquement significatif. L'essai a été mené sur 24 semaines. Cependant à des doses de 6 mg/kg/jour montraient une fréquence accrue d'effets indésirables de type neutropénie et toxicité cutanée. (137)

Durant l'étude de phase 3, le masitinib va être administré par voie orale deux fois par jour : au début à des doses de 3 mg/kg/jour puis au bout de 4 semaines à des doses de 4.5mg/kg/jour et sera comparé à un groupe placebo.

Néanmoins comme tous les autres traitements jusqu'à présent son objectif est de ralentir le déclin cognitif et non pas de stopper la maladie.(138,139)

V. L'étiologie de la maladie d'Alzheimer toujours questionnée

L'hypothèse de la cascade amyloïde établit que le processus neurodégénératif dans la maladie d'Alzheimer est dû à la formation et à l'agrégation de dépôts de peptides amyloïdes, qui ont des effets néfastes sur le fonctionnement des neurones et la plasticité synaptique entraînant des troubles de l'apprentissage et de la mémoire. (85)

L'hypothèse amyloïde a été formulée en 1992. Depuis, plusieurs traitements ciblant cette voie sont entrés en essais cliniques mais les anticorps monoclonaux sont les premiers à être commercialisés comme nous avons pu le voir plus haut.

A. Echec des traitements ciblant les plaques amyloïdes

Après plus de trente ans de recherche, la plupart des médicaments ciblant la cascade amyloïde étudiés n'ont pas apporté les bénéfices escomptés. Y compris les anticorps anti-amyloïdes, aujourd'hui commercialisés dans plusieurs pays, dont les bénéfices sur le déclin cognitif restent limités. La question de la pertinence de l'hypothèse amyloïde se pose donc.

En effet, le traitement par l'aducanumab est associé à une réduction du déclin cognitif de 22%. Ce résultat est peu significatif compte tenu de la nette et importante diminution de la charge amyloïde consistant en une quasi-normalisation de cette dernière.

Ces observations suggèrent que plus de 50 % de la progression clinique est indépendante du dépôt d'A β , et ouvre la voie à des explications alternatives et à la compréhension du rôle de thérapies non anti-A β . (85,140)

Cependant il faut également souligner que l'efficacité de thérapies ciblant la maladie d'Alzheimer est compliquée à évaluer. En effet, il est difficile d'évaluer un ralentissement du déclin cognitif malgré tous les outils mis à disposition. De plus, la majorité de ces traitements sont à l'essai sur des personnes atteintes d'Alzheimer précoce qui n'est pas toujours évident à diagnostiquer.

Il est en effet possible que ces traitements soient administrés trop tard dans l'évolution de la pathologie. Néanmoins il est difficile de détecter plus tôt cette pathologie, cela supposerait des prélèvements et une étude du LCR mais cela ne peut pas être réalisé sur toute la population.

De nouvelles pistes quant à l'étiologie et au processus de la maladie d'Alzheimer sont donc étudiées.

B. Dysfonctions mitochondriales dans la MA

1. Rôle des mitochondries dans la maladie d'Alzheimer :

Les mitochondries sont des organites cellulaires responsables de la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Pour ce faire, elles utilisent l'oxygène pour transformer les nutriments en ATP, cela s'appelle le catabolisme oxydatif.

Le métabolisme mitochondrial s'avère notamment crucial pour assurer la transmission synaptique et la libération des neurotransmetteurs entre les neurones, le maintien des potentiels membranaires et la propagation des influx nerveux

Elles produisent d'importantes quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ROS = sont des espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés) qui jouent un rôle dans la signalisation cellulaire tout en ayant la capacité d'endommager les structures cellulaires si elles sont produites en trop grande quantité. Elles sont aussi impliquées dans l'homéostasie calcique et la mort cellulaire par apoptose.

Pour remplir ces diverses fonctions, les mitochondries interagissent de manière dynamique entre elles et avec d'autres organites cellulaires pour coordonner la réponse mitochondriale au stress dans des conditions physiologiques et pathologiques.

Des études ont montré que les dysfonctionnements mitochondriaux sont impliqués et précèdent l'apparition clinique de la maladie d'Alzheimer. Ces dysfonctionnements incluent une diminution de la production d'ATP, des altérations de la dynamique mitochondriale et une augmentation du stress oxydatif. (141–143)

2. Mécanismes sous-jacents au dysfonctionnement mitochondrial :

Au cours des dernières années, des efforts remarquables ont été réalisés pour étudier l'impact sur la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer de diverses formes de dysfonctionnement mitochondrial, telles que la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la dyshoméostasie du Ca^{2+} mitochondrial, la perte d'ATP et les défauts de la dynamique et du transport mitochondriaux, et de la mitophagie.

a. Production de ROS

Pour ce qui est des espèces réactives de l'oxygène (ROS), il s'agit de sous-produits inévitables lors du transport des électrons de la respiration aérobie dans les mitochondries, de fait, celles-ci contribuent à environ 90 % des ROS cellulaires. Les ROS, notamment quand elles sont en excès, sont à la base du stress oxydatif qui entraîne des dommages importants. Bien que les ROS soient majoritairement produites par les mitochondries, celles-ci sont également sensibles et sont endommagées par les ROS. Les mitochondries endommagées sont des productrices d'ATP moins efficaces et des productrices plus efficaces de ROS. Par conséquent, une augmentation du stress oxydatif pourrait être à la fois la cause et la conséquence d'un dysfonctionnement mitochondrial. Ce dysfonctionnement est caractérisé par une production réduite d'ATP et une production accrue de ROS, et serait lié à l'augmentation du stress oxydatif observé dans le cerveau des patients atteints de MA.

Un grand nombre de preuves ont observé des dommages oxydatifs dans les cerveaux de patients atteints de MA. (141)

b. Fission mitochondriale

Plusieurs études se sont également penchées sur la fission mitochondriale et ont démontré que la fragmentation mitochondriale pourrait initier une cascade dégénérative aboutissant à une neurodégénérescence qui reproduit de nombreuses caractéristiques pathologiques au cours de la MA. Ces études ouvrent la voie à la poursuite de la fission mitochondriale anormale en tant que cible thérapeutique potentielle pour la MA.(144)

c. Calcium mitochondrial

On observe également une perturbation du Ca^{2+} mitochondrial dans la maladie d'Alzheimer. Les mitochondries jouent un rôle clé dans l'homéostasie du Ca^{2+} cellulaire, et le Ca^{2+} est un régulateur important des processus neuronaux vitaux, tels que la sécrétion, la motilité, la régulation métabolique, la plasticité synaptique, la prolifération, l'expression génétique et l'apoptose. L'hypothèse selon laquelle la dysrégulation de l'homéostasie du Ca^{2+} est un facteur critique dans l'accélération de la pathologie de la MA est bien connue. Le Ca^{2+} mitochondrial peut devenir un facteur de mort mitochondriale via l'induction de la transition de perméabilité (PT). La PT est une augmentation de la perméabilité de la membrane mitochondriale interne aux ions et aux solutés qui nécessite une charge matricielle permissive de Ca^{2+} . (145)

3. Perspectives thérapeutiques

Compte tenu du rôle central des mitochondries dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, les mitochondries représentent une cible potentielle pour le développement de nouvelles thérapies. Ainsi, plusieurs molécules intervenant dans le métabolisme des mitochondries sont en essais cliniques pour lutter contre la maladie d'Alzheimer. Néanmoins pour le moment aucune molécule n'a démontré d'amélioration des troubles cognitifs. Il faut noter que développer une molécule agissant sur les mitochondries est complexe car celle-ci doit être capable de rentrer dans la mitochondrie et que le rôle des mitochondries dans la maladie d'Alzheimer n'est pas encore totalement bien compris. Il faut également que cette molécule soit capable de cibler uniquement les mitochondries au niveau des neurones.

