

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 08 Septembre 2017  
Par M. NAHED Anthony**

---

**MALADIE D'ALZHEIMER  
ET IMMUNOTHERAPIE**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie,  
Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Assesseur(s) :** M. BERTIN Benjamin, Maître de Conférences en Immunologie,  
Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Membre(s) extérieur(s) :** M. GRZESKIEWICZ Benoît, Docteur en Pharmacie,  
Pharmacien titulaire, Pharmacie Babylone, Villeneuve d'Ascq.



**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 08 Septembre 2017  
Par M. NAHED Anthony**

---

**MALADIE D'ALZHEIMER  
ET IMMUNOTHERAPIE**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie,  
Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Assesseur(s) :** M. BERTIN Benjamin, Maître de Conférences en Immunologie,  
Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Membre(s) extérieur(s) :** M. GRZESKIEWICZ Benoît, Docteur en Pharmacie,  
Pharmacien titulaire, Pharmacie Babylone, Villeneuve d'Ascq.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

**Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique
----	-------	---------	---------------------

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## ***A Monsieur Emmanuel Hermann,***

Pour avoir accepté de présider mon jury, et de juger mon travail.

## ***A Monsieur Benjamin Bertin,***

Pour avoir accepté de m'accompagner dans cette dernière étape de ma vie étudiante. Le parcours n'aura pas été toujours simple mais c'est toujours un réel plaisir de travailler avec vous. Merci pour votre patience. Je suis ravi de mettre un point final à mes études en votre compagnie.

## ***A Monsieur Benoît Grzeskiewicz,***

Je n'imaginai pas ma thèse sans vous avoir dans mon jury. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis depuis ma 5<sup>ème</sup> année. Ce fut un réel bonheur de faire partie de l'équipe Babylone. Vous m'avez donné goût à la pratique officinale dans une ambiance chaleureuse et familiale. Un grand merci pour votre disponibilité, votre écoute et vos conseils avisés qui perdurent depuis la fin de mes études. C'est avec un réel plaisir que je continue de vous rendre visite.

## ***A Pascale et Serge,***

Pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis que l'on se connaît. Il ne fait aucun doute que je vous dois beaucoup. Merci pour votre hospitalité, votre générosité et vos conseils. J'espère pouvoir un jour suivre votre exemple.

## ***A ma famille,***

Merci à ceux qui m'ont épaulé et encouragé. Plus particulièrement à Micky, pour ton petit grain de folie et ta jeunesse qui m'amuseront toujours. A Sissi, pour me supporter depuis 30 ans, dans les bons comme dans les mauvais moments, tu pourras toujours compter sur moi.

## ***A Madeleine, Marie, Loulou, Hélène et Flo,***

Pour votre accueil, votre générosité et votre amour. Je passe des moments inoubliables à vos côtés. Merci de m'avoir accordé une place dans la famille.

***A Alexou et Antoine,***

Qui aurait pu croire qu'on en serait là après nos premiers TP ? Et pourtant c'est une réelle amitié qui en a découlé. A notre petit trio est venu se greffer un pharmaskieur. Votre compagnie est un pur plaisir, j'espère faire durer ça encore un bon moment et continuer de nous créer autant de souvenirs ensemble.

***A Lolo,***

C'était pas gagné d'avance mais, après de nombreuses soirées dégustation, on a réussi à s'entendre. Merci pour cette amitié simple et honnête.

***A mes amis d'hier et d'aujourd'hui,***

Alex, Sylvain, Anne-Elise, Mercé et Gauthier, Julie et tous les autres. Mes années fac n'auraient pas été les mêmes sans vous. Que ce soit au détour d'un TP ou dans un coin de la Corpo, vous avez participé à ma vie étudiante. Merci pour tous ces moments passés et tous ceux qui restent à vivre !

***A la Babylone Team,***

A Tic et Tac, Pti Chef et Speedy, merci de m'avoir transmis votre savoir dans une ambiance aussi agréable. J'ai eu la chance de passer un stage en votre compagnie. Je garde de supers souvenirs de cette expérience et ne perds jamais une occasion de dire du bien de vous !

***A Médok,***

Pour la bonne humeur et la joie que tu apportes.

***Enfin, à toi, Isa,***

Tu es ma meilleure amie, mon soutien et mon âme sœur à la fois. Merci pour ton amour, ton écoute et ta patience. Tu me fais avancer et grandir. Je t'aime.

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>16</b>
<b>PARTIE 1 : LA MALADIE D'ALZHEIMER</b>	<b>17</b>
<b>I. UNE PRIORITE DE SANTE PUBLIQUE</b>	<b>17</b>
<b>II. SYMPTOMES ET DIAGNOSTIC</b>	<b>18</b>
A. LES SYMPTOMES	18
1. Symptômes cognitifs	18
2. Symptômes comportementaux	19
B. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	19
1. Evaluation initiale	19
a. Entretien	19
b. Examen clinique	20
c. Evaluation fonctionnelle	20
d. Evaluation cognitive globale	20
e. Hypothèses diagnostiques	21
f. Examens paracliniques	21
2. En cas de suspicion de maladie d'Alzheimer	22
a. Approfondissement de l'évaluation initiale	22
b. Evaluation psychique et comportementale	22
c. Evaluation neuropsychologique	22
d. Examens paracliniques spécialisés	23
e. Annonce du diagnostic	23
C. BIOMARQUEURS DU LCR	23
<b>PARTIE 2 : MECANISME PATHOLOGIQUE</b>	<b>25</b>
<b>I. AMYLOÏDOGENESE</b>	<b>25</b>
A. METABOLISME DE L'APP	26
B. TOXICITE DE L'AB	27
<b>II. DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE</b>	<b>27</b>
A. PROTEINE TAU ET MALADIE D'ALZHEIMER	27
B. DEVELOPPEMENT DU PROCESSUS DE DNF	28
<b>III. CELLULES MICROGLIALES</b>	<b>30</b>
A. MICROGLIE	30
B. ACTIVATION DE LA MICROGLIE	31
C. MICROGLIE ET MALADIE D'ALZHEIMER	32
D. RECEPTEURS DE SURFACES DE LA MICROGLIE	33
1. Toll-Like Récepteurs (TLR)	34
2. Les Récepteurs Scavengers (SR)	34
3. TREM2 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2	34
4. Protéines du complément	34
5. CD33 : Cluster of Differentiation 33	35
6. Clusterin ou APOJ	35
7. NADPH Oxydase	35
<b>IV. FACTEURS DE RISQUES</b>	<b>36</b>
A. L'AGE	36
B. APOLIPOPROTEINE E	36
C. AUTRES FACTEURS DE RISQUE	37
	10

<b>V. THERAPIES ACTUELLES</b>	<b>37</b>
A. LES INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE	37
B. LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS NMDA	40
<b>VI. APPROCHES NON-MEDICAMENTEUSES</b>	<b>43</b>
A. STIMULATION COGNITIVE	43
B. THERAPIE DE REMINISCENCE	43
C. PRISE EN CHARGE COGNITIVE INDIVIDUELLE	43
D. LA THERAPIE DU VOYAGE	44
E. AROMATHERAPIE	45
<b>PARTIE 3 : IMMUNOTHERAPIE ET RECHERCHE BIOMEDICALE</b>	<b>47</b>
<hr/>	
<b>I. LA RECHERCHE BIOMEDICALE</b>	<b>47</b>
A. ETUDES PRECLINIQUES	47
B. ETUDES CLINIQUES	48
1. Phase I	48
2. Phase II	48
3. Phase III	48
4. Phase IV	49
C. PROTOCOLE DE L'ESSAI CLINIQUE	49
<b>II. IMMUNOTHERAPIE</b>	<b>49</b>
A. L'IMMUNITE	49
B. PRINCIPE D'IMMUNOTHERAPIE	50
1. Structure des antigènes et anticorps	51
2. Mécanismes d'action des immunoglobulines	52
<b>III. MALADIE D'ALZHEIMER ET IMMUNOTHERAPIE PASSIVE</b>	<b>53</b>
A. BAPINEUZUMAB	53
1. Etude 301	53
2. Etude 302	54
3. Etude 3000	54
4. Etude 3001	55
5. Résultats et discussion	56
B. ADUCANUMAB	57
1. Etudes précliniques	58
2. Design de l'étude PRIME	58
3. Résultats de l'essai	59
4. Sécurité et tolérance du traitement	60
5. Evolution de la recherche sur l'aducanumab	60
C. AUTRES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	61
1. Essai API	61
2. Essai DIAN	61
3. Essai A4	62
4. Ciblage de la pathologie tau	62
<b>CONCLUSION</b>	<b>63</b>
<hr/>	
<b>ANNEXES</b>	<b>64</b>
<hr/>	
<b>ANNEXE 1 : LES PREMIERS SIGNES D'ALERTE</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXE 2 : ECHELLE DE LAWTON <sup>7</sup></b>	<b>65</b>
<b>ANNEXE 3 : TEST MMSE <sup>8</sup></b>	<b>66</b>
<b>ANNEXE 4 : ARBRE DECISIONNEL DE DEMARCHE THERAPEUTIQUE <sup>13</sup></b>	<b>68</b>



# LISTE DES ABREVIATIONS

A $\beta$  : Amyloïde bêta

API : Alzheimer's prevention initiative

APO-E : Apolipoprotéine E

APP : Protéine précurseur de l'amyloïde

ARIA : Amyloid related imaging abnormalities

A4 : Anti-amyloid treatment of asymptomatic Alzheimer's

BHE : Barrière hémato-encéphalique

ChAT : Acétylcholine Transférase

DIAN : Dominantly inherited Alzheimer network

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineuse

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LP : Libération prolongée

LPS : Lipopolysaccharide

MAC : Complexe d'attaque membranaire

MMSE : Mini Mental State Examination

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NO : Monoxyde d'azote

oA $\beta$  : Peptide amyloïde bêta oligomérique

PAMP : Pathogen associated molecular patterns

PHF : Paire de filaments en hélice

PRR : Récepteurs de reconnaissance de pathogènes

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Préséniline 2

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SNC : Système nerveux central

SR : Récepteurs scavengers

TGF : Transforming growth factor

TLR : Toll-like récepteur

TNF : Tumor necrosis factor

TREM2 : Triggering receptor expressed on myeloid cells 2



## LISTE DES FIGURES

Fig. 1 : Schéma des mécanismes cellulaires impliqués dans la Maladie d'Alzheimer

Fig. 2 : Schéma des mécanismes de dégradation de l'APP

Fig. 3 : Hyperphosphorylation de la protéine tau

Fig. 4 : Développement des trois mécanismes conduisant à la maladie d'Alzheimer

Fig. 5 : Neurotoxicité de la suractivation de la microglie

Fig. 6 : Protéines membranaires impliquées dans la réponse microgliale de la maladie d'Alzheimer

Fig. 7 : Métabolisme de l'Acétylcholine

Fig. 8 : Métabolisme de l'APP et synapse cholinergique

Fig. 9 : Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase

Fig. 10 : Le récepteur NMDA

Fig. 11 : La synapse glutamatergique

Fig. 12 : Photos de la gare fictive de l'EHPAD Notre Dame de la Treille à Valenciennes

Fig. 13 : Schéma représentatif de la reconnaissance d'antigène

Fig. 14 : Schéma de la structure d'un anticorps

Fig. 15 : Randomisation des patients dans les études 3000 et 3001

Fig. 16 : Tableau récapitulatif des caractéristiques d'entrée de la population étudiée

Fig. 17 : Réduction des plaques amyloïdes par aducanumab

# INTRODUCTION

C'est en 1906 qu'Aloïs Alzheimer décrit pour la première fois la pathologie qui portera son nom. Psychiatre et neuropathologiste allemand, il observa Auguste Deter dans une clinique psychiatrique de Francfort. Ce patient, âgé d'une cinquantaine d'années, présente des troubles psychocomportementaux et une dégradation cognitive sévère. L'examen neuropathologique montrera la présence de plaques amyloïdes et d'une dégénérescence neurofibrillaire, lésions caractéristiques de la maladie. Il a longtemps été admis que celles-ci étaient indépendantes l'une de l'autre, mais au fil des années et des recherches, des liens étroits ont été mis en évidence.

La maladie d'Alzheimer est une pathologie du sujet âgé, d'apparition tardive, bien après l'initiation des mécanismes impliqués, et se manifeste principalement par des troubles de la cognition et une perte de mémoire progressive. Elle pourra être, dans de rares cas, d'origine génétique et sera liée à des formes familiales autosomiques dominantes. Les formes sporadiques toucheront la personne de plus de 65 ans, principalement les femmes, et font de la maladie un enjeu majeur de santé publique.

Les mécanismes physiopathologiques sont bien connus mais leur développement précis est encore incertain. L'implication de la pathologie tau et du peptide amyloïde ne fait aucun doute, mais la détermination de l'évènement déclencheur fait encore débat. La réponse microgliale, identifiée comme le troisième acteur clé de la maladie, démontre l'importance de la réaction inflammatoire dans le processus neurotoxique.

Bien que des traitements médicamenteux aient été mis au point, leur intérêt thérapeutique reste limité dans la maîtrise de l'évolution de la maladie et du ralentissement du déclin cognitif. La recherche s'oriente donc vers le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, identifiées grâce à l'approfondissement des connaissances des processus neurotoxiques. L'immunothérapie passive apparaît comme une piste intéressante pour neutraliser les peptides amyloïdes et favoriser leur élimination. De nombreux anticorps monoclonaux sont à l'essai et l'enjeu sera de réussir à développer une molécule présentant un intérêt majeur sur le traitement de la maladie d'Alzheimer tout en permettant une sécurité d'emploi optimale.

# Partie 1 : La Maladie d'Alzheimer

## I. Une priorité de santé publique

Dans un contexte de vieillissement de la population mondiale, la Maladie d'Alzheimer représente sans hésiter une priorité de santé publique. Avec près de 850 000 personnes atteintes en 2013, cette maladie constitue la première maladie neurodégénérative de France. On recense 225 000 nouveaux cas par an et on estime qu'une personne sur quatre, de plus de 65 ans, sera atteinte dans les années 2020. (1)

Cependant la maladie ne se limite pas aux personnes atteintes. En comptant les proches et les aidants, on dénombre près de 3 millions de personnes concernées, de près ou de loin, par cette pathologie en France. On peut donc facilement comprendre les importantes conséquences familiales et sociales qui en découlent, mais surtout l'impact économique de la prise en charge des patients Alzheimer.

Face à ce constat, le gouvernement décide d'intervenir à travers différents plans nationaux successifs.

Le premier plan Alzheimer débute en 2001 avec pour objectif d'améliorer le diagnostic, faciliter la prise en charge des patients, améliorer les structures d'hébergement et augmenter les places d'accueil de jour.

Il sera suivi du second plan Alzheimer dès 2004, qui permettra de renforcer la prise en charge des patients et d'améliorer leur qualité de vie. C'est à partir de cette date que la maladie d'Alzheimer sera reconnue en affection de longue durée. On commencera aussi à s'intéresser aux patients atteints de moins de 65 ans.

Enfin, le troisième plan Alzheimer sera lancé en 2008 pour une durée de 5 ans. Avec un investissement public de plus d'1 milliard d'euros, le plan national développe enfin un objectif axé sur la recherche et la compréhension de la maladie.

Depuis décembre 2014, le plan Alzheimer est inclus dans le plan maladies neurodégénératives 2014-2019, qui concerne entre autres les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et la sclérose en plaques. Il fixe trois objectifs clairs qui sont d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades, assurer la qualité de vie de ses malades et de leurs aidants, et développer et coordonner la recherche. (2,3)

## II. Symptômes et diagnostic

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative de la personne âgée qui est connue principalement pour entraîner la perte de mémoire. Cependant, cette maladie d'apparition généralement tardive, se décrit par une perte progressive des capacités cognitives. Elle débutera au niveau de l'hippocampe, siège de la mémoire, et va toucher au fur et à mesure les régions cérébrales voisines.