Actuellement, les études démontrent que la meilleure façon de pallier au vieillissement mitochondrial et à la production de ROS réside dans une bonne hygiène de vie avec une alimentation équilibrée et une pratique sportive. (145,145–147)

C. La résistance à l'insuline comme cible thérapeutique

1. L'insuline : rappels

L'insuline est une hormone produite par le pancréas, plus précisément par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Son rôle principal est de réguler la glycémie en facilitant l'absorption du glucose par les cellules de l'organisme.

La résistance à l'insuline survient lorsque les cellules deviennent moins sensibles à l'action de l'insuline, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie. Cela peut conduire au développement du diabète de type 2 et être associé à diverses complications métaboliques.

Elle a également des actions multiples dans le cerveau en favorisant non seulement la plasticité et la mémoire mais modulant également la prise alimentaire.

Pour atteindre le cerveau, l'insuline traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) via un transporteur saturable et sélectif dans l'endothélium vasculaire. Cette hypothèse est appuyée par le fait que le rapport LCR/sérum de l'insuline diminue avec la résistance à l'insuline et pendant la MA en raison d'une diminution de l'expression des transporteurs d'insuline au niveau de la BHE, ce qui altère son transport vers le cerveau. Les récepteurs de l'insuline sont exprimés dans les neurones et les cellules gliales, avec différents niveaux d'expression dans différentes régions du cerveau. Leur densité est particulièrement élevée dans l'hypothalamus, l'hippocampe, le cortex cérébral, le cervelet et le bulbe olfactif, qui sont tous des zones essentielles au contrôle métabolique et à la cognition.

De plus, il a été démontré que l'insuline module l'expression et le métabolisme des précurseurs de l'APP dans le cerveau afin de maintenir l'équilibre entre la production et la dégradation de l'A β . Enfin, l'insuline augmente l'expression de l' α -sécrétase, qui intervient dans le clivage de l'APP par la voie non amyloïdogène. (148,149)

2. Corrélation DT2 et MA

Tout comme la démence, le risque de développer un diabète de type 2 (DT2) augmente avec l'âge, et le DT2 augmente également le risque de démence, en particulier de maladie d'Alzheimer (MA). Ces caractéristiques suggèrent que le DT2 peut être associé à la MA.(150)

En effet, une méta-analyse des cas de diabète de type 2 et du risque de développer la maladie d'Alzheimer a montré une augmentation de 56 % du risque de maladie d'Alzheimer chez les patients diabétiques. Ces données suggèrent que le diabète de type 2 induit une plus grande susceptibilité à la maladie d'Alzheimer. Cela a donné naissance à un nouveau terme, le diabète de type 3 (DT3), un trouble neurométabolique. (150)

Cependant, il n'existe pas d'explication claire de la relation entre la maladie d'Alzheimer et le diabète de type 2 (DT2).

Concernant le diabète de type 1, aucun lien n'a été établi avec la maladie d'Alzheimer. (151)

3. Résistance à l'insuline neuronale et MA

Dans la maladie d'Alzheimer, l'altération du métabolisme du glucose et de la signalisation de l'insuline dans le cerveau induit une perte neuronale précoce et une altération de la plasticité synaptique, des années avant la manifestation clinique de la maladie (cela peut être quantifié par des examens d'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP) ainsi que des taux d'insuline faible dans le LCR).

Une étude de 2019 a montré qu'en bloquant les récepteurs à insuline au niveau cérébral chez les souris, celles-ci développent des signes de la maladie d'Alzheimer. Des études suggèrent que la résistance à l'insuline serait suivie d'un développement des plaques amyloïdes qui elles-mêmes amplifierait la résistance à l'insuline.

D'autres études chez l'homme ont comparé des individus atteints de MA avec des témoins du même âge et suggèrent une diminution de l'expression de l'ARNm et de la protéine du récepteur de l'insuline et une diminution de la liaison du récepteur de l'insuline chez les individus atteints de MA.

Plusieurs articles décrivent des preuves d'anomalies de la voie de signalisation de l'insuline dans les tissus cérébraux post-mortem d'individus atteints de MA.

Le concept de résistance cérébrale à l'insuline dans la MA a été décrit pour la première fois il y a plus de 25 ans. En 2005, de la Monte et ses collègues ont remarqué une réduction des niveaux d'expression du récepteur de l'insuline dans le cerveau post-mortem. Ensemble, ces résultats ont été interprétés comme montrant une altération de la signalisation de l'insuline dans la MA, semblable à celle détectée dans le DT2.

Depuis, des études ont démontré que la résistance à l'insuline et à l'IGF-1 dans le cerveau active les cascades pro-apoptotiques, pro-inflammatoires et pro-APP-A β et affecte l'expression et le métabolisme de la protéine tau en favorisant le stress oxydatif, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), le dysfonctionnement mitochondrial et les dommages à l'ADN. Tous ces événements contribuent à la neurodégénérescence. (152,153)

4. Perspectives thérapeutiques

Suite à ces différentes études, plusieurs traitements ont été testés.

a. L'insuline intranasale

L'insuline intranasale a bénéficié de plusieurs études chez des patients atteints de la maladie Alzheimer. Il a été observé chez ces patients une amélioration des troubles cognitifs. Néanmoins ces résultats diffèrent d'une personne à l'autre sans que cela n'ait pour le moment été expliqué. De plus, l'insuline intranasale a également agi sur les biomarqueurs de la MA puisque dans le LCR les chercheurs ont pu observer un inversement du rapport AB40/AB42 avec une production majoritaire d'AB40 qui, pour rappel, est moins propice à l'agrégation et à la formation de plaques bêta-amyloïdes.

Il est important de noter que bien que prometteurs, les effets de l'insuline intranasale n'ont été étudiés que dans des échantillons relativement petits (groupes de moins de 50 patients) pendant 4 mois maximum. De plus, le sexe, le génotype ApoE et le type de formulation de l'insuline semblent modifier considérablement la réponse du patient. Dans cette optique, d'autres études de plus longue durée et portant sur des populations d'échantillons spécifiques sont nécessaires. (154)

b. Le liraglutide

L'insuline ayant des effets bénéfiques sur la mémoire chez les individus avec MA, il est logique de supposer que les médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline pourraient également avoir un effet positif.

À cet égard, les incrétines ont été considérées dans la MA. Au sein de la famille des incrétines, le Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) a été l'un des premiers à être testé. La GLP-1 est une hormone incrétine endogène qui potentialise de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Le GLP-1 et ses récepteurs (GLP-1R) ne sont pas seulement exprimés dans le pancréas et dans l'endothélium vasculaire, ils se trouvent également dans le SNC, en particulier dans l'hypothalamus, l'hippocampe, le cortex cérébral et le bulbe olfactif.

Les actions du liraglutide (VICTOZA), un analogue du peptide-1 de type glucagon (GLP-1) commercialisé pour le traitement du diabète de type 2, ont été étudiées dans des modèles expérimentaux de MA. Le liraglutide agit donc sur le récepteur du GLP-1 en mimant l'hormone naturelle. (155)

Chez les souris, il a été démontré que le liraglutide a empêché la perte des récepteurs et des synapses de l'insuline cérébrale et a inversé les troubles de la mémoire induits par la MA. Le traitement prometteur a donc été testé chez l'homme.

Chez l'homme, six mois de traitement au liraglutide n'ont eu aucun effet sur le dépôt d'A β dans les lobes temporaux et occipitaux par rapport aux patients traités par placebo ; le métabolisme du glucose a diminué chez les patients sous placebo, tandis que les patients traités par le liraglutide ont montré une tendance à l'augmenter ; et la fonction cognitive n'a pas été améliorée. Bien que les données précliniques soient très prometteuses dans le contexte clinique, le liraglutide n'a pas réussi à inverser les signes de la MA. (156)

c. La metformine

La metformine, un médicament sensibilisant à l'insuline utilisé pour traiter la résistance à l'insuline, a été étudié dans le traitement de la MA.

Plusieurs études ont été menées et étaient contradictoires. Néanmoins les plus récentes sur ces deux années s'accordent toutes sur le fait que la metformine ne permet pas de lutter contre la maladie d'Alzheimer et ses symptômes.

Il est important de noter que jusqu'à présent, ces agents sensibilisants à l'insuline n'ont pas été administrés par voie intranasale. Par conséquent, l'efficacité de ces médicaments dépend des effets périphériques et de la capacité à traverser la BHE, ce qui pourrait expliquer les différences par rapport à l'insuline intranasale. (156,156–162)

Malgré ces études, la relation entre l'insuline et la maladie d'Alzheimer n'est à ce jour pas très bien comprise et les recherches se poursuivent pour mieux comprendre la relation entre ces deux pathologies.

D. Les lysosomes : une nouvelle piste

1. Les lysosomes

Un lysosome est un organe cellulaire présent dans les cellules. Il s'agit d'une petite structure sphérique entourée d'une membrane lipidique et contenant des enzymes hydrolytiques (des protéases, des lipases, des nucléases et des glycosidases). Les lysosomes jouent un rôle essentiel dans la digestion cellulaire en dégradant les macromolécules telles que les protéines, les lipides, les polysaccharides et les acides nucléiques en composés plus simples. Ils sont également responsables de l'élimination des déchets cellulaires et de la régulation du métabolisme cellulaire en recyclant les composants cellulaires usagés. En résumé, les lysosomes contribuent au maintien de l'homéostasie cellulaire en assurant le recyclage et la dégradation des matériaux intracellulaires.

Le pH des lysosomes est acide, généralement autour de 4,5 à 5,0, ce qui est optimal pour l'activité des enzymes lysosomales. Cette acidité est maintenue par des pompes à protons présentes dans la membrane lysosomale. (163)

2. Troubles métaboliques liés aux lysosomes

Des études se sont intéressées aux conséquences d'une alcalinisation des lysosomes. Dans cette étude, les chercheurs ont utilisé des souris pour examiner les déficits liés à la maladie d'Alzheimer en se concentrant sur la voie autophagique lysosomale. Ils ont observé des dysfonctionnements précoces de l'autophagie et une accumulation anormale de certaines protéines, telles que l'A β , dans les lysosomes mal acidifiés bien avant la formation de dépôts extracellulaires de β -amyloïde. De plus, ils ont découvert une réponse autophagique particulière dans les neurones les plus touchés, caractérisée par la formation de structures membranaires remplies de vacuoles autophagiques contenant de l'A β /APP- β CTF qui sont des métabolites de la protéine précurseur amyloïde pathogène.

Ces structures, appelées "PANTHOS" (fleurs vénéneuses), sont associées à la formation de plaques séniles dans la MA. Les chercheurs ont conclu que ces neurones PANTHOS sont responsables de la grande majorité des plaques séniles

dans les modèles murins de MA, ce qui suggère une nouvelle séquence d'événements dans la formation de ces plaques.

Les causes de l'alcalinisation peuvent être multiples : dysfonctionnement de la pompe à protons, surcharge du trafic lysosomal, inhibition des enzymes lysosomales, stress oxydatif, maladies lysosomales génétiques. (140,163–166)
Plusieurs chercheurs s'accordent donc à dire que les plaques amyloïdes ne sont que la fumée et le dysfonctionnement des lysosomes pourrait être le feu à l'origine de cette fumée.

Cette théorie est relativement récente et pour le moment aucune étude n'a été réalisée chez l'homme. Elle pourrait cependant être la source de futures thérapies.

3. Les IPP (=inhibiteurs de la pompe à protons)

Comme nous venons de le voir, un défaut d'acidification des lysosomes en faveur d'une alcalinisation pourrait être impliqué dans le processus menant à la maladie d'Alzheimer. Se pose alors naturellement la question de l'action éventuelle des IPP dans ce processus.

a. Les IPP : rappels

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments utilisés pour réduire la sécrétion acide gastrique. Ils sont indiqués dans la prise en charge du reflux gastro-œsophagien et des ulcères gastro-duodénaux.

Ces médicaments empêchent l'entrée de proton au niveau de l'estomac et donc empêchent une augmentation de l'acidité dans l'estomac.

Cependant, ces médicaments présentent un large mésusage. En effet, une enquête de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de 2015 et une étude de l'Assurance Maladie de 2019 montrent un large mésusage de ces traitements, prescrits trop fréquemment dans des situations non justifiées ou trop longtemps. L'Assurance Maladie évalue que ce mésusage concernerait entre 40 et 80 % des patients. Actuellement en France, 16 millions de patients, soit environ un quart des Français, sont traités par inhibiteurs de la pompe à protons.

Les principaux effets indésirables avec les IPP prescrit sur du trop long terme (plusieurs dizaines d'années) sont des défauts d'absorption des minéraux et donc des risques d'ostéoporose et de fractures. (167)

b. Les IPP dans la MA

Des études récentes révèlent que la prise prolongée d'IPP augmente le risque de développer une démence et en particulier une maladie d'Alzheimer. Une première étude du dossier médical de 3000 patients, âgés de plus de 75 ans, a permis de calculer que la prise d'IPP de façon chronique et sur une longue période augmente de 30 à 40 % la probabilité de développer une démence. (168)

De plus, l'analyse d'une banque de données médicales portant sur plus de 73 000 patients suivis entre 2004 et 2011, confirme que ceux qui ont pris régulièrement des IPP ont développé, à âge égal, plus facilement une démence. (169)

Cela résulte de l'alcalinisation des lysosomes qui ne peuvent plus fonctionner correctement. En effet, il se trouve que les IPP franchissent la barrière hématoencéphalique. Une fois dans le cerveau, même à des taux très faibles, les IPP peuvent bloquer les systèmes qui régulent l'acidité des lysosomes. L'acidité des lysosomes est ainsi réduite.

Notons que certaines études se sont montrées contradictoires et n'ont pas pu établir de liens de corrélation entre la consommation d'IPP et la MA.