L'association France Alzheimer décrit dix signaux d'alerte qui ne sont pas forcément liés à la maladie d'Alzheimer mais doivent permettre d'attirer la vigilance de l'entourage. Outre la perte de mémoire, on pourra citer les troubles de l'humeur, les troubles du langage ou la désorientation dans le temps et dans l'espace. (Annexe 1)

### A. Les symptômes

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, on pourra diviser la symptomatologie en deux parties, les troubles cognitifs d'une part, et les troubles comportementaux de l'autre part.

#### **1. Symptômes cognitifs**

La perte de la mémoire est bien entendu le symptôme le plus caractéristique de la maladie d'Alzheimer mais elle sera progressive.

Elle débutera par une perte de la mémoire épisodique qui se traduit par l'oubli des événements récents. C'est seulement plus tard qu'on aura une perte de la mémoire à long terme qui provoquera une désorientation de la personne qui ne sait plus se repérer dans des endroits familiers ou qui oublie ses souvenirs.

En parallèle, on aura des troubles du langage, ou aphasie, avec réduction du vocabulaire, difficulté à trouver ses mots et une incapacité progressive à parler.

On décrira des agnosies, ou troubles de la reconnaissance qui pourront se manifester au niveau des cinq sens. La personne malade aura alors des difficultés à reconnaître les personnes ou les objets observés, mais aussi une agnosie auditive qui rendra compliquée la reconnaissance des sons, et également une agnosie tactile ou olfactive.

On observera également des troubles des fonctions exécutives avec des retentissements sur la capacité d'attention de la personne, son habilité à raisonner ou organiser ses actions. Ces troubles seront aussi accompagnés de difficultés à accomplir les gestes du quotidien tels que mâcher, écrire ou avaler. (4)

## **2. Symptômes comportementaux**

Les symptômes comportementaux ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Ce sont des troubles fréquents que l'on retrouvera facilement dans d'autres pathologies neuronales.

Les patients Alzheimer font face à de nombreux troubles de l'humeur, pouvant alors passer d'un état euphorique, inexplicable, exagéré à un état dépressif manifesté par de la tristesse, des idées négatives et une perte de confiance en soi. Comme dans de nombreuses maladies apparentées, le patient sera très anxieux et irritable avec des sautes d'humeur et présentera une tendance à l'apathie avec une perte de motivation et d'autonomie.

On notera des périodes d'agressivité tant dans la parole que dans les gestes, des difficultés d'endormissement avec insomnie, sommeil perturbé, une perte d'appétit entraînant une perte de poids. Certains patients manifesteront des délires et hallucinations, de la paranoïa et un état d'errance et de déambulation. (5)

### **B. Démarche diagnostique de la maladie d'Alzheimer**

Le dépistage de la maladie commence tout d'abord grâce à l'entourage qui va déceler les premiers symptômes évocateurs. Il sera alors important d'orienter la personne vers son médecin traitant afin d'établir le diagnostic et d'écarter une simple dégénérescence naturelle des neurones qui provoquerait une sénilité. Plus ce diagnostic sera précoce, meilleure sera la prise en charge du patient. Ceci permet de ralentir la progression de la maladie, de mettre en place un plan d'aide adapté qui permettra d'assurer une meilleure qualité de vie au patient et ses aidants, et de retarder l'entrée en institution.

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit, en décembre 2011, une démarche diagnostique bien précise. Celle-ci doit être proposée à toutes personnes présentant des troubles de la mémoire, un changement psychocomportemental ou à tout patient présentant des symptômes qui pourraient révéler ou provoquer un déclin cognitif tels qu'une chute ou un accident vasculaire cérébral par exemple. (6)

#### **1. Evaluation initiale**

##### **a. Entretien**

Face à des troubles de la mémoire avérés, il convient au médecin traitant de commencer par un entretien avec le patient et, au besoin, avec un proche permettant

d'assurer la fiabilité des informations recueillies. Cet entretien vise à évaluer le type de plainte, son origine et l'historique du malade. On va surtout se baser sur l'identification de possibles antécédents médicaux. Ceux-ci pourront être de natures variées allant des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer à un précédent syndrome confusionnel. On s'intéressera aux antécédents psychiatriques du patient, à ses antécédents traumatiques et également à son historique médicamenteux. On recherchera tout type de substance toxique pouvant induire ou aggraver un trouble cognitif.

#### b. Examen clinique

L'examen clinique portera sur l'état général du patient. Le médecin se concentrera sur le poids et le bilan cardio-vasculaire, il appréciera également le degré de vigilance du patient et déterminera l'existence ou non de déficits sensoriels ou moteurs.

#### c. Evaluation fonctionnelle

L'évaluation fonctionnelle permet de mesurer si les troubles ont un retentissement ou pas sur la vie du patient. Plusieurs outils sont disponibles pour la réaliser. L'un d'entre eux est l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne ou IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) qui s'intéresse à des actions de tous les jours. (ANNEXE 2) (7) Parmi celles-ci on pourra citer l'utilisation du téléphone, la prise de médicaments, l'utilisation des transports. Si le patient nécessite l'aide d'un membre extérieur pour l'exécution d'au moins une de ces activités, on considère qu'il y aura un impact significatif des troubles cognitifs sur sa vie quotidienne.

#### d. Evaluation cognitive globale

La HAS recommande d'effectuer une évaluation globale et de manière standardisée de l'efficacité cognitive du patient. On utilisera alors le Mini Mental State Examination (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO). (ANNEXE 3) (8)

Le MMSE, ou test de Folstein, correspond à une série de questions cotée sur 30 points qui explore l'apprentissage, le calcul, l'orientation dans le temps et l'espace, l'attention, la mémoire immédiate, le langage et la capacité à exécuter des ordres simples. Pour la bonne interprétation de son résultat, il faut prendre en considération

l'âge, le niveau socio-culturel, l'activité professionnelle et sociale, l'état affectif et le niveau de vigilance du patient.

Ce n'est pas un test spécifique à la maladie d'Alzheimer mais il permet d'apprécier le niveau de sévérité de son atteinte et de suivre l'évolution cognitive. On peut l'interpréter selon les résultats obtenus :

- Score supérieur à 25 : Diagnostic a priori normal
- Score supérieur à 20 : Déficit cognitif léger
- Score compris entre 10 et 20 : Déficit cognitif modéré
- Score inférieur à 10 : Déficit cognitif sévère

On peut utiliser le test de Folstein afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement sur la fonction cognitive du patient.

#### e. Hypothèses diagnostiques

Face à un trouble cognitif, et avant de poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, il faut explorer les autres causes capables d'affecter ce genre de fonctions. On recherchera alors une éventuelle complication iatrogène, une prise de substance toxique, une maladie infectieuse, une maladie inflammatoire ou un trouble métabolique. La HAS recommande également de s'intéresser aux maladies cardiovasculaires, à la fonction rénale, l'apnée du sommeil et à toute autre situation pouvant être incriminée.

Lors du diagnostic différentiel, il conviendra d'écarter la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence compliquant la maladie de Parkinson et la dégénérescence lobaire fronto-temporale.

#### f. Examens paracliniques

L'évaluation initiale doit se terminer par les examens paracliniques. En dehors des examens biologiques et des nombreux dosages sanguins à mener, on va surtout orienter le diagnostic grâce à l'imagerie cérébrale. Cet examen permet également d'écarter toute autre cause de syndrome démentiel et de confirmer le diagnostic. Il consiste principalement en la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) qui permet de visualiser l'hippocampe où apparaîtront les premières lésions liées à la maladie d'Alzheimer.

Au terme de cette première démarche diagnostique, deux solutions sont alors envisagées. Si l'ensemble des tests effectués et des examens cliniques réalisés donnent des résultats normaux, il faudra réaliser une évaluation comparative 6 à 12 mois plus tard.

Dans le cas où les tests orientent en faveur d'un déclin cognitif, le médecin traitant doit alors adresser son patient à un spécialiste.

## **2. En cas de suspicion de maladie d'Alzheimer**

Après la confirmation du déclin cognitif, le patient consulte soit un gériatre, un neurologue ou un psychiatre. Seuls ces spécialistes sont habilités à établir ce diagnostic étiologique, qui doit être mené de manière pluridisciplinaire, et permettra d'établir le plan de soins et d'aide.

### **a. Approfondissement de l'évaluation initiale**

La première étape permet de compléter et préciser l'ensemble des analyses menées par le médecin traitant via un entretien et un second examen clinique.

L'évaluation fonctionnelle sera, à son tour, approfondie par l'utilisation de plusieurs échelles des activités de la vie quotidienne. On utilisera toujours l'IADL mais on pourra également s'appuyer sur l'échelle Activities of Daily Living (ADL) qui mesure cette fois les activités basiques de la vie quotidienne.

### **b. Evaluation psychique et comportementale**

L'importance de cette étape du diagnostic est de rechercher si le patient souffre d'une dépression qui pourrait être à l'origine des symptômes apparentés au syndrome démentiel. On va alors observer le patient pour déceler d'éventuels troubles affectifs, comportementaux, ou autres troubles rencontrés dans la maladie d'Alzheimer tels qu'une anxiété, une agressivité, une irritabilité ou même des troubles du sommeil.

### **c. Evaluation neuropsychologique**

Le médecin spécialiste, à travers différents tests neuropsychologiques de son choix, doit évaluer les fonctions cognitives du patient. C'est à ce moment que le praticien va s'intéresser à l'évaluation de la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et les fonctions exécutives du patient. Il va ainsi être capable d'identifier les fonctions cognitives qui sont encore préservées et établir quelle sera l'importance de l'atteinte de celles touchées.



#### d. Examens paracliniques spécialisés

Les examens spécialisés peuvent être de différentes natures. On réalisera bien évidemment l'IRM si elle n'avait pas été faite lors de l'évaluation initiale.

On accompagnera cet examen par une recherche de mutation sur les gènes connus pour être responsables d'une forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer. Ces mutations sur les gènes du peptide précurseur de l'amyloïde ou sur les gènes codant pour les présénilines 1 et 2, ne sont recherchées que si le patient présente des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer.

La HAS recommande également d'effectuer un électroencéphalogramme dans certains contextes, comme par exemple la suspicion d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob ou la suspicion d'une encéphalite.

#### e. Annonce du diagnostic

L'association France Alzheimer estime un délai de 24 mois, en France, entre l'apparition des premiers troubles et l'annonce du diagnostic.

Le médecin spécialiste qui a mené la recherche étiologique doit consacrer une consultation longue au patient pour l'informer du résultat. Il doit adapter son discours et faire l'annonce de façon explicite, dans un endroit approprié. La HAS recommande également de prévenir le médecin traitant, avant qu'il ne revoie son patient en consultation, afin d'assurer la continuité des soins.

Il convient alors d'établir un plan de soins et d'aide au patient. Il y aura évidemment une prise en charge thérapeutique qui doit s'accompagner d'un encadrement psychosocial et environnemental du malade et de son entourage. Il est possible de mettre en place des moyens de prise en charge non médicamenteuse, il faudra surveiller la nutrition du patient et l'informer, lui et son entourage, de l'existence d'association et de structures pouvant les aider. Ce plan doit être suivi et réévaluer régulièrement.

### C. Biomarqueurs du LCR

Dans certains cas difficiles ou dans les formes atypiques, la HAS recommande une analyse standard du liquide céphalo-rachidien (LCR) et un dosage de certains biomarqueurs.

Les formes cliniques atypiques de la maladie d'Alzheimer sont rencontrées lorsque les premiers symptômes touchent d'autres domaines que la mémoire, on aura alors principalement une atteinte de la vision, du langage et du comportement. Ce sont

des formes du sujet jeune, qui débutent généralement avant l'âge de 65 ans, dans lesquelles la mémoire autobiographique reste longtemps intacte, ce qui suggère une topographie lésionnelle différente.

Lors du développement de la maladie, on aura d'abord une forte production de peptide amyloïde bêta 42 ( $A\beta_{42}$ ) dont la concentration diminuera dans le LCR des patients atteints. L'hypothèse mise en cause serait la captation de ce peptide dans les plaques séniles caractéristiques de la maladie, ce qui limiterait donc son passage dans le LCR. Cette diminution de concentration débutera bien avant l'apparition des premiers symptômes. Elle constitue un marqueur relativement sensible mais dont la spécificité va varier selon la méthodologie et la valeur seuil choisie.

Un autre acteur clé de la maladie d'Alzheimer est la protéine tau. Celle-ci est présente à l'état normal dans le cerveau et est impliquée dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules permettant le transport axonal. Dans de nombreuses maladies neurodégénératives, on aura une destruction des neurones qui va donc s'accompagner d'une augmentation de la protéine tau dans l'espace extracellulaire. Sa concentration sera donc élevée dans le LCR et, dans la maladie d'Alzheimer, elle sera corrélée à la rapidité du déclin cognitif. Il faudra cependant prendre en compte que cette augmentation dans le LCR est physiologique, ce qui impliquera d'adapter les valeurs pathologiques selon l'âge du sujet.

Dans le mécanisme pathologique de la maladie d'Alzheimer, on retrouvera enfin la protéine tau à l'état hyperphosphorylée, dont la concentration sera elle aussi plus importante dans le LCR.

Un marqueur diagnostique doit répondre à plusieurs critères pour pouvoir être applicable à la pratique clinique. On va notamment insister sur sa fiabilité, sa spécificité, sa sensibilité et son coût. Les trois biomarqueurs du LCR décrits doivent être étudiés de manière simultanée pour une meilleure spécificité et sensibilité de leur valeur diagnostique.

L'intérêt de leur dosage sera limité dans le cas de formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer si les critères cliniques classiques sont déjà retrouvés. Leur apport sera donc important dans les formes atypiques et du sujet jeune mais la diminution du peptide  $A\beta_{42}$  et l'augmentation de la protéine tau et de sa forme phosphorylée dans le LCR doit être interprétée de façon conjointe avec les autres marqueurs disponibles. (9,10)

## Partie 2 : Mécanisme pathologique

La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative dont le mécanisme précis est encore mal connu mais dont on sait qu'il implique au moins deux processus cellulaires. (Fig. 1) L'amyloïdogénèse est le premier mécanisme extracellulaire qui résulte de la formation de filaments de peptide amyloïde bêta ( $A\beta$ ) sous forme de dépôts extracellulaires. Le second est cette fois-ci intracellulaire, par une agrégation intraneuronale de filaments de protéines tau pathologiques qui constitue la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). En parallèle de ces deux phénomènes, on aura aussi une importante réaction inflammatoire mise en cause et qui fait intervenir les cellules microgliales.