Cependant, la dernière étude en date publiée par une équipe américaine en 2023 et portant sur plus de 5000 personnes, confirme l'augmentation du risque de démence à la suite d'un traitement régulier avec des IPP pendant au moins 4 ans. (170)

La prise chronique d'IPP, malgré une réputation de médicament bien supporté, constitue ainsi un facteur de risque important pour le développement de démences.

E. Virus de l'herpès et maladie d'Alzheimer

1. Le virus de l'herpès

Le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV1) est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) double brin. C'est un pathogène omniprésent qui affecte 80 à 90 % de la population américaine à l'âge de 60 ans et environ 80% de la population française, avec des anticorps sériques persistants. Il peut causer des lésions vésiculeuses ou ulcéreuses douloureuses.

Il infecte principalement l'épithélium buccal, cornéen, génital et dermique, provoquant des lésions vésiculaires. Il peut provoquer une infection à vie avec des périodes de latence prolongées et une recrudescence épisodique symptomatique. Il se propage facilement entre humains. Lors de la réactivation, le virus peut traverser les ganglions sensoriels où il est en latence pour revenir à l'épithélium et provoquer un herpès labial. Chez environ 25 % des personnes infectées par le HSV1, le virus se réactive et migre vers le cerveau, provoquant une encéphalite herpétique simplex (HSE). L'HSE est la forme la plus répandue d'encéphalite virale sporadique. Il est

important de noter que le génotype ApoE4 est un facteur de risque d'infection par le HSV1. (171)

2. Implication dans la maladie d'Alzheimer

L'étiologie infectieuse possible et l'implication potentielle des virus de l'herpès comme déclencheurs de la formation de dépôts extracellulaires de peptide bêta-amyloïde (A β) et d'agrégats intraneuronaux hyperphosphorylés et mal repliés sont une piste actuellement étudiée.

Plus précisément, l'interférence génétique possible des virus de l'herpès avec le génome de la cellule neuronale hôte ou la stimulation de l'infection à une réponse immunitaire continue avec une inflammation chronique conséquente pourraient constituer les mécanismes sous-jacents au développement de la MA. Les virus de l'herpès pourraient être significativement impliqués dans la pathogenèse de la MA et en particulier, leur capacité à se réactiver dans des conditions particulières telles que l'immunodépression et l'immunosénescence, pourrait expliquer les dommages neurologiques caractéristiques de la MA.

En effet, lors de plusieurs études les chercheurs ont remarqué une colocalisation du virus de l'herpès et plaques bêta amyloïde. Ainsi l'infection de cellules neuronales et gliales cultivées par HSV1 conduit à une augmentation spectaculaire des taux intracellulaires de bêta-amyloïde 40 et 42, tandis que les taux de protéine précurseur de l'amyloïde dans les cellules diminuent. (172)

Les relations entre infection par le virus de l'herpès et maladie d'Alzheimer ont par ailleurs fait l'objet d'une étude publiée en 2020. Elle démontre que, parmi les personnes porteuses de l'allèle ApoE4 (vu précédemment), celles présentant en plus des réactivations fréquentes du virus de l'herpès HSV1 ont trois à quatre fois plus de risque de développer une maladie d'Alzheimer que les personnes possédant l'allèle sans le virus de l'herpès. Cependant aucune différence significative d'incidence de la maladie d'Alzheimer n'a été démontrée entre les personnes ayant les autres allèles associées au virus de l'herpès et celle ayant les autres allèles sans le virus de l'herpès. (173)

De plus, en 2018, une équipe américaine a montré chez la souris que les peptides bêta-amyloïdes étaient capables de « piéger » les virus de l'herpès dans le cerveau. Cela conférait à l'animal une protection contre l'inflammation cérébrale susceptible d'être provoquée par les virus et notamment une protection contre l'encéphalite. Mais, dans un second temps, l'infection accélère aussi le dépôt des peptides et pourrait jouer un rôle dans le développement de la maladie d'Alzheimer. (13)

Le lien entre le virus de l'herpès n'est toujours pas élucidé, même si l'un des mécanismes bien accepté est que l'A β fonctionne comme un peptide antiviral et est induit par l'infection par le HSV-1. Néanmoins, les chercheurs s'accordent sur le fait que ces résultats démontrent clairement que l'infection des neurones par le HSV-1 active plusieurs mécanismes distincts qui peuvent provoquer l'accumulation d'A β et les événements neurotoxiques qui en découlent chez les personnes porteuses de l'allèle ApoE4.

Conclusion

En conclusion, l'amélioration globale des conditions de vie et les progrès de la médecine tendent vers un vieillissement de la population et par conséquent vers une augmentation des personnes atteintes de démences dont la maladie d'Alzheimer. Pourtant, nous avons vu que malgré maintenant presque 30 ans de recherche aucun traitement luttant contre la maladie d'Alzheimer n'a été mis au point. Bien que certains traitements au cours de ces douze derniers mois soient prometteurs, aucun ne guérit la maladie d'Alzheimer. Ainsi, ces traitements permettent seulement de ralentir en partie le déclin cognitif et sont donc uniquement symptomatiques. De même, depuis toutes ces années, l'origine de la maladie d'Alzheimer n'est toujours pas bien comprise et le manque d'efficacité des traitements remet en cause toutes les théories admises sur l'étiologie et le processus de la maladie d'Alzheimer.

Il est également important d'être prudent sur les traitements, actuels ou bientôt commercialisés, ciblant cette pathologie : en effet, il ne faut pas oublier que ces traitements sont administrés à des patients bien souvent polyopathologiques, or cela n'est pas nécessairement pris en compte dans les études. Il faut donc être particulièrement vigilant aux potentielles interactions pharmacologiques et aux effets indésirables qui peuvent être moins bien tolérés et plus graves avec le vieillissement.

Cette thèse traite uniquement des traitements pharmacologiques mais n'oublions pas que des thérapies non pharmacologiques ont également fait leur preuve, à la fois dans la prévention du développement de la maladie d'Alzheimer mais également dans le ralentissement du déclin cognitif. Ainsi, en notre qualité de pharmacien, il nous est facile de rappeler au comptoir qu'il est important de pratiquer une activité physique régulière et d'avoir une alimentation équilibrée, en bref, une bonne hygiène de vie.

De plus, en tant que pharmacien d'officine, au-delà du traitement médicamenteux, nous ne devons pas oublier la place également de l'aidant dans cette pathologie. C'est en effet majoritairement lui que nous verrons au comptoir et avec lui que nous échangerons. Il est important de rappeler que s'occuper d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer est une tâche fastidieuse pouvant mener à l'épuisement de l'aidant. Il est important pour nous pharmacien d'être présent au côté de l'aidant, pour l'écouter, s'enquérir de son état (autant physique que mental), le conseiller également quant aux difficultés qu'il pourrait rencontrer et éventuellement le rediriger vers des assistants sociaux si cela nous semble nécessaire. Pour cela il est important que nous nous formions, en plus de nous former sur les traitements, sur les aides existantes pour pouvoir épauler l'aidant et l'orienter si besoin.