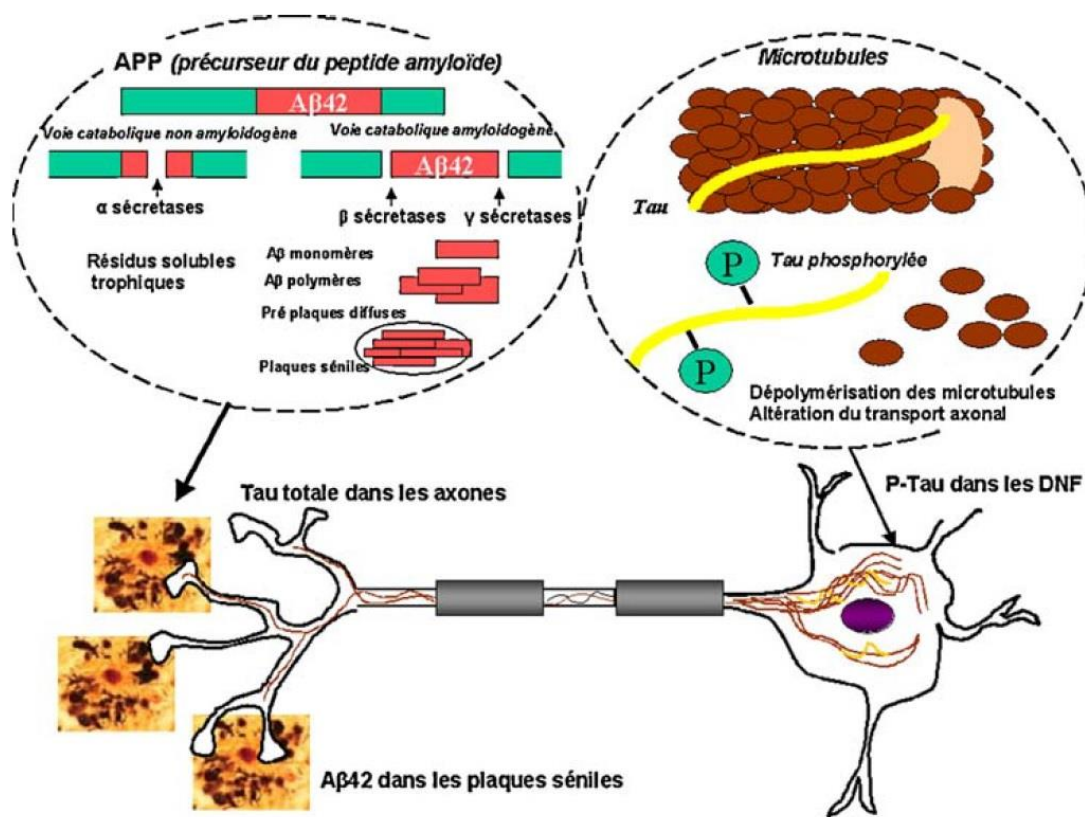


Fig. 1 : Schéma des mécanismes cellulaires impliqués dans la maladie d'Alzheimer <sup>9</sup>

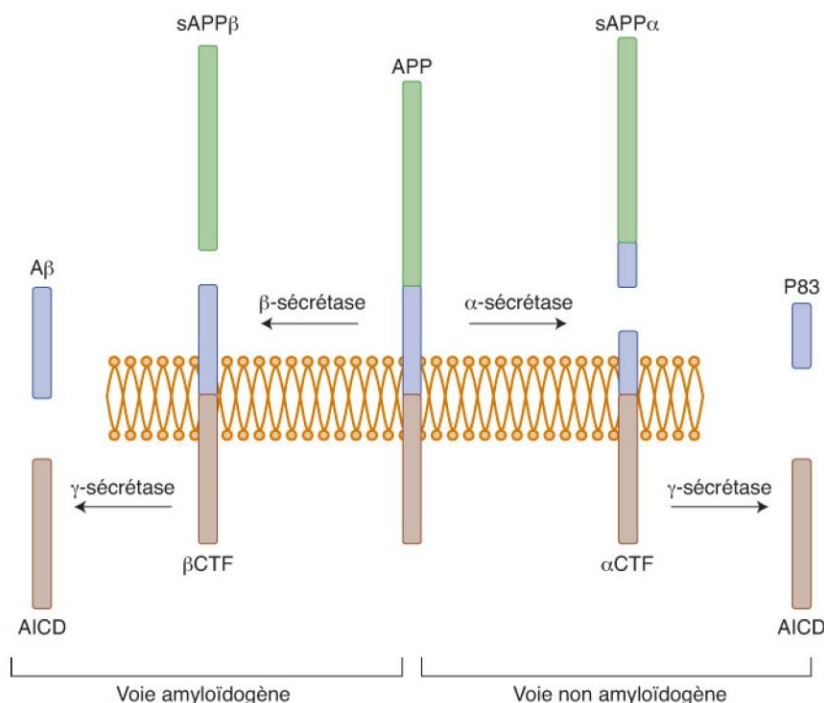
### I. Amyloïdogénèse

La formation du peptide  $A\beta$  dépend du métabolisme du peptide précurseur amyloïde (APP). Dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer, on retrouve une mutation sur le gène qui code pour APP, porté par le chromosome 21. On aura également des mutations sur les gènes Préséniline 1 (PS1) et Préséniline 2 (PS2) portés respectivement par le chromosome 14 et le chromosome 1. Ces deux gènes

participent à la régulation du catabolisme de l'APP de façon directe ou indirecte. Ce sont des  $\gamma$ -sécrétases ou des activateurs de  $\gamma$ -sécrétases, enzyme qui intervient dans le clivage de l'APP. Les mutations sur ces trois gènes vont entraîner une augmentation de la production du peptide A $\beta$ . Ces formes génétiques sont rares et représentent moins d'1% des cas d'Alzheimer. Dans les autres formes de maladie d'Alzheimer, appelées formes sporadiques, rentrent en jeu l'influence de nombreux facteurs de risques dont les plus connus sont l'âge et l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E. (11)

## A. Métabolisme de l'APP

La formation du peptide A $\beta$  va dépendre de l'intervention de certaines enzymes lors du clivage de l'APP. (Fig. 2)



**Fig. 2 : Schéma des mécanismes de dégradation de l'APP** <sup>12</sup>

Dans la voie non-amyloïdogénique, bénéfique pour les neurones, l'APP est clivé par l' $\alpha$ -sécrétase pour conduire à la libération d'un peptide  $\alpha$ APP, impliqué dans la croissance et la protection neuronale, et un fragment carboxy-terminal  $\alpha$ CTF qui, sous l'action de la  $\gamma$ -sécrétase, donnera P83 et l'APP intracellulaire.

Dans la voie amyloïdogénique, on aura d'abord un clivage par la  $\beta$ -sécrétase qui va modifier le métabolisme de l'APP et libérer un peptide  $\beta$ APP et un fragment  $\beta$ CTF. Celui-ci sera clivé à son tour par la  $\gamma$ -sécrétase et provoquera la libération du peptide A $\beta$ 42. Ce dernier va alors s'accumuler, soit par surproduction, soit par un défaut d'élimination. Le peptide A $\beta$ 42 est d'abord oligomérique soluble mais va

rapidement s'agréger pour former des plaques amyloïdes insolubles dans l'espace intercellulaire. (12)

## B. Toxicité de l'A $\beta$

Le peptide A $\beta$ 42 a été identifié comme nécessaire au développement de la maladie d'Alzheimer mais on sait difficilement sous quelle forme il est neurotoxique. Il existe en effet sous différentes formes, d'abord soluble mais aussi sous forme d'un peptide oligomérique (oA $\beta$ ) et ensuite sous forme insoluble dans les plaques amyloïdes. Les recherches semblent démontrer que ce sont surtout les formes solubles qui vont être impliquées dans la neurodégénérescence et principalement l'oA $\beta$  qui sera corrélé au déclin cognitif et à la sévérité de la maladie d'Alzheimer. (13)

L'accumulation des oA $\beta$ 42 favorise entre autres l'internalisation, par endocytose, des récepteurs NMDA, via une cascade de réactions. Ceci va donc réduire leur disponibilité au niveau des synapses et ainsi diminuer la transmission nerveuse dépendante du glutamate, principalement dans l'hippocampe, et dont le rôle est essentiel dans le processus de mémorisation. Il en découlera également une accumulation du neurotransmetteur dans la fente synaptique, ce qui, nous l'avons vu précédemment, entraînera un phénomène d'excitotoxicité. In vitro, oA $\beta$  provoquerait également la production de cytokines pro-inflammatoires par les astrocytes et la microglie. (13)

Déjà évoqué précédemment, la libération du peptide A $\beta$  va inhiber le relargage de l'acétylcholine avec un impact sur l'activation des récepteurs post-synaptiques. On aura également une baisse du flux de choline et une diminution du transport lipidique.

Les peptides A $\beta$  libérés en excès vont se regrouper en amas pour former des plaques amyloïdes qui, lorsqu'elles seront entourées d'une couronne de neurites en DNF, vont donner naissance aux plaques séniles. Dans ces dernières, on pourra trouver des protéines responsables de réactions inflammatoires telles que des antiprotéases ou des facteurs du complément. (11)

Les dépôts amyloïdes seront surtout localisés dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe, là où les cellules sont les plus vulnérables. Le peptide A $\beta$  est donc impliqué dans la maladie d'Alzheimer par 2 phénomènes, en entraînant d'abord une toxicité neuronale, puis en potentialisant les lésions et la destruction neuronale, notamment par activation de la microglie. (14)

## II. Dégénérescence neurofibrillaire

### A. Protéine tau et Maladie d'Alzheimer

Les protéines tau sont présentes physiologiquement dans l'organisme. Dans un neurone normal, elles servent à stabiliser les microtubules qui jouent un rôle important dans les mécanismes de transport intraneuronal.

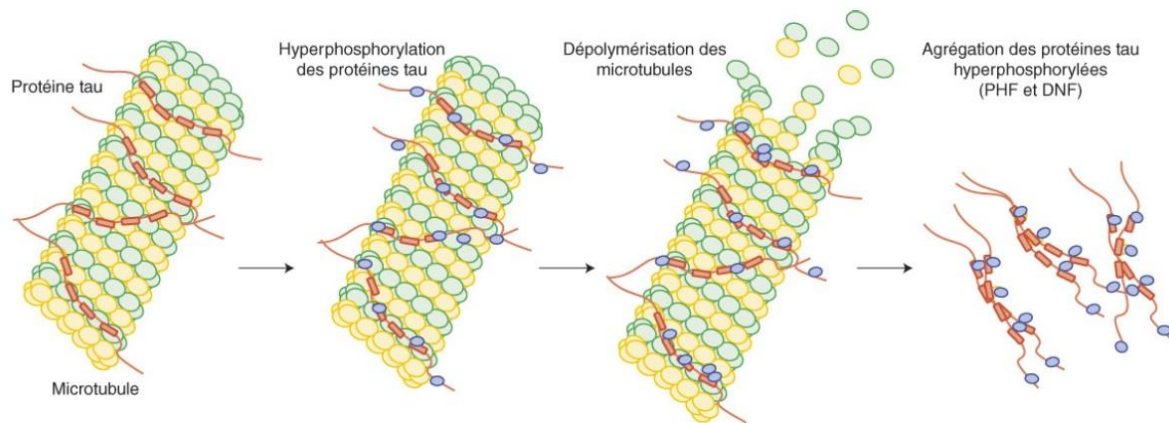


Fig. 3 : Hyperphosphorylation de la protéine tau <sup>12</sup>

Dans la maladie d'Alzheimer, ces protéines tau vont être phosphorylées et s'agrègent en paire de filaments en hélice (PHF). Ces PHF sont des filaments pathologiques et constituent des marqueurs ultrastructuraux du processus dégénératif de type Alzheimer. On décrira la DNF comme étant une accumulation intraneuronale de fibrilles formées de ces PHF. (Fig. 3)

La DNF est non spécifique de la maladie d'Alzheimer, c'est un processus lié à l'âge que l'on retrouve dans d'autres pathologies telles que la trisomie 21, la maladie de Parkinson ou la maladie de Pick. Elle reste cependant toujours liée à des troubles cognitifs quand elle est présente dans les régions corticales associatives. (11)

## B. Développement du processus de DNF

La DNF est un processus surtout localisé dans la région hippocampique et qui impliquera des manifestations cliniques lorsqu'il s'étendra suivant un chemin précis d'extension. Son développement n'est pas aléatoire et obéit à une cascade réactionnelle propre. (11)

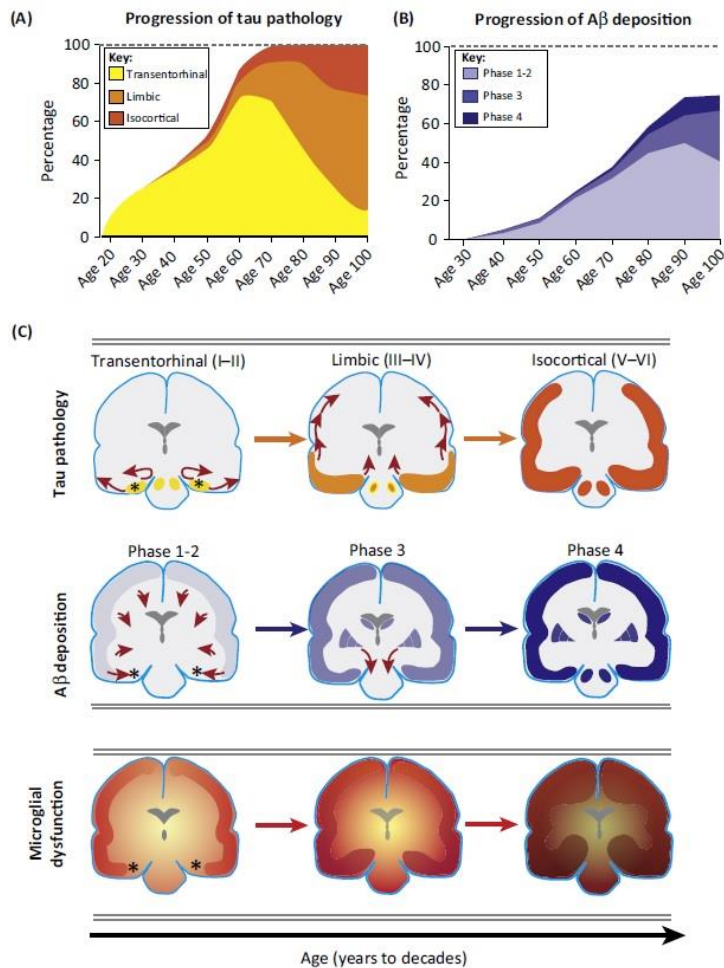
La pathologie tau peut débuter des dizaines d'années avant l'accumulation du peptide A $\beta$  en plaques amyloïdes et pourrait être initiée dès l'âge de 20 ans. Son développement peut être découpé en plusieurs stades (Fig. 4) :

- STADE TRANSENTORHINAL : développement dans le cortex transentorhinal, ce stade est encore asymptomatique et concerne 50% des individus.
- STADE LIMBIQUE : la pathologie tau s'étend jusqu'aux régions allocorticales et on observe le début d'un déclin cognitif.
- STADE ISOCORTICAL : la pathologie s'étend jusqu'au néocortex et sera toujours accompagnée des plaques séniles, ou neuritiques,

contenant des neurones en DNF composés de protéines tau hyperphosphorylées agrégées. (15)

La cascade amyloïde se développera en parallèle et suivra un processus d'extension complètement opposé (Fig. 4) :

- DEBUT : l'amyloïdogénèse ne débiterait qu'à partir de l'âge de 40 ans et serait initiée dans le néocortex.
- PROGRESSIVEMENT : la cascade amyloïde se propage dans les régions allocorticales puis dans l'hippocampe et le cortex transentorhinal. (15)



**Fig. 4 : Développement des trois mécanismes conduisant à la maladie d'Alzheimer <sup>15</sup> :**

- (A) Evolution de la pathologie tau au cours du temps, qui pourra débiter dès l'âge de 20 ans.
- (B) Evolution des dépôts Aβ au cours du temps, avec apparition plus tardive, dès l'âge de 40 ans.
- (C) Progression dans les différentes zones cérébrales de la pathologie tau, des dépôts amyloïdes et de la réaction microgliale au cours de la maladie d'Alzheimer.

On peut observer des plaques amyloïdes chez des patients non déments, de la même façon qu'on observera des neurones en DNF sans symptômes liés. (15) L'étude de l'évolution de la maladie d'Alzheimer et du développement des deux mécanismes cellulaires que nous venons de décrire, permet d'affirmer que la maladie résulte de la coexistence de ces deux phénomènes. La démence de type Alzheimer débutera à partir d'un seuil atteint de DNF, quand les mécanismes compensatoires ne suffiront plus à empêcher l'apparition des signes cliniques. (11)

### III. Cellules microgliales

Les phénomènes d'amyloïdogénèse et de DNF peuvent donc se développer indépendamment sans entraîner l'apparition de symptômes cliniques, et un troisième phénomène entrerait alors en jeu. Un dysfonctionnement de la réponse immunitaire microgliale serait cet élément déclencheur qui permettrait la progression vers la démence. (15)

#### A. Microglie

Les cellules gliales sont situées dans le système nerveux en contact étroit avec les neurones. Elles ont pour but de surveiller leur environnement chimique et interagissent par de nombreux mécanismes avec ces derniers. Elles vont notamment servir à éliminer leurs déchets et peuvent également produire la myéline qui va isoler les fibres nerveuses et accélérer la transmission du signal électrique. On aura deux types de cellules gliales :

- La macroglie composée des astrocytes et des oligodendrocytes.
- La microglie qui joue un rôle dans la phagocytose.