Sur ce point, le déremboursement des traitements en France est d'ailleurs un problème. En effet, suite à ce déremboursement et à l'avis de l'HAS ne recommandant plus ces traitements, les patients se traitent de moins en moins pour leur maladie. Par conséquent, les patients et leurs aidants fréquentent de moins en moins les pharmacies d'officine et sont donc sans qu'ils ne s'en aperçoivent, privés d'une aide et d'une écoute d'un professionnel de santé de proximité dans leur lutte contre la maladie.

Enfin, une dernière question, plus philosophique, se pose. Avec les progrès de la médecine, il ne fait nul doute que nos chercheurs finiront par élaborer un traitement contre la maladie d'Alzheimer. Bien que, pour l'entourage, il paraît effectivement plus confortable de maintenir ses capacités cognitives jusqu'au décès, se pose la question d'un point de vue du patient. On est en droit de se demander s'il est réellement souhaitable de maintenir toutes ses capacités cognitives et d'avoir pleinement conscience par conséquent de notre déclin physique, parfois même jusqu'à la perte totale d'autonomie. On est en droit de se demander s'il est plus confortable de vieillir physiquement avec une forme de démence pour nous protéger de cette réalité ou en maintenant ses pleines capacités cognitives. Pour l'entourage il ne fait aucun doute que la seconde option est préférable mais d'un point de vue du patient, bien que les démences apportent également de la souffrance à la personne, il est justifié de poser cette question.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut Pasteur [Internet]. 2018 [cité 12 août 2024]. Jean-Pierre Changeux, neurobiologiste, nous raconte l'histoire du récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/jean-pierre-changeux-neurobiologiste-nous-raconte-histoire-du-recepteur-nicotinique-acetylcholine>
2. La découverte maladie d'Alzheimer | Vaincre Alzheimer [Internet]. Fondation Vaincre Alzheimer. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/decouverte/>
3. Inserm [Internet]. [cité 12 août 2024]. Maladie d'Alzheimer · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>
4. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/28-29/2016_28-29_1.html
5. Ankri J. Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie Société*. 2009;32 / 128-129(1-2):129-41.
6. Un nouveau sondage actualise les chiffres de la maladie - Fondation Recherche Alzheimer [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/20119/un-nouveau-sondage-actualise-les-chiffres-de-la-maladie/>
7. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
8. Comprendre la maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/maladie-alzheimer/comprendre-maladie-alzheimer>
9. Statista Daily Data [Internet]. 2024 [cité 18 août 2024]. Infographie: Le monde confronté au défi de la démence. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/28282/population-atteinte-de-demence-prevalence-pour-1-000-habitants>
10. Bourgade K, Le Page A, Bocti C, Witkowski JM, Dupuis G, Frost EH, et al. Protective Effect of Amyloid- β Peptides Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in a Neuronal Cell Culture Model. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;50(4):1227-41.
11. Bourgade K, Garneau H, Giroux G, Le Page AY, Bocti C, Dupuis G, et al. β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology*. févr 2015;16(1):85-98.
12. Maladie d'Alzheimer : que se passe-t-il dans le cerveau ? | Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-que-se-passe-t-il-dans-le-cerveau>
13. Bocharova O, Pandit NP, Molesworth K, Fisher A, Mychko O, Makarava N, et al. Alzheimer's disease-associated β -amyloid does not protect against herpes simplex virus 1 infection in the mouse brain. *J Biol Chem*. juill 2021;297(1):100845.
14. Schraen DS. Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et A β 1-42 dans le Liquide Céphalospinal : de nouveaux critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.
15. Bombois S, Schraen S, Sablonniere B, Buée L, Pasquier F. Intérêt du dosage des biomarqueurs du LCR dans les démences dégénératives. *Prat Neurol - FMC*. 1 déc 2011;2(4):256-63.
16. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_alz/i_08_m_alz.html
17. Les plaques amyloïdes — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances>

- nces/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques#section-5
18. Brain p3-Alc β peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid β -peptide - PMC [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10165357/>
 19. Rochin L. Le rôle des bêta-sécrétases dans la formation de fibres amyloïdes au cours de la mélanogénèse.
 20. The AICD fragment of APP initiates a FoxO3a mediated response via FANCD2 - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044743122000665>
 21. Gysemans T. Plateforme de vulgarisation scientifique. [cité 12 août 2024]. ScienceSky - La maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://sciencesky.fr/Sciences/Cerveau/la-maladie-d-alzheimer>
 22. Mirbaha H, Chen D, Morazova OA, Ruff KM, Sharma AM, Liu X, et al. Inert and seed-competent tau monomers suggest structural origins of aggregation. *eLife*. 10 juill 2018;7:e36584.
 23. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 12 août 2024]. Alzheimer : comment les agrégats endogènes de protéine tau échappent à la dégradation. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/alzheimer-comment-agregats-endogenes-protaine-tau-echappent-degradation>
 24. Ozmen L, Collin L. Prévenir la progression de la pathologie Tau par immunothérapie passive. *médecine/sciences*. 1 févr 2015;31(2):132-4.
 25. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes - PubMed [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1759558/>
 26. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 18 juin 1998;393(6686):702-5.
 27. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. mars 1992;42(3 Pt 1):631-9.
 28. Zhou J, Gennatas ED, Kramer JH, Miller BL, Seeley WW. Predicting regional neurodegeneration from the healthy brain functional connectome. *Neuron*. 22 mars 2012;73(6):1216-27.
 29. Découverte de la genèse moléculaire de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.rtflash.fr/decouverte-genese-moleculaire-maladie-d-alzheimer/article>
 30. Alzheimer : Tout savoir sur cette maladie | Doctoranytime Blog [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://blog.doctoranytime.be/alzheimer-tout-savoir-sur-cette-maladie/>
 31. Meisl G, Hidari E, Allinson K, Rittman T, DeVos SL, Sanchez JS, et al. In vivo rate-determining steps of tau seed accumulation in Alzheimer's disease. *Sci Adv*. 29 oct 2021;7(44):eabh1448.
 32. Park I kyung, Qian D, Kiel M, Becker MW, Pihajja M, Weissman IL, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature*. 15 mai 2003;423(6937):302-5.
 33. Park IK, Morrison SJ, Clarke MF. Bmi1, stem cells, and senescence regulation. *J Clin Invest*. 15 janv 2004;113(2):175-9.
 34. Molofsky AV, He S, Bydon M, Morrison SJ, Pardal R. Bmi-1 promotes neural stem cell self-renewal and neural development but not mouse growth and survival by repressing the p16Ink4a and p19Arf senescence pathways. *Genes Dev*. 15 juin 2005;19(12):1432-7.
 35. Vonlanthen S, Heighway J, Altermatt HJ, Gugger M, Kappeler A, Borner MM, et al. The bmi-1 oncoprotein is differentially expressed in non-small cell lung cancer and correlates with INK4A-ARF locus expression. *Br J Cancer*. mai 2001;84(10):1372-6.
 36. Flamier A, El Hajjar J, Adjaye J, Fernandes KJ, Abdouh M, Bernier G. Modeling

- Late-Onset Sporadic Alzheimer's Disease through BMI1 Deficiency. *Cell Rep.* 29 mai 2018;23(9):2653-66.
37. The Bmi-1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16INK4a/p14ARF proteins - PubMed [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14732230/>
 38. Dimri GP, Martinez JL, Jacobs J, Keblusek P, Itahana K, van Lohuizen M, et al. The Bmi-1 Oncogene Induces Telomerase Activity and Immortalizes Human Mammary Epithelial Cells. *Cancer Res.* 15 août 2002;62(16):4736-45.
 39. Neo SY, Leow CK, Vega VB, Long PM, Islam AFM, Lai PBS, et al. Identification of discriminators of hepatoma by gene expression profiling using a minimal dataset approach. *Hepatology* Baltim Md. avr 2004;39(4):944-53.
 40. Hemmati HD, Nakano I, Lazareff JA, Masterman-Smith M, Geschwind DH, Bronner-Fraser M, et al. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 déc 2003;100(25):15178-83.
 41. Fan C, He L, Kapoor A, Gillis A, Rybak AP, Cutz JC, et al. Bmi1 promotes prostate tumorigenesis via inhibiting p16(INK4A) and p14(ARF) expression. *Biochim Biophys Acta.* nov 2008;1782(11):642-8.
 42. Alajez NM, Shi W, Hui ABY, Yue S, Ng R, Lo KW, et al. Targeted depletion of BMI1 sensitizes tumor cells to P53-mediated apoptosis in response to radiation therapy. *Cell Death Differ.* nov 2009;16(11):1469-79.
 43. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 avr 2006;103(15):5644-51.
 44. Schipper HM. Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiol Aging.* 1 mai 2011;32(5):778-90.
 45. Hsiung GYR, Sadovnick AD. Genetics and dementia: risk factors, diagnosis, and management. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* oct 2007;3(4):418-27.
 46. Les facteurs de risque génétiques [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/facteurs-de-risque-alzheimer>
 47. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease | Nature Medicine [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: https://link.springer.com/article/10.1038/s41591-024-02931-w?utm_source=nature&utm_medium=referral&utm_campaign=buyArticle
 48. Benyahya F, Barakat A, Ghailani N, Bennani M. Polymorphisme de l'apolipoprotéine E dans la population du nord du Maroc: fréquence et influence sur les paramètres lipidiques. *Pan Afr Med J.* 31 août 2013;15:157.
 49. Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Maréchal L, Martinaud O, et al. The French Series of Autosomal Dominant Early Onset Alzheimer's Disease Cases: Mutation Spectrum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *J Alzheimers Dis.* 1 janv 2012;30(4):847-56.
 50. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain J Neurol.* avr 2010;133(Pt 4):1143-54.
 51. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med.* févr 2010;4(1):99-112.
 52. Khani M, Gibbons E, Bras J, Guerreiro R. Challenge accepted: uncovering the role of rare genetic variants in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 9 janv 2022;17(1):3.
 53. Genetics of Alzheimer's Disease: A Centennial Review - PMC [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735049/>
 54. Forme héréditaire d'Alzheimer [Internet]. Fondation Vaincre Alzheimer. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/forme-hereditaire/>
 55. Modifiable Risk Factors for Alzheimer Disease and Related Dementias Among Adults Aged ≥45 Years — United States, 2019 - PMC [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9129905/>

56. Alzheimer FV. Niveau socio-éducatif et maladie d'Alzheimer sont-ils liés ? [Internet]. Fondation Vaincre Alzheimer. 2015 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/2015/07/10/niveau-socio-educatif-et-alzheimer/>
57. Gage SB de, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349:g5205.
58. Benzodiazepines in Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects | Inflammopharmacology [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-022-01099-4>
59. Premiers signes et diagnostic de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/premier-s-signes-diagnostic/>
60. mini-mental-state-examinationmmse.pdf [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://meded.temertymedicine.utoronto.ca/sites/default/files/assets/resource/document/mini-mental-state-examinationmmse.pdf>
61. Test de l'horloge (cognition) [Internet]. Neuromedia. 2020 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.neuromedia.ca/le-test-de-lhorloge/>
62. Alzheimer : vers un remboursement des examens diagnostiques ? [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/2022/11/25/remboursement-examens-diagnostiques-alzheimer/>
63. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer - Fondation Recherche Alzheimer [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic/>
64. Alzheimer FV. Phases de la maladie d'Alzheimer - En savoir + avec la Fondation Vaincre Alzheimer [Internet]. Fondation Vaincre Alzheimer. 2015 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/2015/09/11/phases-de-la-maladie/>
65. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. sept 1982;139(9):1136-9.
66. Acétylcholine. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ac%C3%A9tylcholine&oldid=215031165>
67. Nagwa F explicative de la leçon: S|. Fiche explicative de la leçon: Synapses | Nagwa [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/626156452685/>
68. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 12 août 2024]. Neurotransmission - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
69. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease | Signal Transduction and Targeted Therapy [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0063-8>
70. *Médicaments de la maladie d'Alzheimer : les points essentiels [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/stimulants-de-la-cognition-les-points-essentiels>
71. Les causes de la maladie d'Alzheimer - VIDAL [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/causes.html>
72. Scheen AJ. Pharma-clinics. Le médicament du mois. La tacrine (Cognex). *Rev Médicale Liège*. mai 1996;51(5):379-81.
73. Intoxication par les organophosphorés et les carbamates - Blessures; empoisonnement - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:

- <https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/intoxications-empoisonnements/intoxication-par-les-organophosphor%C3%A9s-et-les-carbamates>
74. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer - VIDAL [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/medicaments.html>
 75. Résumé des caractéristiques du produit - DONEPEZIL EG 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67257660&typedoc=R>
 76. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. janv 2022;27(6):1816.
 77. Notice patient - RIVASTIGMINE VIATRIS 3 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60557826&typedoc=N>
 78. Notice patient - GALANTAMINE EG LP 16 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62788187&typedoc=N>
 79. Notice patient - GALANTAMINE SANDOZ LP 8 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=69382374>
 80. Notice patient - REMINYL 4 mg/mL, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=61601453>
 81. Glutamate Receptor Dysregulation and Platelet Glutamate Dynamics in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Insights into Current Medications - PMC [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10669830/>
 82. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, Smith MM, Daniels DL, Strottmann JM, et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(10):1813-24.
 83. Shafiei-Irannejad V, Abbaszadeh S, Janssen PML, Soraya H. Memantine and its benefits for cancer, cardiovascular and neurological disorders. *Eur J Pharmacol*. 5 nov 2021;910:174455.
 84. Notice patient - MEMANTINE EG 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65995643&typedoc=N>
 85. Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 1 déc 2021;72:101496.
 86. Forette F. Maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques. *Gérontologie Société*. 2009;32 / 128-129(1-2):209-23.
 87. 2006-10_cout-ald-2004_points-de-repere-3_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur:
https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2006-10_cout-ald-2004_point_s-de-repere-3_assurance-maladie.pdf
 88. Krolak-Salmon P, Dubois B, Sellal F, Delabrousse-Mayoux JP, Vandel P, Amieva H, et al. France Will No More Reimburse Available Symptomatic Drugs Against Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;66(2):425-7.
 89. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 13 août 2024]. Présentation du