La microglie dérive des cellules myéloïdes et compose environ 12% des cellules du cerveau. Sa concentration est plus ou moins importante selon les régions cérébrales, avec une prépondérance dans l'hippocampe.

Les cellules microgliales font partie des sentinelles du cerveau et constituent les macrophages résidents du système nerveux central (SNC). Elles sont donc capables de migrer, proliférer et phagocyter dans le but de maintenir l'homéostasie tissulaire. (15,16)

Dans un cerveau mature, la microglie est dans un état latent et sert à surveiller l'environnement cérébral, elle sera donc activée en réponse à certains stimuli. (14)

Dans le cerveau en développement, elle a un rôle majeur dans l'établissement du réseau neuronal et dans l'élimination des neurones en apoptose. (15)

Son activation est caractéristique de la neuroinflammation, et on l'observe dans de nombreuses pathologies telles que l'épilepsie ou les pathologies neurodégénératives. La microglie est très sensible à son environnement et possède



une plasticité qui lui permet, en réponse à une lésion du SNC, de s'activer rapidement et de modifier sa morphologie. (16,17)

Lors de la maladie d'Alzheimer, on observe une forte réaction gliale qui se manifestera par un nombre important d'astrocytes hypertrophiques ayant pour but initial de phagocyter les neurones morts. Cependant, on aura surtout une quantité importante de cellules microgliales dont le rôle est de phagocyter les lésions cérébrales mais qui vont provoquer une réaction inflammatoire non négligeable. (11)

## B. Activation de la microglie

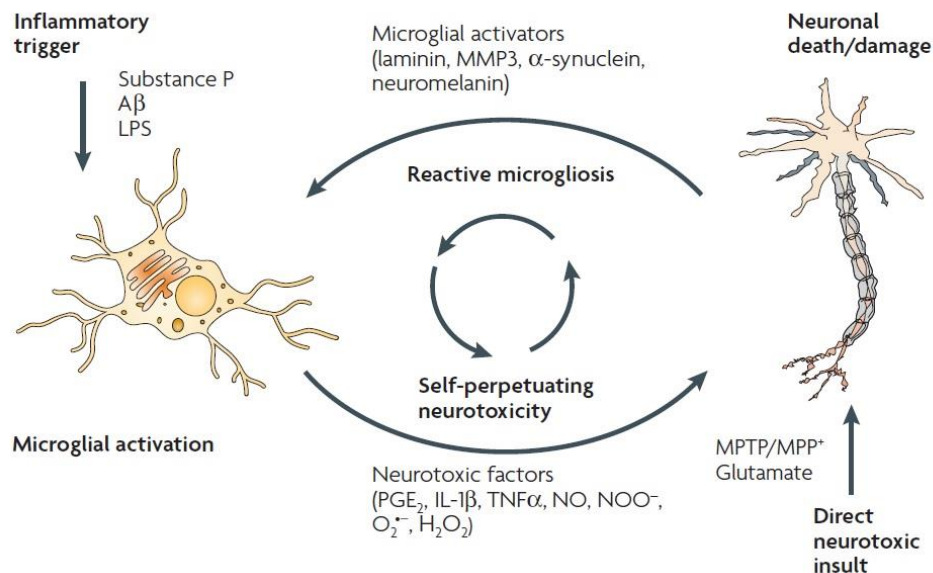
A l'état activé, la microglie présentera de nombreuses molécules de surfaces telles que le CD14 ou des récepteurs de chimiokines. Elle aura alors plusieurs fonctions essentielles à la survie neuronale :

- Eliminer les débris cellulaires toxiques.
- Participer à la réponse immunitaire innée.

De par ces activités primordiales, la microglie est donc impliquée dans :

- Le développement du cerveau en renforçant l'élimination programmée de certaines cellules nerveuses.
- Elle semble renforcer la survie des neurones en libérant des facteurs anti-inflammatoires.
- Elle facilite la réparation cellulaire en dirigeant les cellules souches vers les sites d'inflammation.

Cependant, la microglie peut se retrouver dans un état suractivé qui va induire des effets neurotoxiques (Fig. 5). On aura une production de superoxyde, de monoxyde d'azote (NO), de  $TNF\alpha$ , qui sont cytotoxiques. Les stimuli conduisant à cet état sont nombreux, allant de la mort ou la détérioration neuronale à l'exposition à des toxines environnementales. (14)



**Fig. 5 : Neurotoxicité de la suractivation de la microglie** <sup>14</sup>

Cette situation se retrouve dans de nombreuses pathologies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer. Des facteurs inhibant la suractivation de la microglie ont été identifiés :

- Cannabinoïdes
- Cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF-β)
- Oestrogènes
- Glucocorticoïdes
- Apoptose de la microglie

Lorsque ces mécanismes de protection ne sont pas activés, ou quand ils s'avèrent insuffisants face à l'importance de la réponse inflammatoire, la microglie entraîne la mort neuronale et conduit progressivement vers une pathologie neurodégénérative.

### C. Microglie et maladie d'Alzheimer

Des études tendent à montrer l'implication d'une réponse immunitaire microgliale dans l'augmentation du risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer. Le développement de la DNF et des plaques amyloïdes déclencherait une réponse microgliale délétère, entraînant une interaction entre l'inflammation, la pathologie tau et le peptide Aβ toxique pour le cerveau. (15)

La microglie est très sensible aux variations de son microenvironnement et perd vite sa fonction initiale bénéfique.

On a tout d'abord la DNF qui auto-entretient une réponse inflammatoire. En effet, la protéine tau phosphorylée déclenche une importante réaction inflammatoire de la microglie, qui elle-même aggrave la pathologie tau. On aura, de ce fait, une

réponse inflammatoire qui ne va cesser d'augmenter et exercer un pouvoir neurotoxique. (15)

En parallèle, la réaction microgliale pourra être médiée par le peptide A $\beta$  qui a la capacité d'activer de nombreux récepteurs de l'inflammation présents sur les cellules immunitaires cérébrales. A la surface de la microglie, ces récepteurs pourront être variés, parmi lesquels le CD14, TLR-2, ou d'autres récepteurs scavengers. Par cette propriété pro-inflammatoire, le peptide A $\beta$  va induire, via la suractivation microgliale, la libération de nombreux facteurs cytotoxiques et notamment les espèces réactives de l'oxygène (ROS) déjà cités précédemment. (13)

## D. Récepteurs de surfaces de la microglie

L'activation de la microglie participe à la destruction neuronale dans les maladies neurodégénératives. C'est grâce aux Récepteurs de Reconnaissance de Pathogènes (PRR) que la microglie pourra identifier les stimuli neurotoxiques. Les PRR sont des récepteurs capables de reconnaître des motifs universels appelés PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) et interviennent dans l'immunité innée pour discerner le non soi pathogène du non soi non pathogène. On aura donc un grand nombre de récepteurs membranaires à la surface de la microglie impliqués dans la réponse immunitaire, et dont certains seront à l'origine de la réponse inflammatoire excessive et de la production des ROS (Fig. 10). Leur activation peut également moduler la phagocytose du peptide A $\beta$  et le niveau des médiateurs inflammatoires. (13,14)

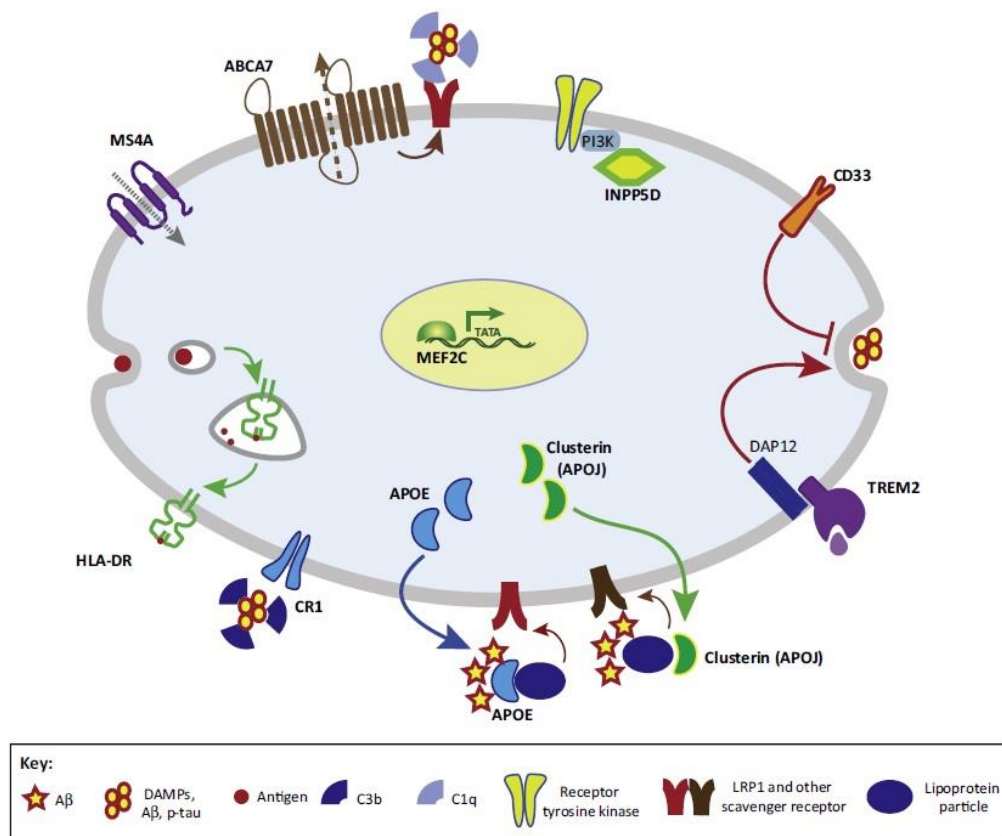


Fig. 6 : Protéines membranaires impliquées dans la réponse microgliale de la Maladie d'Alzheimer <sup>15</sup>

## **1. Toll-Like Récepteurs (TLR)**

Les TLR sont des PRR capables de reconnaître les PAMPs et ainsi déclencher la réponse immunitaire innée quand ils reconnaissent des agents infectieux. Ils sont nombreux et vont de TLR-1 à TLR-12.

La microglie exprime une partie des TLR, de TLR-1 à TLR-9, qui seront liés à son activation et à la neurotoxicité induite. On pourra citer les TLR-2, TLR-4 et TLR-9 qui induiront la production de NO, et le TLR-4 qui sera un récepteur du LPS, un stimulus neuroinflammatoire de la cellule microgliale. (14)

## **2. Les Récepteurs Scavengers (SR)**

Ce sont également des PRR capables de reconnaître les lipoprotéines modifiées. On dénombre 8 classes de SR allant de A à H.

Les récepteurs SR-A, SR-B1 et CD36 participent à la production de ROS par la microglie, en réponse au peptide A $\beta$  fibrillaire. (14)

## **3. TREM2 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2**

TREM2 est une protéine transmembranaire présente sur les monocytes, macrophages et microglie. Elle reconnaît les changements du microenvironnement lipidique, ce qui arrive lors de l'accumulation du peptide A $\beta$ . On aura une corrélation importante entre l'expression de TREM2 et la sévérité de la maladie d'Alzheimer.

TREM2 va induire la transmission d'un signal intracellulaire via DAP12 et SYK pour promouvoir la phagocytose, l'élimination des neurones en apoptose et diminuer la libération de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$  et TNF $\alpha$ . (13, 15, 18, 19)

## **4. Protéines du complément**

Dans la maladie d'Alzheimer, l'accumulation du peptide A $\beta$  active le complément. Lors de sa cascade d'activation, la C3 convertase va donc cliver la protéine C3 en C3a soluble et C3b qui va se lier à la cellule.

C3b forme un complexe par sa liaison aux A $\beta$  agrégés qui va se lier à CR1 et sera phagocyté par la microglie. Le complexe C3b-A $\beta$  pourra également être transporté par un récepteur CR1 érythrocytaire pour être dégradé par les macrophages hépatiques. En parallèle, le fragment C3a sera capable de déclencher une réaction inflammatoire.

D'autres protéines du complément pourront intervenir telles que C1q ou le Complexe d'Attaque Membranaire (MAC). MAC est fortement exprimé sur les cellules

microgliales des patients Alzheimer et serait impliqué dans le processus neurodégénératif. (14,15)

La protéine tau hyperphosphorylée est également capable de déclencher le complément, cette activation apparaît donc inévitable lors du développement de la maladie d'Alzheimer et pourra représenter un cofacteur important du processus dégénératif et neurotoxique de la pathologie. (11)

### **5. CD33 : Cluster of Differentiation 33**

CD33 est une protéine transmembranaire exprimée sur les cellules myéloïdes et les cellules souches hématopoïétiques concernées. Elle fait partie de la famille des lectines de type immunoglobuline fixant l'acide sialique.

Les plaques amyloïdes sont associées à des protéines sialiques et des glycolipides. La liaison de CD33 au ligand sialique entraîne l'inhibition d'expression de NF- $\kappa$ B et JAK/STAT pro-inflammatoires. Cependant CD33 diminue aussi l'élimination du peptide A $\beta$ . (15)

### **6. Clusterin ou APOJ**

APOJ est une glycoprotéine chaperon sécrétée par les astrocytes et la microglie. Avec APOE, elles constituent les apolipoprotéines les plus exprimées dans le cerveau. Elle joue un rôle dans le transport lipidique mais se lie aussi au peptide A $\beta$  pour favoriser son élimination via les SR. (15)

### **7. NADPH Oxydase**

La NADPH Oxydase est une enzyme membranaire qui catalyse la production de superoxyde à partir d'oxygène. Elle jouera un rôle dans la libération de ROS puisqu'elle est activée par différents stimuli tels que les peptides inflammatoires ou de nombreuses neurotoxines. La protéine du complément CR3 (ou MAC1 Récepteur) est principalement responsable de l'activation de ce PRR microglial. (14)

L'activation de la microglie est un mécanisme physiologique qui augmente avec l'âge. La réponse inflammatoire est donc inévitable, ce qui va augmenter les risques de développement de pathologies neurodégénératives. La neurotoxicité de la microglie sera donc progressive, et il est important d'étudier son mécanisme et pouvoir identifier ses stimuli, afin d'être en mesure de proposer des traitements adaptés à ces pathologies.

## IV. Facteurs de risques

### A. L'âge

La maladie d'Alzheimer ne fait pas partie du processus normal de vieillissement, mais l'âge est le facteur de risque le plus connu de cette maladie. Cependant, cela ne signifie pas que la majorité de la population vieillissante sera atteinte de cette pathologie. On recense d'ailleurs des cas chez des personnes de moins de 65 ans, on parlera alors de maladie d'Alzheimer du sujet jeune.

Nous l'avons vu précédemment, cette maladie a des débuts précoces, bien en amont de l'apparition des premiers signes cliniques. On estime qu'après l'âge de 65 ans, le risque de développer la pathologie double tous les cinq ans. Avec l'âge, les mécanismes de réparation de l'organisme sont altérés y compris dans le cerveau. De plus, le vieillissement augmentera également le risque de maladies cardiovasculaires qui pourront favoriser le développement des pathologies de type Alzheimer.

### B. Apolipoprotéine E

ApoE est l'apolipoprotéine majeure du SNC et est produite principalement par les cellules de la glie. Elle est impliquée dans le transport du cholestérol et le métabolisme lipidique. Elle transporte également les matériaux lipidiques nécessaires à la réparation neuronale et aura donc un rôle neuroprotecteur. Dans la maladie d'Alzheimer, ApoE peut également interagir avec les agrégats de peptide A $\beta$  et favoriser la formation de dépôts amyloïdes. (11,15)

ApoE existe sous trois isoformes protéiques principales E2, E3 et E4, donnant alors les différents génotypes possibles  $\epsilon 2\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3\epsilon 4$  et  $\epsilon 4\epsilon 4$ . L'allèle le plus fréquent est l'allèle  $\epsilon 3$  alors que celui le plus retrouvé chez les patients Alzheimer sera l'allèle  $\epsilon 4$ . L'allèle  $\epsilon 2$  a été identifié comme étant un facteur neuroprotecteur.

ApoE4 constitue donc le premier facteur de risque dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer. Le risque de développer la pathologie serait douze fois plus important avec deux copies de l'allèle  $\epsilon 4$  par rapport à ApoE3. Cependant, un patient portant le génotype  $\epsilon 4\epsilon 4$  ne développera pas forcément une maladie d'Alzheimer. (11,13)

L'impact sur le cerveau de l'ApoE est multifactoriel, mais il semblerait que les effets sur la neuroinflammation dépendent de l'isoforme protéique. En effet, ApoE est un modulateur de la réponse immunitaire innée et pourra agir sur la production de cytokines pro-inflammatoires. On observera donc une réponse inflammatoire plus importante en présence d'un génotype  $\epsilon 4\epsilon 4$  avec notamment une activation de la production de prostaglandines PGE2 pro-inflammatoires et une inhibition de l'expression de TREM2 anti-inflammatoire. (13,15)

## C. Autres facteurs de risque

Les facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie ou l'obésité, sont impliqués depuis longtemps dans la survenue de démences et notamment de pathologie de type Alzheimer. Une meilleure prise en charge de ces facteurs permettrait alors de diminuer l'incidence de la maladie.

L'amélioration des conditions de vie, et notamment une alimentation variée et équilibrée, permettrait également de diminuer ce risque.

Un haut niveau d'éducation a été associé à un risque de survenue plus tardif de démences. La théorie de la réserve cognitive serait présentée comme capable d'augmenter la durée de la période asymptomatique. Elle serait renforcée dès l'enfance par l'environnement familial, le niveau socio-professionnel, l'hygiène de vie ou encore l'activité physique. Une accumulation importante de peptides amyloïdes aurait été observée dans les cerveaux de personnes ne se plaignant pas de troubles cognitifs. Cette réserve cognitive permettrait donc à certains individus de supporter et compenser une charge amyloïde pathologique.

Ces observations sont à nuancer car une meilleure prise en charge de ces facteurs de risque entraîne aussi un vieillissement de la population ce qui sera logiquement lié à un risque croissant de démence. (20)

## V. Thérapies actuelles

A ce jour, il n'existe toujours pas de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer. Le mécanisme physiopathologique de la maladie expliquerait l'apparition tardive des symptômes qui résulteraient de la dégénérescence des systèmes cholinergiques et glutamatergiques.

Les médicaments actuels n'agissent pas sur le mécanisme cellulaire de la maladie, mais ils permettent de ralentir son évolution et retarder l'apparition de nouveaux symptômes. L'instauration et le renouvellement de ces traitements doivent être décidés par le médecin prescripteur, la primoprescription étant réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou gériatrie. Le choix de la classe médicamenteuse se fera selon le stade de la maladie.

### A. Les inhibiteurs de la Cholinestérase

On envisage cette classe thérapeutique pour les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. (Annexe 4)

Le système cholinergique est le premier système de neurotransmission atteint dans cette maladie. Le neuromédiateur entrant en jeu est l'acétylcholine dont le métabolisme est régulé par deux enzymes, l'acétylcholine transférase (ChAT) et

l'acétylcholine estérase. La première permet la synthèse de l'acétylcholine à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A, tandis que la seconde est responsable de sa dégradation en choline et acide acétique. (Fig.7)

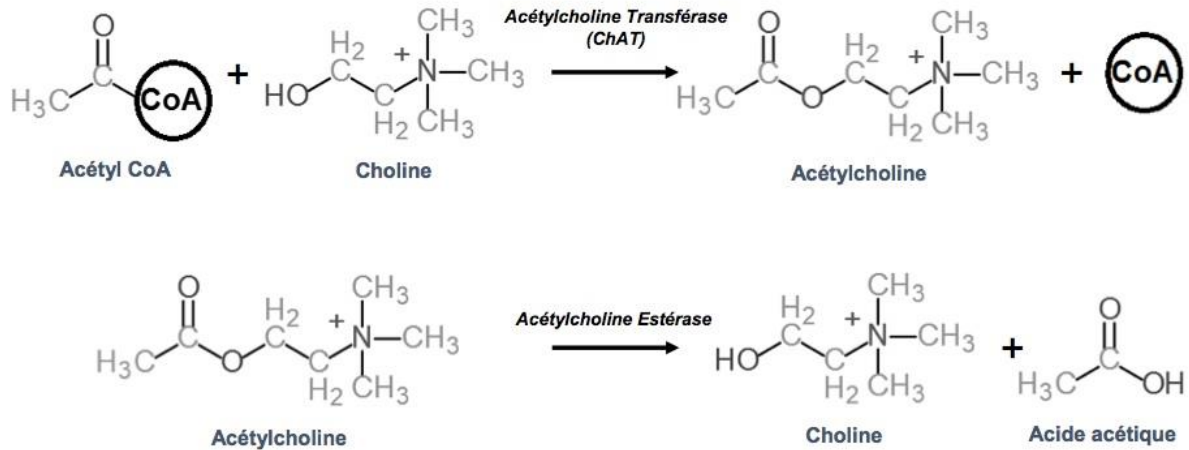
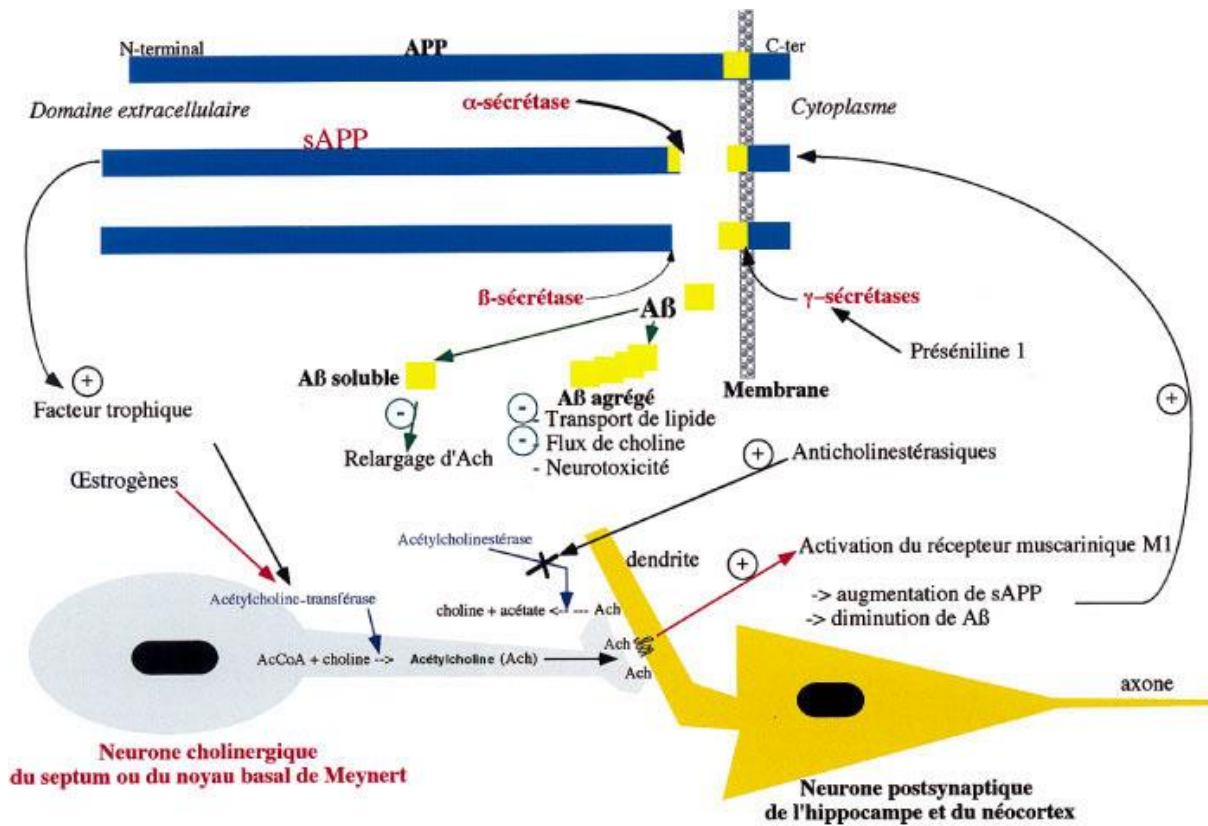


Fig. 7 : Métabolisme de l'Acétylcholine <sup>21</sup>

Lors de sa libération, l'acétylcholine va activer les récepteurs muscariniques et nicotiniques des neurones post-synaptiques ce qui va libérer une protéine précurseur de l'amyloïde (APP) alpha soluble capable d'activer à son tour la ChAT et ainsi augmenter la production d'acétylcholine.

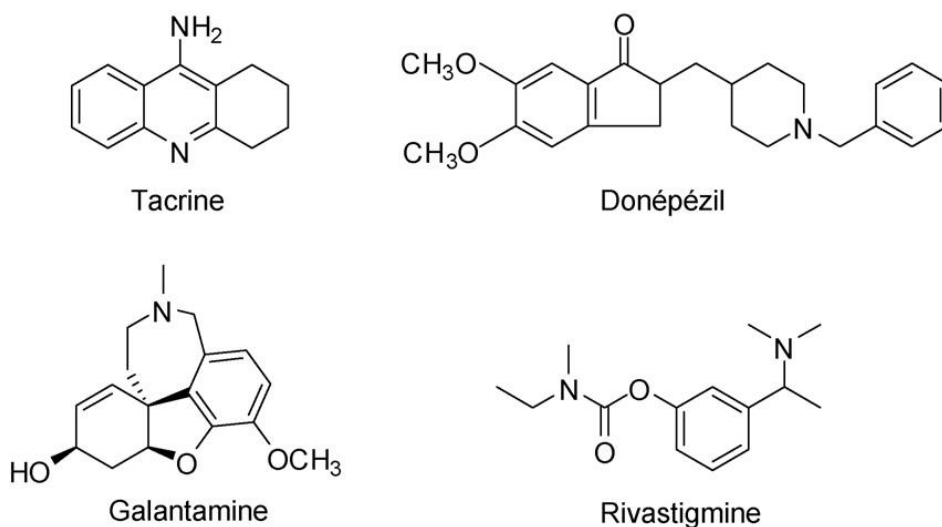
Dans le cerveau d'un patient Alzheimer, le métabolisme de l'APP provoque la libération en excès de l'amyloïde bêta (A $\beta$ ) avec plusieurs conséquences. Le peptide A $\beta$  inhibe le relargage de l'acétylcholine, entraîne une baisse du flux de choline et une diminution du transport lipidique. Ceci entraîne une chute de la concentration en acétylcholine dans la fente synaptique avec un impact sur l'activation des récepteurs post-synaptiques. En parallèle, on aura une action de l'acétylcholine estérase dans la fente synaptique, qui viendra accentuer cette déplétion en neurotransmetteur cholinergique. On aura donc un retentissement sur l'activité de la ChAT qui sera fortement diminuée, principalement dans l'hippocampe et le cortex cérébral. (11) (Fig.8)





**Fig. 8 : Métabolisme de l'APP et synapse cholinergique**<sup>11</sup> : Par son activation des récepteurs nicotiniques et muscariniques, l'acétylcholine stimule la libération de l'APP soluble (sAPP) qui va activer la ChAT et favoriser la formation d'acétylcholine. Dans la maladie d'Alzheimer, l'excès d'Aβ va diminuer le relargage de l'acétylcholine et limiter le flux de choline avec un impact majeur sur la transmission du signal cholinergique. Les inhibiteurs de la choline estérase ont pour but d'inhiber la dégradation de l'acétylcholine et augmenter sa concentration dans la synapse.

Les thérapeutiques actuelles ont pour cible l'acétylcholine estérase avec pour but d'essayer de limiter cette destruction d'acétylcholine et renforcer la transmission synaptique cholinergique. (Fig. 9) La Tacrine – COGNEX® a été le premier médicament utilisé, mais retiré du marché pour sa toxicité hépatique.



**Fig. 9 : Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase**<sup>22</sup>

Il reste aujourd'hui sur le marché les inhibiteurs compétitifs et réversibles de l'acétylcholine estérase, avec le Donépézil – ARICEPT® et la Galantamine – REMINYL®, qui vont potentialiser l'activité de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques. Le Donépézil existe en comprimé à 5 mg, qui constituera la dose initiale à prendre en prise unique journalière. On pourra augmenter la posologie jusqu'à donner un comprimé de 10 mg par jour, qui sera la dose maximale recommandée. La Galantamine existe en comprimés à libération prolongée (LP) ou à libération immédiate. Il est donc préconisé une posologie initiale de 8 mg par jour en prise unique grâce à la forme LP ou en deux prises journalières. La dose d'entretien sera obtenue entre 16 et 24 mg par jour, toujours en une prise LP ou deux prises par jour.

On trouvera également la Rivastigmine – EXELON®, inhibiteur de l'acétylcholine estérase et de la butyrylcholine estérase. Elle peut se prendre par voie orale ou transdermique et existe donc sous forme de comprimés, solution buvable ou patches. Selon la voie utilisée, on aura une posologie initiale variable de 3 mg par jour *per os*, en 2 prises de 1,5 mg, à 4,6 mg par jour sous forme de patch. La dose d'entretien sera de 9,5 mg/24h pour la voie transdermique, et comprise entre 6 et 12 mg par jour pour la voie orale, toujours en deux prises.

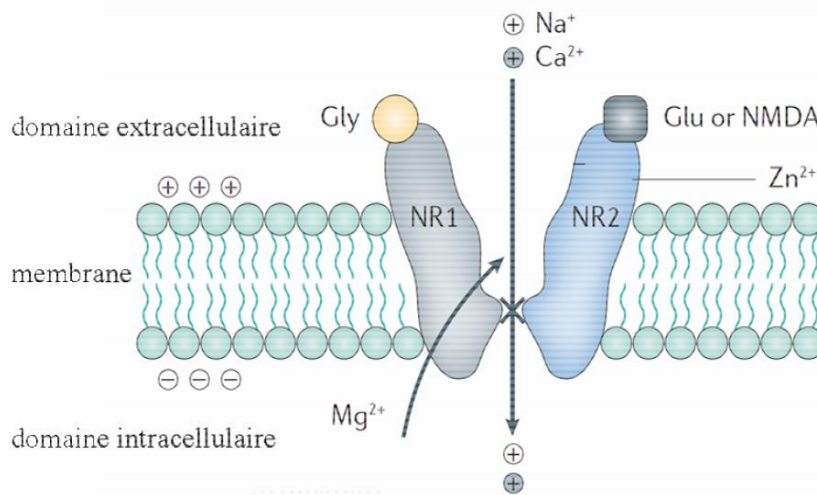
Quelle que soit la molécule utilisée, on aura des effets indésirables fréquents au niveau digestif, cardiaque et neurologique. On observera donc des nausées, vomissements, diarrhées, bradycardies, des hallucinations, de l'agressivité, des convulsions et de l'agitation. Dans certains cas, on pourra noter des cas de crampes musculaires, fatigue, insomnie, céphalées et vertiges.

On veillera donc à ne pas associer des traitements par bêtabloquants qui pourraient exacerber le risque de bradycardie et de trouble du rythme cardiaque, mais également des médicaments anticholinergiques qui diminueraient l'efficacité du traitement pour la maladie d'Alzheimer. (22,23)

## B. Les antagonistes des Récepteurs NMDA

Cette classe thérapeutique sera utilisée dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer.