- système immunitaire - Troubles immunitaires. Disponible sur:
<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-système-immunitaire/présentation-du-système-immunitaire>
90. Nagwa F explicative de la leçon: S et fonction des anticorps |. Fiche explicative de la leçon: Structure et fonction des anticorps | Nagwa [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/947125128689/>
 91. Radio-immuno thérapie – Production d’anticorps pour la médecine – 10 ans d’Arronax [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <http://10ans-arronax.fr/rit-production-danticorps-pour-la-medecine>
 92. Majenski C. Développement d’approches innovantes pour la production d’anticorps monoclonaux humains : application au modèle de la dengue. In 2011 [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/D%C3%A9veloppement-d%E2%80%99approches-innovantes-pour-la-%3A-au-Majenski/79642c86516ddf63267aee9b821d6426b572c64f>
 93. biomedicaments2.pdf [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments2.pdf>
 94. VIDAL [Internet]. [cité 13 août 2024]. Les anticorps monoclonaux. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
 95. Gioanni A de. France Alzheimer. 2022 [cité 13 août 2024]. Biogen retire sa demande d’autorisation de mise sur le marché européen. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/biogen-retire-sa-demande-dautorisation-de-mise-sur-le-marche-europeen/>
 96. Société Alzheimer du Canada [Internet]. [cité 13 août 2024]. Que doivent savoir les Canadiens au sujet de l’aducanumab (Aduhelm)? Disponible sur: <https://alzheimer.ca/fr/au-sujet-des-troubles-neurocognitifs/comment-traiter-les-troubles-neurocognitifs/aducanumab-info>
 97. Prescribing-Information.pdf [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leqembi.com/-/media/Files/Leqembi/Prescribing-Information.pdf>
 98. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2023 [cité 14 août 2024]. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer’s Disease Treatment. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>
 99. Société Alzheimer du Canada [Internet]. [cité 14 août 2024]. [Mis à jour] Que doivent connaître les Canadiens au sujet du Leqembi (lécanémab). Disponible sur: <https://alzheimer.ca/fr/whats-happening/news/mis-jour-que-doivent-connaître-les-canadiens-au-sujet-du-leqembi-lecanemab>
 100. Vasylyshyn R. France Alzheimer. 2022 [cité 14 août 2024]. Eisai et Biogen annoncent des résultats encourageants à l’issue de la phase 3 clinique de Lecanemab. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/eisai-et-biogen-annoncent-des-resultats/>
 101. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. EISAI’S APPROACH TO U.S. PRICING FOR LEQEMBI™ (LECANEMAB), A TREATMENT FOR EARLY ALZHEIMER’S DISEASE, SETS FORTH OUR CONCEPT OF “SOCIETAL VALUE OF MEDICINE” IN RELATION TO “PRICE OF MEDICINE” | News Release : 2023. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2023/news202302.html>
 102. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. FDA Approves LEQEMBI™ (lecanemab-irmb) Under the Accelerated Approval Pathway for the Treatment of Alzheimer’s Disease | News Release : 2023. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2023/news202301.html>
 103. Eisai Submits Supplemental Biologics License Application to FDA for Traditional Approval of LEQEMBI™ (lecanemab-irmb) for the Treatment of Alzheimer’s Disease | News Release : 2023 | Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2023/news202304.html>
 104. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. LEQEMBI® Wins Best New Drug And

- Clinical Advance Of The Year at The Scrip Awards 2023 | News Release : 2023.
Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2023/news202370.html>
105. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. "LEQEMBI® Intravenous Infusion" (Lecanemab) for the Treatment of Alzheimer's Disease to be Launched in Japan on December 20 | News Release : 2023. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2023/news202374.html>
 106. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. "LEQEMBI®" (Lecanemab) Approved for the Treatment of Alzheimer's Disease in China | News Release : 2024. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2024/news202403.html>
 107. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. LEQEMBI® (LECANEMAB-IRMB) NAMED ONE OF TIME'S BEST INVENTIONS OF 2023 | News Release : 2023. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2023/news202367.html>
 108. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. THE SCIENTIFIC ADVISORY GROUP (SAG) TO CONVENE TO DISCUSS THE MARKETING AUTHORIZATION APPLICATION FOR LECANEMAB IN THE EU | News Release : 2024. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2024/news202404.html>
 109. EISAI PRESENTS FULL RESULTS OF LECANEMAB PHASE 3 CONFIRMATORY CLARITY AD STUDY FOR EARLY ALZHEIMER'S DISEASE AT CLINICAL TRIALS ON ALZHEIMER'S DISEASE (CTAD) CONFERENCE | News Release : 2022 | Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2022/news202285.html>
 110. Dyck CH van, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 4 janv 2023;388(1):9-21.
 111. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* sept 2023;32(9):943-7.
 112. Neveu C. Fédération des Centres Mémoire. 2023 [cité 14 août 2024]. Lecanemab et maladie d'Alzheimer : a bitter sweet symphony. Disponible sur: <https://www.centres-memoire.fr/lecanemab-et-maladie-dalzheimer-a-bitter-sweet-symphony/>
 113. Lancet T. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. *The Lancet.* 3 déc 2022;400(10367):1899.
 114. Study Results | A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 4) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108922?intr=Donanemab&rank=2&tab=results>
 115. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 8 août 2023;330(6):512-27.
 116. Lilly's Kisunla™ (donanemab-azbt) Approved by the FDA for the Treatment of Early Symptomatic Alzheimer's Disease | Eli Lilly and Company [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-kisunlatm-donanemab-azbt-approved-fda-treatment-early>
 117. Médicaments contre Alzheimer, où en est-on ? - Fondation Recherche Alzheimer [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/18298/medicaments-contre-alzheimer-ou-en-est-on/>
 118. The case for low-level BACE1 inhibition for the prevention of Alzheimer disease | Nature Reviews Neurology [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41582-021-00545-1>
 119. Imbimbo BP, Watling M. Investigational BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* nov 2019;28(11):967-75.
 120. Hampel H, Vassar R, De Strooper B, Hardy J, Willem M, Singh N, et al. The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry.* 15 avr 2021;89(8):745-56.
 121. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 11 avr