Le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est un canal ionique, perméable aux ions calcium, activé par le glutamate. Cette activation permet l'ouverture du récepteur, l'entrée d'ions calcium dans le neurone post-synaptique, et la transmission d'un message excitateur. Le glutamate est ainsi le premier neuromédiateur stimulant du système nerveux central. (Fig.10)



**Fig. 10 : Le récepteur NMDA <sup>24</sup>**

Dans la maladie d'Alzheimer, on aurait des dysfonctionnements du métabolisme énergétique, du système de transport du glutamate et un stress oxydant. Couplées à une insuffisance des sites de recapture du glutamate sur les cellules gliales, ces différentes perturbations vont entraîner une accumulation du neurotransmetteur dans la fente synaptique. (Fig.11) Celle-ci va perturber la transmission neuronale et provoquer un influx trop important d'ions calcium pouvant amener à la mort neuronale. C'est pour bloquer ce phénomène d'excitotoxicité et les effets pathologiques des taux élevés de glutamate, que les antagonistes des récepteurs NMDA ont été développés. (24, 25, 26)

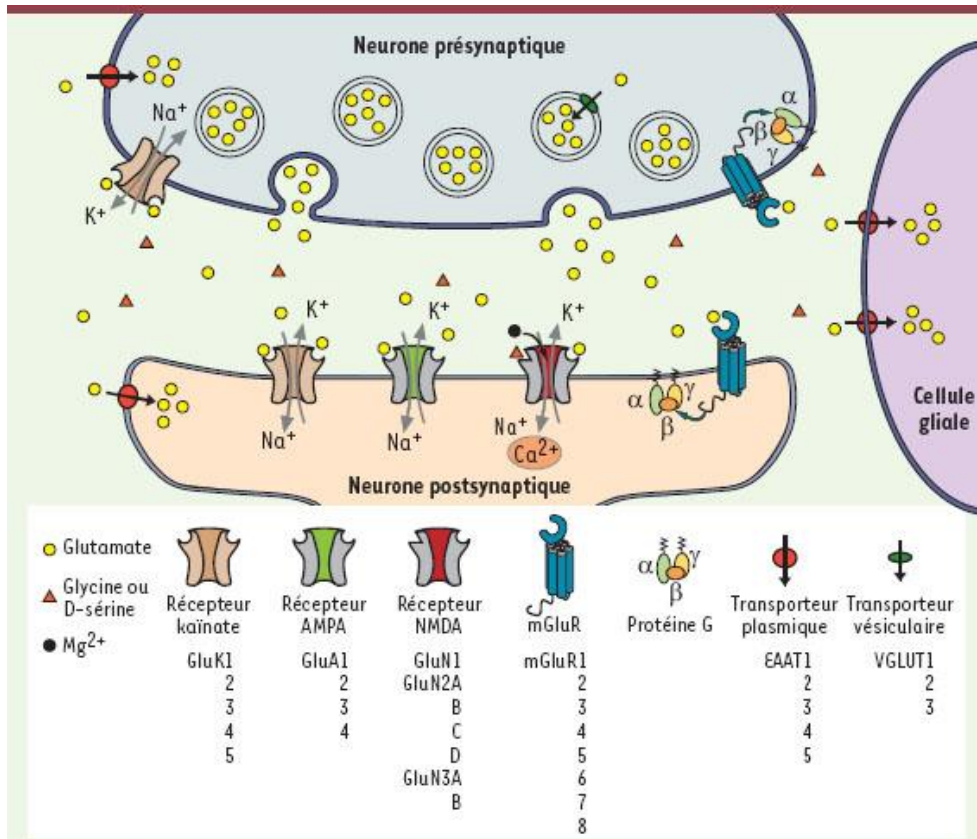


Fig. 11 : La synapse glutamatergique<sup>27</sup>

Il n'existe actuellement qu'un seul représentant de cette famille, la Mémantine – EBIXA®, antagoniste d'affinité modérée à ces récepteurs. Elle est disponible en comprimés dosés à 10 ou 20 mg ou bien en solution buvable dosée à 5 mg par pression, soit 0,5 ml. La posologie initiale sera de 5 mg par jour, de préférence le matin, et pourra être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg par jour. Il faudra veiller à adapter la posologie selon la fonction rénale du malade. On devra donc diminuer la dose maximale à 10 mg par jour pour un patient ayant une insuffisance rénale modérée, avec une clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min. On évitera l'utilisation de la Mémantine en cas d'insuffisance rénale sévère.

Comme pour les inhibiteurs de la cholinestérase, on aura des effets indésirables à plusieurs niveaux avec principalement des effets digestifs de type nausées, vomissements, diarrhée ou constipation. On notera également un risque d'hallucinations, de confusion, de céphalées et de fatigue. (23)

Bien que très largement utilisés, ces traitements restent optionnels et leur efficacité reste limitée. Dans certains cas, ils apportent une légère amélioration des fonctions cognitives et des activités quotidiennes qui reste intéressante tant pour le malade que pour ses aidants. Il est important de réévaluer régulièrement le traitement et son rapport bénéfice/risque.

## VI. Approches non-médicamenteuses

De nombreuses approches non-médicamenteuses se sont développées et font partie intégrante de la stratégie thérapeutique du patient Alzheimer. Elles permettraient d'améliorer ses conditions de vie et de préserver le plus longtemps possible les fonctions cognitives encore intactes.

On pourra séparer les techniques ciblant les troubles cognitifs en deux catégories qui se différencient par leur approche de groupe ou au cas par cas.

### A. Stimulation cognitive

Cette première technique a pour critère indispensable la dimension de groupe. L'objectif est une stimulation générale de la cognition au travers d'exercices variés. Ceux-ci vont permettre de parcourir les différentes capacités cognitives telles que la mémoire sémantique, la mémoire autobiographique, la fluence verbale, la compréhension ou les fonctions exécutives.

Son efficacité dans les stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer n'a pas été démontrée. (20)

### B. Thérapie de réminiscence

Aussi appelée thérapie par évocation du passé, la thérapie de réminiscence est également une technique de travail en groupe mais avec un procédé et des objectifs différents.

Il semblerait que, dans les démences, certains souvenirs autobiographiques anciens soient relativement préservés, y compris à un stade avancé de la maladie. Leur évocation et leur partage en groupe servirait à capitaliser le sentiment d'identité et à stimuler les capacités de socialisation des malades. Lors des séances, on pourra utiliser des objets personnels ou des photos pour faciliter la récupération des souvenirs, et il est même possible de faire appel à des proches, membres de la famille ou amis.

D'après certaines études, l'efficacité se limiterait à la mémoire autobiographique et soulagerait la symptomatologie dépressive. Cependant, ces résultats seraient discutables et contredits par l'étude REMCARE menée en 2012. (20)

### C. Prise en charge cognitive individuelle

On envisage les techniques au cas par cas, car les attentes et les besoins des patients et leurs familles sont trop hétérogènes. L'objectif est d'aider les patients à développer des stratégies de compensation de leurs difficultés dans la vie quotidienne.

Cette prise en charge doit débuter par une évaluation précise des capacités cognitives résiduelles du patient. Celles-ci serviront de base pour travailler un renforcement cognitif ayant pour cible les capacités cognitives disponibles plutôt que de viser celles déjà déficitaires.

## D. La thérapie du voyage

Certaines thérapeutiques non-médicamenteuses visent à réduire, cette fois-ci, l'expression des symptômes comportementaux de la maladie. Nous l'avons vu précédemment, parmi ces troubles, les patients peuvent présenter un état d'errance et de déambulation assez fréquent. Ceci pose le problème de la vigilance permanente du personnel soignant dans les maisons d'accueil.

Depuis Janvier 2017, l'EHPAD Notre Dame de la Treille à Valenciennes expérimente la thérapie du voyage. Déjà utilisée en Suisse et en Italie, cette thérapie a pour objectif de calmer le besoin de fugue du patient en lui donnant l'illusion de partir. Elle vise aussi à réduire la consommation de médicaments dont les anxiolytiques.

L'établissement a donc aménagé un espace complet créant l'illusion d'être dans une gare. On aura une pièce dédiée au quai d'embarquement, une seconde pièce faisant office de wagon et aménagée avec quatre vrais fauteuils de train, une télévision faisant défiler un paysage extérieur qui pourra varier en fonction de la saison et de la destination, et des trompe-l'œil aux murs pour les décors et les indications habituellement retrouvées dans les gares. (Fig.12)

Le patient pourra être accompagné d'un thérapeute ou d'un proche et embarquera donc pour un voyage d'une durée de 15 à 45 minutes, quelle que soit la destination qu'il aura choisie.

L'utilisation de ce concept italien permet d'apaiser le malade et de réduire les troubles de l'anxiété, l'agressivité et la déambulation. (28,29)



Fig. 12 : Photos de la gare fictive de l'EHPAD Notre Dame de la Treille à Valenciennes<sup>28</sup>

## E. Aromathérapie

L'utilisation des huiles essentielles ne cesse de se développer depuis quelques années et principalement dans les services de gériatrie ou de soins palliatifs. Leur usage dans d'autres pays d'Europe, tels que l'Allemagne ou la Grande-Bretagne, est déjà bien répandu et rassure pour leur développement dans les hôpitaux de France. L'un des établissements pionniers de l'hexagone est le Centre Hospitalier de Valenciennes grâce au service du Dr Géraldine Gommez qui ne cesse de développer des thérapeutiques alternatives aux médicaments courants.

C'est donc en toute logique que l'aromathérapie tend à trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique de la maladie d'Alzheimer et deux études sont déjà en cours dans notre pays.

Les Hôpitaux de Paris ont débuté la première sur trois centres hospitaliers avec pour but de mesurer l'apport des diffusions aromatiques sur les troubles du comportement et du sommeil retrouvés chez les patients Alzheimer.

La seconde étude est menée dans le centre mémoire de ressources et de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. L'objectif sera d'améliorer le comportement, la motricité et la cognition des patients déjà atteints de la maladie mais aussi de ceux qui présentent un risque. Grâce à des capteurs vidéo, le personnel médical repère les troubles du sommeil, de l'orientation, l'agitation et les autres manifestations comportementales. Des solutions non médicamenteuses et variées seront alors proposées parmi lesquelles on aura la diffusion d'huiles essentielles. (30)

Le choix de l'huile essentielle utilisée se veut adapté au patient et donc personnalisé. La mémoire olfactive, qui semble être la plus résistante dans la maladie d'Alzheimer, permet de mettre en avant l'importance des odeurs chez le sujet. Dans l'attente des résultats des études menées, on peut déjà citer quelques essences qui ont prouvé leur intérêt thérapeutique.

La lavande est connue pour ses vertus apaisantes et sera notamment utilisée pour diminuer l'anxiété et l'agressivité des patients.

Les agrumes, à l'inverse, pourront être utilisés pour stimuler le patient.

On pourra également citer le petit grain bigaradier pour son action calmante et apaisante, et le citron ou l'orange douce pour prendre en charge la dépression.



## Partie 3 : Immunothérapie et Recherche biomédicale

### I. La recherche biomédicale

L'article R.1121-1 du code de la santé publique donne une définition précise de la recherche biomédicale :

« Les recherches biomédicales portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

La recherche biomédicale désigne donc l'ensemble des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Elle est indispensable et ne sera mise en œuvre qu'après un avis favorable d'un comité de protection des personnes et un accord de l'autorité compétente.

Elle se fait sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée, dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

La recherche biomédicale se fait dans le but de trouver un candidat médicament actif sur une cible biologique et nécessite de commencer par l'identification et la caractérisation des cibles thérapeutiques potentiellement impliquées dans une pathologie donnée. Le développement d'un médicament se fera donc suivant plusieurs phases allant des essais précliniques jusqu'à l'élaboration d'un protocole d'essai clinique. (31)

#### A. Etudes précliniques

La phase préclinique permet d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*). Les études seront menées sur des modèles animaux de trois espèces différentes, en sélectionnant au moins une espèce de rongeur.

Cette étape consistera à étudier la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie du candidat médicament en observant, par exemple, son mécanisme d'action, sa vitesse de diffusion dans l'organisme, sa distribution ou la dose à laquelle il sera actif. Les effets indésirables et l'efficacité seront également évalués.

C'est lors de cette étape que sera estimée la dose à administrer chez l'homme.  
(32)

## B. Etudes cliniques

La phase clinique permet de passer chez l'homme. Son objectif sera d'évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez des volontaires sains ou malades. Les chances pour le médicament d'arriver sur le marché vont alors dépendre du rapport bénéfique/risque. Les études cliniques se déroulent en plusieurs phases distinctes. (33,34)

### **1. Phase I**

Les études de phase I visent à observer l'évolution de la molécule dans l'organisme en fonction du temps. Lors de cette étape, la toxicité et la tolérance dose-dépendante du candidat médicament seront évaluées pour déterminer la dose maximale tolérée.

La phase I sera menée sur un petit nombre de personnes, volontaires et le plus souvent en bonne santé.

### **2. Phase II**

L'étude va se concentrer sur l'efficacité du produit sur le patient malade en vue de déterminer la dose minimale efficace du médicament et ses éventuels effets indésirables. La phase II pourra être scindée en deux parties.

La phase IIa s'effectue sur un petit groupe de patients, le plus souvent en bonne santé et étudie les effets pharmacodynamiques à travers une exposition courte au médicament.

La phase IIb se déroule sur un nombre limité de patients malades, lors d'une exposition courte ou peu prolongée. Cette phase s'intéresse alors à l'efficacité thérapeutique de la molécule en vue de déterminer la dose optimale à utiliser, qui permettra d'obtenir la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables.

### **3. Phase III**

Cette étape de l'étude clinique est réalisée sur un nombre plus important de patients malades pouvant aller de 100 personnes à plus de 1000. Les patients sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de pouvoir comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence, s'il existe, ou bien à un placebo.

Cette phase dure beaucoup plus longtemps et peut nécessiter quelques années d'observation. Elle s'intéresse à la sécurité d'emploi du médicament et évalue son efficacité et sa tolérance dans des conditions proches de la pratique courante. C'est la phase finale avec la mise sur le marché.

#### 4. Phase IV

Cette étape se déroule après la mise sur le marché et constitue la pharmacovigilance. Elle permettra d'affiner les connaissances sur le médicament utilisé et mettra en évidence les effets indésirables rares ainsi que leur fréquence. La posologie pourra également être adaptée selon les observations réalisées.

### C. Protocole de l'essai clinique

Un protocole d'essai thérapeutique doit être rédigé avant le début de l'étude et aura pour rôle de fixer les objectifs, la méthode et les différentes étapes de l'essai. A l'issue de ce dernier, le suivi de ce protocole et les analyses statistiques permettront de définir de manière objective et scientifique si le médicament est efficace et quels seront les effets indésirables éventuels.

La méthodologie pouvant être variée, il est donc important de définir et connaître les termes utilisés dans la rédaction de ce protocole.

Un essai thérapeutique peut être monocentrique ou multicentrique. Dans le premier cas, tous les patients de l'étude seront suivis dans le même hôpital, tandis que dans le second, ils seront recrutés dans plusieurs villes et parfois plusieurs pays différents.

Le médecin peut avoir recours à l'utilisation d'un placebo qui sera présenté comme un médicament ayant le même aspect que celui testé mais ne contiendra aucune molécule active. Son utilisation permet alors de savoir si les effets présentés par le patient, bénéfiques ou néfastes, sont dus à la nouvelle molécule ou non.

Un essai thérapeutique peut se dérouler en simple aveugle, auquel cas le patient ne sait pas s'il prend le traitement actif ou un placebo, alors que le médecin en aura connaissance. Ceci permet de ne pas influencer le patient.

Dans le cas où la décision serait de n'influencer ni le patient, ni le médecin, l'essai se ferait en double aveugle et aucune des parties n'aurait connaissance des personnes qui obtiennent la molécule active ou le placebo.

Enfin, dans la majorité des essais cliniques, l'essai sera randomisé et un tirage au sort permettra de définir si le patient recevra le traitement ou le placebo. (35)

## II. Immunothérapie

### A. L'immunité

L'organisme humain a besoin de pouvoir se défendre contre les différents pathogènes et peut donc faire appel à son immunité innée ou bien à son immunité adaptative.