- 2019;380(15):1408-20.
122. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials - PubMed [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764959/>
 123. Eisai Newsroom [Internet]. [cité 14 août 2024]. Eisai And Biogen To Discontinue Phase III Clinical Studies Of BACE Inhibitor Elenbecestat In Early Alzheimer's Disease. Disponible sur: <https://media-us.eisai.com/2019-09-13-Eisai-And-Biogen-To-Discontinue-Phase-III-Clinical-Studies-Of-BACE-Inhibitor-Elenbecestat-In-Early-Alzheimers-Disease>
 124. Lacosta AM, Pérez-Grijalba V, Marcos I, Sarasa L, San José I, Núñez L, et al. O1-10-03: an Active Anti-AB40 Vaccine (ABVAC40) Proved to be Safe and Immunogenic in the Phase I Clinical Trial. *Alzheimers Dement* [Internet]. juill 2016 [cité 15 août 2024];12(7S_Part_4). Disponible sur: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2016.06.348>
 125. Araclon Biotech Presents Positive Final Results from Phase 2 Clinical Study of ABvac40 Alzheimer's vaccine at CTAD [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.grifols.com/en/view-news/-/news/araclon-biotech-presents-positive-final-results-from-phase-2-clinical-study-of-abvac40-alzheimer-s-vaccine-at-ctad>
 126. Shulman M, Kong J, O'Gorman J, Ratti E, Rajagovindan R, Viollet L, et al. TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer's disease. *Nat Aging*. déc 2023;3(12):1591-601.
 127. Gosuranemab | ALZFORUM [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/therapeutics/gosuranemab>
 128. More Tau Antibodies Bid Adieu; Semorinemab Keeps Foot in Door | ALZFORUM [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/more-tau-antibodies-bid-adieu-semorinemab-keeps-foot-door>
 129. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD - PMC [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192384/>
 130. Tagami S, Yanagida K, Kodama TS, Takami M, Mizuta N, Oyama H, et al. Semagacestat Is a Pseudo-Inhibitor of γ -Secretase. *Cell Rep*. 3 oct 2017;21(1):259-73.
 131. Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: II. Update on secretase inhibitors and related approaches - Mikulca - 2014 - Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.12112>
 132. Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, Andreasen N, Brody M, et al. Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. nov 2015;72(11):1324-33.
 133. Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Pharmacological Agents Targeting γ -Secretase Increase Risk of Cancer and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 6 juill 2016;53(4):1395-404.
 134. Dekeryte R, Franklin Z, Hull C, Croce L, Kamli-Salino S, Helk O, et al. The BACE1 inhibitor LY2886721 improves diabetic phenotypes of BACE1 knock-in mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 1 juill 2021;1867(7):166149.
 135. [Therapeutic targeting of Notch signaling in cancer] - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031504/>
 136. Meyer PF, Tremblay-Mercier J, Leoutsakos J, Madjar C, Lafaille-Maignan MÉ, Savard M, et al. INTREPAD. *Neurology*. 30 avr 2019;92(18):e2070-80.
 137. Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial | Alzheimer's Research & Therapy | Full Text [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01169-x>

138. AB21004 | Alzheimer Europe [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/research/clinical-trials/ab21004?language_content_entity=en
139. Study Details | Masitinib in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564169>
140. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised - PMC [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8840505/>
141. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H gon, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. août 2014;1842(8):1240-7.
142. Un nouveau lien entre les cannabinoïdes et la mémoire - Les mitochondries | médecine/sciences [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2017/06/medsci2017336-6-7p579/medsci2017336-7p579.html
143. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036828/>
144. Han S, Nandy P, Austria Q, Siedlak SL, Torres S, Fujioka H, et al. Mfn2 Ablation in the Adult Mouse Hippocampus and Cortex Causes Neuronal Death. *Cells*. 3 janv 2020;9(1):116.
145. Frontiers | Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2021.617588/full>
146. Safety and target engagement profile of two oxaloacetate doses in Alzheimer's patients - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32715609/>
147. Wang W, Zhao F, Ma X, Perry G, Zhu X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*. 29 mai 2020;15(1):30.
148. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets - PMC [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9739879/>
149. Société des Neurosciences • Rôle de l'insuline dans le cerveau : un rôle inédit de la protéine Tau ! [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.neurosciences.asso.fr/2017/07/role-de-linsuline-dans-le-cerveau-un-role-inedit-de-la-proteine-tau/>
150. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909269/>
151. Causal relationships between type 1 diabetes mellitus and Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38229119/>
152. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627931/>
153. de la Monte SM. Contributions of brain insulin resistance and deficiency in amyloid-related neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Drugs*. 1 janv 2012;72(1):49-66.
154. Chapman CD, Schiöth HB, Grillo CA, Benedict C. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. *Neuropharmacology*. 1 juill 2018;136(Pt B):196-201.
155. Liraglutide : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/liraglutide-23220.html>
156. Benedict C, Grillo CA. Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of

- Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review. *Front Neurosci.* 10 avr 2018;12:215.
157. Wu CY, Wang C, Saskin R, Shah BR, Kapral MK, Lanctôt KL, et al. No association between metformin initiation and incident dementia in older adults newly diagnosed with diabetes. *J Intern Med.* janv 2024;295(1):68-78.
 158. Zimmerman SC, Ferguson EL, Choudhary V, Ranatunga DK, Oni-Orisan A, Hayes-Larson E, et al. Metformin Cessation and Dementia Incidence. *JAMA Netw Open.* 2 oct 2023;6(10):e2339723.
 159. Sun M, Chen WM, Wu SY, Zhang J. Metformin in elderly type 2 diabetes mellitus: dose-dependent dementia risk reduction. *Brain J Neurol.* 4 avr 2024;147(4):1474-82.
 160. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435980/>
 161. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* mars 2018;14(3):168-81.
 162. Soto M, Cai W, Konishi M, Kahn CR. Insulin signaling in the hippocampus and amygdala regulates metabolism and neurobehavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 mars 2019;116(13):6379-84.
 163. Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A β in neurons, yielding senile plaques. | ALZFORUM [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/papers/faulty-autolysosome-acidification-alzheimers-disease-mouse-models-induces-autophagic-build-up>
 164. admin. Une nouvelle étude originale sur le déclenchement d'Alzheimer [Internet]. Fondation Recherche Alzheimer. 2022 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/17469/lhypothese-de-la-cascade-amyloide-remise-en-cause-par-une-nouvelle-etude/>
 165. Lee JH, Nixon RA. Autolysosomal acidification failure as a primary driver of Alzheimer disease pathogenesis. *Autophagy.* nov 2022;18(11):2763-4.
 166. Lysosomal Dysregulation in the Murine AppNL-G-F/NL-G-F Model of Alzheimer's Disease - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917339/>
 167. Haute Autorité de Santé - Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
 168. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341874/>
 169. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* avr 2016;73(4):410-6.
 170. Northuis CA, Bell EJ, Lutsey PL, George KM, Gottesman RF, Mosley TH, et al. Cumulative Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Dementia. *Neurology.* 31 oct 2023;101(18):e1771-8.
 171. Alzheimer's Gone Viral: Could Herpes Simplex Virus Type-1 Be Stealing Your Memories? - PMC [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7772174/>
 172. Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17980964/>
 173. Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31914220/>

Titre et résumé en Anglais : Alzheimer's disease : Current status of treatments

With an aging global population, cases of dementia, including Alzheimer's disease, are on the rise. The etiology and process leading to the development of Alzheimer's disease are still poorly understood, although one hypothesis, the amyloid hypothesis, is largely accepted and serves as a basis for research into pharmacological treatments. The objective of this thesis is therefore to review the pharmacological treatments for Alzheimer's disease.

Currently, the treatments that have been marketed in France in recent years, which are solely symptomatic, have been delisted due to limited efficacy. However, these medications were effective in some patients in slowing cognitive decline, and their delisting leaves patients in France without a reimbursed pharmacological solution.

Recently, monoclonal antibodies have been introduced to the market, particularly in the United States. These treatments are also symptomatic for Alzheimer's disease rather than curative. They seem to be more effective than the existing treatments but come with serious side effects. Finally, many treatments in clinical trials aimed at reducing beta-amyloid plaques have failed. While these treatments succeed in reducing the amount of amyloid plaques, they have no effect on cognitive decline, raising questions about the legitimacy of this hypothesis. Therefore, other hypotheses for explaining the development of Alzheimer's disease are being explored, including those involving lysosomes, mitochondria, diabetes, and even herpes.

DISCIPLINE administrative : neuropsychiatrie, pharmacologie

MOTS-CLES : Alzheimer, hypothèse amyloïde, anticorps monoclonaux, anticholinergiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques

Université Toulouse III

35 chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Monsieur TELLEZ Stéphane