L'immunité innée est un facteur essentiel de la réponse immunitaire. Elle est naturelle mais pas non spécifique et son but sera de discriminer rapidement le soi du non soi. Elle aura deux fonctions primordiales :

- Permettre l'élimination du pathogène et le contrôle de sa prolifération
- Activer le système adaptatif

L'élimination du pathogène peut se faire par phagocytose ou par activation du complément. Elle fait appel notamment aux monocytes et aux macrophages, implique la reconnaissance de motifs constants et propres aux microorganismes, et constitue une réponse rapide et sans mémoire des événements passés.

L'activation du système adaptatif va s'appuyer sur les cytokines produites par le système immunitaire inné et sur les molécules de co-stimulation.

La réponse immunitaire adaptative s'appuie sur la reconnaissance d'un antigène qui constitue une petite partie du pathogène ciblé. Elle sera donc spécifique, lente mais surtout permettra de développer une mémoire importante pour prévoir les infections futures. Elle se scinde en deux mécanismes différents, l'immunité humorale et cellulaire.

L'immunité à médiation cellulaire fait intervenir le lymphocyte T CD8 et implique un temps de latence lors du premier contact avec l'antigène. Elle a pour objectif la destruction de ce dernier et la cytolyse. Elle entre en jeu quand l'antigène a un développement intracellulaire.

L'immunité à médiation humorale repose cette fois sur le lymphocyte B et aboutit à la production d'anticorps. La reconnaissance de l'antigène par ce lymphocyte, avec coopération cellulaire du lymphocyte T CD4+, entraîne une différenciation en plasmocyte qui sera la cellule effectrice et productrice des anticorps ou immunoglobulines (Ig). Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Un clone de lymphocyte B ne permet la production que d'un seul type d'immunoglobuline. Elles peuvent être solubles ou membranaires, et ce sont elles qui reconnaîtront l'antigène. On aura d'abord une production d'IgM puis surtout des IgG par la suite.

## B. Principe d'immunothérapie

L'immunothérapie fait partie des nouvelles stratégies thérapeutiques et se développe depuis plusieurs années. Deux techniques d'immunisation se distinguent, l'une passive et l'autre active.

L'immunisation passive peut être naturelle grâce aux IgG maternelles transmises par le placenta ou le lait maternel, qui fournira aussi les premières IgA au nourrisson. Elle sera également thérapeutique grâce aux anticorps monoclonaux. Cette immunothérapie passive a une durée d'efficacité limitée et n'active pas le

système immunitaire. Elle nécessite alors des administrations répétées du fait de l'absence de mémoire immunitaire.

L'immunisation active fera appel à la vaccination, très largement répandue dans les pays développés. Elle aura un but prophylactique ou thérapeutique avec un intérêt anti-infectieux voire anti-tumoral. Cette fois-ci, la technique repose sur le développement d'une mémoire immunitaire qui débutera dès la première administration du vaccin. Des rappels seront toutefois nécessaires afin d'optimiser la réponse immune, qui sera alors plus forte et plus rapide.

Le choix est pris de se concentrer sur l'immunothérapie passive pour la fin de cette thèse.

### 1. Structure des antigènes et anticorps

L'immunité adaptative repose sur la capacité des cellules à reconnaître un antigène. Celui-ci sera défini comme une molécule ou un micro-organisme reconnu spécifiquement par le système immunitaire.

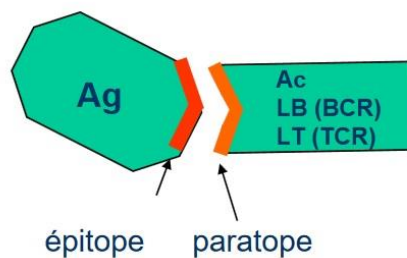


Fig. 13 : Schéma représentatif de la reconnaissance d'antigène

L'épitope représente la structure qui pourra être reconnue par le récepteur spécifique, appelé paratope. (Fig.13) Il est généralement de petite taille et plusieurs épitopes différents sont retrouvés sur le même antigène. Cependant, il n'est pas spécifique puisqu'un même épitope peut être présent sur plusieurs antigènes différents.

Le système immunitaire peut être activé par les xénoantigènes, qui sont des antigènes étrangers à l'espèce et regroupent, par exemple, les agents infectieux, d'origine bactérienne ou virale, et les allergènes.

Il peut également réagir à la présence d'alloantigènes, qui seront retrouvés dans l'espèce mais variables d'un individu à l'autre, parmi lesquels se retrouvent les antigènes de groupe sanguin du système ABO.

Parmi les différentes cellules impliquées dans la réponse immunitaire, les immunoglobulines seront capables de reconnaître les épitopes.

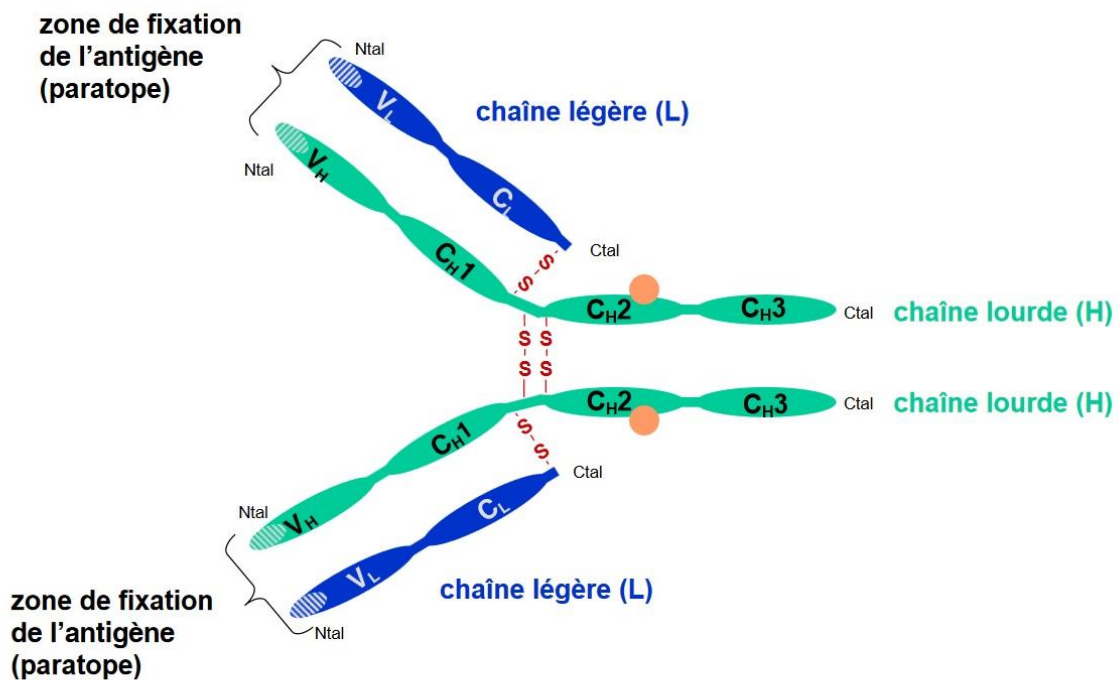


Fig. 14 : Schéma de la structure d'un anticorps

La structure de base de l'immunoglobuline est composée de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées entre elles par plusieurs ponts disulfures. (Fig.14) Les extrémités N-terminales de ces chaînes vont former le fragment Fab capable de fixer l'antigène. Le fragment Fc, composé des extrémités C-terminales des chaînes lourdes, sera capable de se fixer au composant C1q du complément ou aux cellules effectrices du système immunitaire.

## 2. Mécanismes d'action des immunoglobulines

Une fois libérées, les immunoglobulines vont pouvoir agir à plusieurs niveaux dans la réponse immunitaire.

Elles vont d'abord permettre la neutralisation des bactéries, des virus ou des toxines. L'IgA sera principalement responsable de la neutralisation mucoale, alors que l'IgG agira au niveau systémique.

Les immunoglobulines vont promouvoir l'opsonisation qui consistera à favoriser la phagocytose des antigènes par les macrophages et les neutrophiles, qui reconnaîtront le fragment Fc des anticorps.

L'activation du complément sera également possible et conduira à la formation du complexe lytique ou à l'opsonisation.

Enfin, les anticorps peuvent être impliqués dans la cytotoxicité à médiation cellulaire. Ils vont fixer, dans un premier temps, la cellule cible pour ensuite fixer les cellules effectrices et permettre la lyse de cette cible. Cette cytotoxicité médiée par les anticorps est principalement retrouvée dans la défense anti-virale et anti-parasitaire.

L'action des anticorps monoclonaux repose sur ces quatre mécanismes et va permettre de développer des thérapies ciblées dans de nombreux domaines.

### III. Maladie d'Alzheimer et immunothérapie passive

L'approche la plus répandue dans le domaine de la recherche est l'immunothérapie passive par anticorps anti-A $\beta$  qui permettrait d'éliminer le peptide amyloïde, en partie grâce aux récepteurs Fc exprimés sur la microglie. Pour le moment, les essais d'immunisation passive dans le but de traiter la maladie d'Alzheimer n'ont pas permis d'arrêter ou d'inverser le déclin cognitif. En effet, même si on arrive à observer une élimination des peptides A $\beta$  extracellulaires, des effets indésirables importants sont notifiés, ne permettant pas une sécurité d'emploi suffisante. (13)

#### A. Bapineuzumab

Le bapineuzumab est un anticorps monoclonal humanisé spécifique de la partie N-terminale de l'A $\beta$ . Il a été conçu pour réduire la formation des plaques amyloïdes et améliorer l'élimination du peptide A $\beta$ .

Entre 2007 et 2008, quatre essais cliniques de phase 3, assez identiques, ont été menés en parallèle dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du bapineuzumab chez des patients à formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Ces essais se sont déroulés en séparant les patients porteurs de l'ApoE4 des non porteurs, et en limitant les doses de bapineuzumab chez ces premiers, pour minimiser le risque de développement d'effets indésirables. (36)

##### **1. Etude 301**

L'étude 301 (NCT00574132 sur ClinicalTrials.gov) est une étude de phase 3 débutée en décembre 2007 et achevée en Juin 2012.

Menée par Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, en collaboration avec les laboratoires Pfizer, elle est multicentrique, avec des sites répartis en Europe, aux Etats-Unis et au Canada, randomisée, réalisée en double aveugle et versus placebo.

Elle s'intéresse à des patients à forme légère à modérée de la maladie, non porteurs de l'ApoE4, auxquels sera administré soit un placebo, soit le bapineuzumab, à des doses de 0,5 mg/kg ou de 1 mg/kg. Le rythme d'administration sera d'une

injection IV toutes les 13 semaines, à raison de 6 injections, soit une durée moyenne d'exposition de 18 mois.

Près de 1331 patients ont participé à l'étude, âgés de 50 à 88 ans, de sexe féminin ou masculin, avec un score au test MMSE compris entre 16 et 26, et pouvant être traités par un inhibiteur de la cholinestérase ou par la mémantine. (36, 37, 38, 39)

## **2. Etude 302**

L'étude 302 (NCT00575055 sur ClinicalTrials.gov) est une étude de phase 3 débutée en décembre 2007 et achevée en avril 2012.

Comme l'étude précédente, elle est dirigée par les laboratoires Janssen, en collaboration avec Pfizer, elle est multicentrique, cette fois-ci seulement sur des sites répartis aux Etats-Unis, randomisée, réalisée en double aveugle et versus placebo.

L'essai s'intéresse toujours à des patients à forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer, mais qui seront, cette fois-ci, porteurs de l'ApoE4.

L'étude comptera 1121 patients, avec les mêmes critères d'inclusion, qui recevront également le placebo ou le bapineuzumab, à 0,5 mg/kg ou à 1 mg/kg, suivant le même rythme d'administration. (36, 37, 38, 40)

## **3. Etude 3000**

C'est la troisième étude de phase 3 qui s'intéresse aux effets du bapineuzumab, elle débute en juin 2008 et sera arrêtée en août 2012, suite au manque d'efficacité clinique observé dans les essais 301 et 302.

L'étude 3000 (NCT00667810 sur ClinicalTrials.gov) est dirigée par les laboratoires Pfizer, multicentrique, sur des sites répartis sur les cinq continents, randomisée, réalisée en double aveugle et versus placebo.

Comme pour l'étude 301, l'essai inclut des patients à forme légère ou modérée de la maladie d'Alzheimer, et non porteurs de l'ApoE4, qui recevront soit le placebo, soit le bapineuzumab à une dose de 0,5 mg/kg ou de 1 mg/kg, à raison de 6 injections IV, espacées de 13 semaines chacune.

Sur les 890 participants initiaux, seuls 102 patients recevant 0,5 mg/kg de bapineuzumab, 94 patients recevant 1 mg/kg et 124 patients recevant le placebo, auront fini l'essai. (Fig.15)

L'étude prévoyait un groupe randomisé qui devait recevoir une dose de 2 mg/kg de bapineuzumab, mais qui a finalement reçu 1 mg/kg de l'anticorps monoclonal car le risque de développer des œdèmes cérébraux était trop élevé. Afin de surveiller l'apparition de ces effets indésirables, une IRM cérébrale est systématiquement réalisée 6 semaines après chaque injection. (36,41)



#### **4. Etude 3001**

La dernière étude de phase 3, portant sur le bapineuzumab, débute en janvier 2008 et sera également arrêtée prématurément en août 2012.

L'étude 3001 (NCT00676143 sur ClinicalTrials.gov), toujours menée par les laboratoires Pfizer, est aussi multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle et versus placebo.

A la différence de l'essai précédent, elle s'intéresse à des patients à forme légère ou modérée de la maladie d'Alzheimer porteurs de l'ApoE4, mais qui recevront toujours, soit le placebo, soit le bapineuzumab à une dose de 0,5 mg/kg, et suivant le même rythme d'administration. La même surveillance, par IRM cérébrale, sera imposée à ces patients.

Sur près de 1100 participants recrutés, seuls 398 patients ayant reçu le bapineuzumab et 285 patients ayant reçu le placebo, finiront l'essai. Les abandons seront principalement liés à la survenue d'effets indésirables ou à l'arrêt prématuré de l'étude. (Fig.15)

Les mêmes critères d'inclusion ont été respectés dans les deux études, qui vont alors recruter des patients âgés de 50 à 88 ans, de sexe féminin ou masculin, avec un diagnostic probable de la maladie d'Alzheimer, un score au test MMSE compris entre 16 et 26, et une IRM en accord avec la probabilité d'une pathologie de type Alzheimer. (36,42)

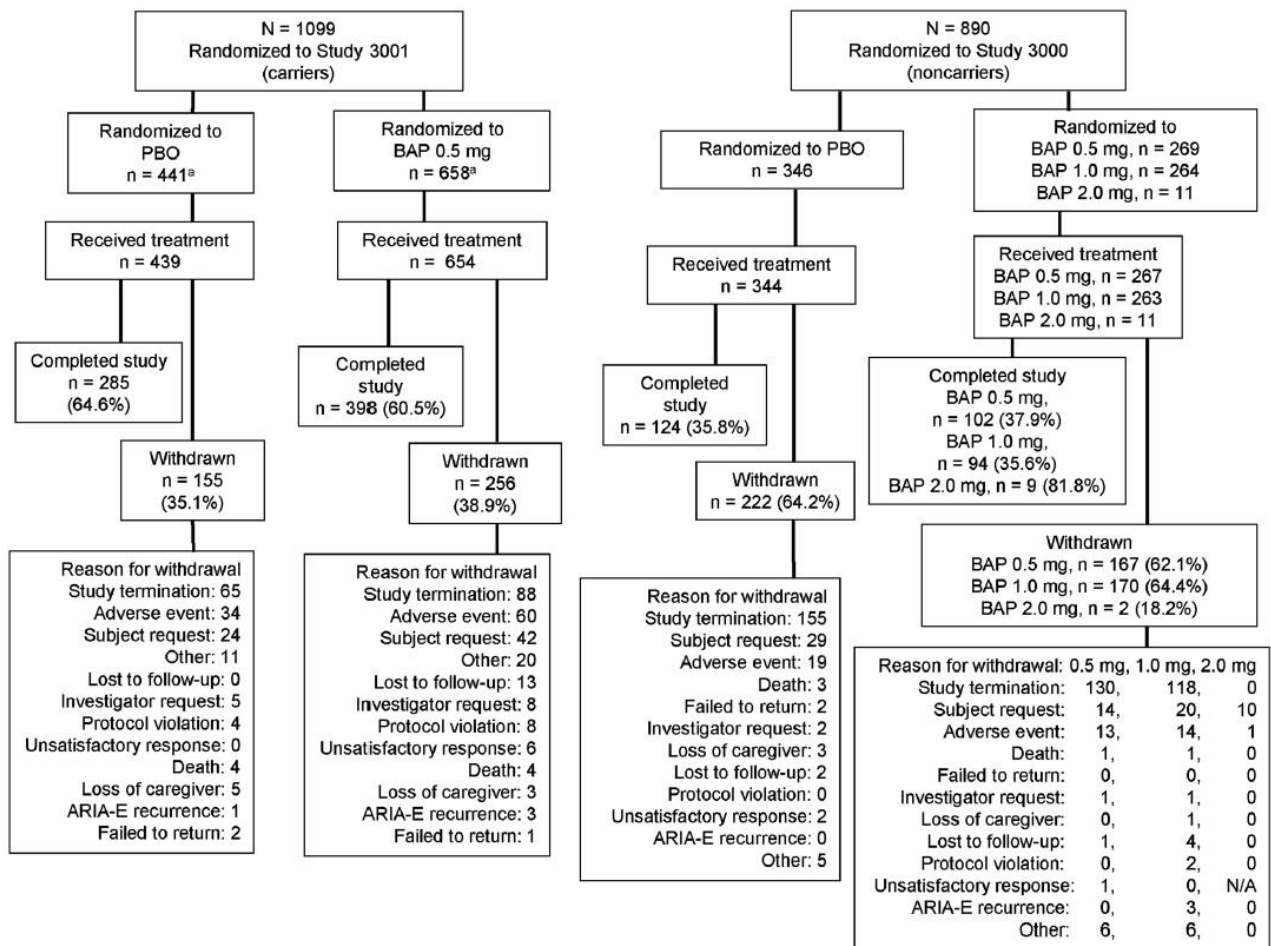


Fig. 15 : Randomisation des patients dans les études 3000 et 3001 <sup>36</sup>

## 5. Résultats et discussion

Le traitement IV par bapineuzumab, lors des études 301 et 302, montre une réduction de l'accumulation des peptides A $\beta$  agrégées, surtout chez les porteurs de l'ApoE4, et permet de confirmer que l'anticorps monoclonal pénètre le cerveau pour aller jusqu'à sa cible.

Une réduction de la concentration de protéine tau phosphorylée a été observé dans le LCR des patients porteurs de l'ApoE4 et ayant reçu le bapineuzumab. En parallèle, ce taux a augmenté dans le groupe placebo des porteurs de l'ApoE4. A l'inverse, aucune différence significative n'a été notée dans le groupe des non porteurs.

En terme de sécurité d'emploi, plus de 80% des participants ont déclaré un, ou plusieurs, effet indésirable. Le plus fréquent est le développement d'œdèmes cérébraux, décelés grâce au suivi par IRM cérébrale tout au long des essais.

Malgré ces observations, les deux études n'ont pas montré de réel bénéfice sur le plan clinique, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré des deux essais suivants.

A la différence des études 301 et 302, aucun effet sur la concentration en protéine tau phosphorylée, dans le LCR, n'a été observé lors des essais 3000 et 3001. Ces derniers n'ont donc pas permis de confirmer les résultats sur les biomarqueurs, mais cette interprétation reste limitée du fait de l'échantillon réduit qui découle de l'interruption des essais.

La notification de nombreux cas d'œdèmes cérébraux, plus importants dans le groupe 3001 porteurs de l'ApoE4 et ayant reçu le bapineuzumab, confirme que le risque de développer cet effet indésirable est dose dépendant et augmente également avec le nombre d'allèle  $\epsilon 4$ .

Même si d'autres effets secondaires ont été relevés, comme des microhémorragies cérébrales ou des céphalées, l'utilisation de bapineuzumab par voie IV, à raison d'une injection toutes les 13 semaines, reste bien tolérée.

D'un point de vue global, ces quatre essais de phase 3 n'ont montré aucun avantage sur le plan clinique et aucune amélioration de la fonction cognitive.

Plusieurs hypothèses seraient alors à développer, la première étant la nécessité d'une administration plus précocement pour améliorer la réussite du traitement. La question se pose également de savoir si la durée d'exposition à l'anticorps est suffisante, ou si la dose, limitée à cause des risques d'effets secondaires cérébraux, n'est pas trop faible.

Sur la base de ces résultats, des essais de phase 3, sur des patients à forme prodromique ou légère de maladie d'Alzheimer, sont lancés pour tester le solanezumab et le gantenerumab, deux autres anticorps monoclonaux anti-A $\beta$ . (36, 37, 38)

## B. Aducanumab

Le faible taux de réussite des essais visant le peptide A $\beta$ , menés jusqu'à ce jour, pourrait être dû à l'incapacité ou à la difficulté de l'anticorps à accéder à sa cible, ou à la bonne cible, dans le cerveau. Une approche thérapeutique monoclonale a été développée en s'appuyant sur la sélection de clones humains de lymphocytes B reconnaissant des néo-épitopes présents sur les agrégats de peptides A $\beta$ . A partir des lymphocytes B mémoires, il a été possible de mettre au point l'aducanumab (BIIB037).

L'aducanumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre les A $\beta$  agrégés mais qui peut également réagir sélectivement avec les oA $\beta$  et les filaments amyloïdes insolubles. Lors des études précliniques, un analogue de l'aducanumab a passé la barrière hémato-encéphalique des cerveaux de souris transgéniques et a montré une réduction dose-dépendante des A $\beta$  sur les plaques séniles.

L'étude PRIME a été menée dans le but d'évaluer les effets d'une injection intraveineuse mensuelle d'aducanumab chez des patients à forme prodromique ou légère de maladie d'Alzheimer. (43)

## 1. Etudes précliniques

Lors des études précliniques qui ont précédées l'essai PRIME, il a été administré l'aducanumab chez des souris à une dose unique de 30 mg/kg, par voie intrapéritonéale. L'anticorps monoclonal s'est lié aux plaques amyloïdes dans les cerveaux de souris femelles avec une demi-vie évaluée à 2,5 jours.

L'administration de cette dose unique n'a pas montré d'effets sur la concentration plasmatique ou cérébrale en A $\beta$  ce qui confirme que l'aducanumab ne se lie pas aux monomères solubles mais reconnaît bien des néo-épitopes sur les agrégats d'A $\beta$ .

## 2. Design de l'étude PRIME

L'étude PRIME (44), menée par les laboratoires Biogen, est un essai de phase 1, randomisé, multicentrique, réalisé en double-aveugle et versus placebo.

L'objectif est de déterminer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'une injection mensuelle d'aducanumab chez des patients à forme prodromique ou légère de maladie d'Alzheimer.

L'essai a recruté 165 patients, âgés de 50 à 90 ans, sur 33 sites répartis aux Etats-Unis, atteints d'une maladie d'Alzheimer confirmée par imagerie PET-scan. Ils ont été traités sur une période de 54 semaines, entre Octobre 2012 et Janvier 2014.

Les volontaires ont reçu une injection mensuelle par intraveineuse, soit du placebo, soit de l'aducanumab à des doses de 1, 3, 6 ou 10 mg/kg. On aura une répartition quasi homogène sur les 5 groupes en termes d'âge, de sexe, d'évaluation cognitive et de présence de l'allèle ApoE4. (Fig.16)

Characteristic	Placebo (n=40)	Aducanumab				Total (n=165)*	
		1 mg kg <sup>-1</sup> (n=31)	3 mg kg <sup>-1</sup> (n=32)	6 mg kg <sup>-1</sup> (n=30)	10 mg kg <sup>-1</sup> (n=32)		
Years of age (mean $\pm$ s.d.)	72.8 $\pm$ 7.2	72.6 $\pm$ 7.8	70.5 $\pm$ 8.2	73.3 $\pm$ 9.3	73.7 $\pm$ 8.3	72.6 $\pm$ 8.1	
Female sex (n (%))	23 (58)	13 (42)	17 (53)	15 (50)	15 (47)	83 (50)	
ApoE $\epsilon$ 4 (n (%))	Carriers	26 (65)	19 (61)	21 (66)	21 (70)	20 (63)	107 (65)
	Non-carriers	14 (35)	12 (39)	11 (34)	9 (30)	12 (38)	58 (35)
Clinical stage (n (%))	Prodromal	19 (48)	10 (32)	14 (44)	12 (40)	13 (41)	68 (41)
	Mild	21 (53)	21 (68)	18 (56)	18 (60)	19 (59)	97 (59)
MMSE (mean $\pm$ s.d.)	24.7 $\pm$ 3.6	23.6 $\pm$ 3.3	23.2 $\pm$ 4.2	24.4 $\pm$ 2.9	24.8 $\pm$ 3.1	24.2 $\pm$ 3.5	
Global CDR (n (%))	0.5	34 (85)	22 (71)	22 (69)	25 (83)	24 (75)	127 (77)
	1	6 (15)	9 (29)	10 (31)	5 (17)	8 (25)	38 (23)
CDR-SB (mean $\pm$ s.d.)	2.66 $\pm$ 1.50	3.40 $\pm$ 1.76	3.50 $\pm$ 2.06	3.32 $\pm$ 1.54	3.14 $\pm$ 1.71	3.18 $\pm$ 1.72	
FCSRT sum of free recall score (mean $\pm$ s.d.)	15.2 $\pm$ 8.5	13.2 $\pm$ 9.0	13.8 $\pm$ 8.0	14.4 $\pm$ 8.3	14.6 $\pm$ 8.3	14.3 $\pm$ 8.3	
PET SUVR composite score (mean $\pm$ s.d.)	1.44 $\pm$ 0.17	1.44 $\pm$ 0.15	1.46 $\pm$ 0.15	1.43 $\pm$ 0.20	1.44 $\pm$ 0.19	1.44 $\pm$ 0.17	
AD medications use $\ddagger$ (n (%))	24 (60)	19 (61)	28 (88)	20 (67)	17 (53)	108 (65)	

Percentages are rounded to the nearest integer. AD, Alzheimer's disease; ApoE  $\epsilon$ 4, apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele; CDR, Clinical Dementia Rating; CDR-SB, Clinical Dementia Rating—Sum of Boxes; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; PET, positron emission tomography; SD, standard deviation; SUVR, standard uptake value ratio.

\*Number of patients dosed.

$\ddagger$ Cholinesterase inhibitors and/or memantine.

Fig. 16 : Tableau récapitulatif des caractéristiques d'entrée de la population étudiée <sup>43</sup>

### 3. Résultats de l'essai

Le traitement par aducanumab réduit les plaques amyloïdes d'après les observations réalisées par imagerie PET-scan. Cette réduction se fait de manière dose-dépendante et temps-dépendante.

Après 54 semaines, les utilisations de l'aducanumab à des doses de 3, 6 ou 10 mg/kg montrent une baisse significative de la charge amyloïde, tandis que chez les patients ayant reçu le placebo, on n'observe pas de modification distincte. (Fig.17) Ces résultats d'imagerie seront équivalents quelle que soit la forme prodromique ou légère de la maladie, et que le patient soit porteur ou non de l'allèle ApoE4.

L'impact sur l'évaluation des fonctions cognitives ira dans le même sens. Ainsi, on aura un ralentissement de l'évolution du score MMSE après 1 an de traitement. Il est également dose-dépendant et sera plus marqué chez les patients ayant reçu 3 ou 10 mg/kg d'aducanumab. A l'inverse, les patients sous placebo montrent une aggravation des fonctions cognitives, et du score MMSE, à l'issue des 54 semaines de traitement.

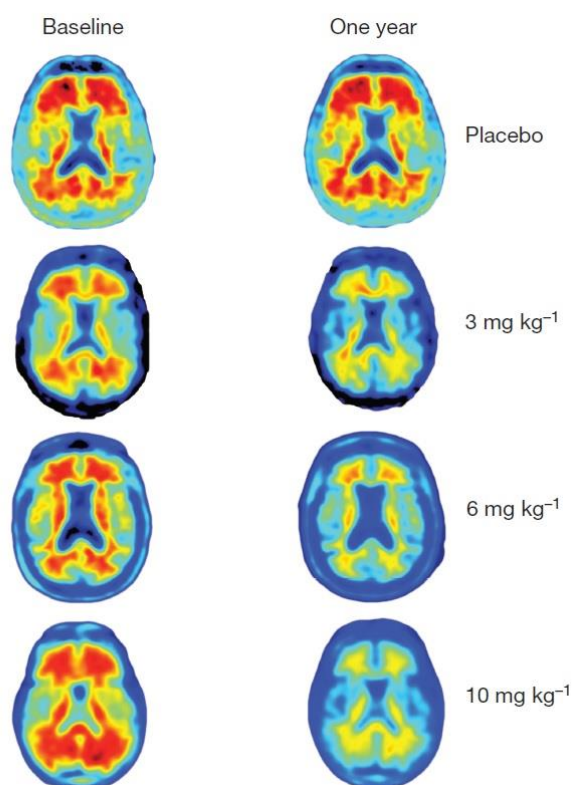


Fig. 17 : Réduction des plaques amyloïdes par aducanumab <sup>43</sup>

#### **4. Sécurité et tolérance du traitement**

Lors du traitement par aducanumab, les effets indésirables les plus fréquents sont des maux de tête, des infections urinaires et des infections des voies respiratoires supérieures.

Chez certains patients, on observe des cas d'ARIA-E. Les ARIA, ou Amyloid Related Imaging Abnormalities, sont des modifications observées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Celles-ci seraient dues à une accumulation de liquide en dehors des cellules cérébrales. Les ARIA-E seront liées à des œdèmes cérébraux. Lors de l'essai, cet effet s'observe en général assez vite après le début du traitement, reste transitoire, avec une amélioration après 4 à 12 semaines. Les patients recevant le placebo ne présentent pas cet effet secondaire, qui sera retrouvé principalement chez les patients à fortes doses d'aducanumab. Tous les cas symptomatiques d'ARIA ont été notifiés comme effet indésirable grave, on recense donc 27 patients lors de l'étude PRIME. Il est intéressant de noter que les patients porteurs de l'ApoE4 ont développé plus d'ARIA-E que les autres volontaires.

Même si l'on a pu dénombrer un décès lors de l'essai, celui-ci n'a pas été lié à l'utilisation de l'anticorps monoclonal. (Annexe 5)

#### **5. Evolution de la recherche sur l'aducanumab**

En considérant qu'il a fallu environ une vingtaine d'années pour que le peptide A $\beta$  s'accumule à un niveau permettant aux patients de rentrer dans l'essai, les résultats observés lors de l'étude PRIME, sur une période de 12 mois d'utilisation de l'aducanumab, semblent encourageant dans l'objectif de développer un traitement capable de modifier la maladie d'Alzheimer.

L'impact sur les fonctions cognitives, et notamment l'évolution du score MMSE, permet d'appuyer l'hypothèse que la diminution de l'A $\beta$  cérébral apporte un bénéfice clinique. Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans cette baisse de la charge amyloïde, parmi lesquels une augmentation du recrutement des cellules microgliales dans le but d'éliminer les dépôts amyloïdes. (43)

Cependant, les effets cliniques de l'aducanumab doivent encore être confirmés dans de plus gros essais et sur des effectifs plus importants. Même si les résultats des études précliniques et de phase 1 permettent d'appuyer la poursuite de la recherche, c'est souvent lors des essais de phase 3 que le candidat médicament déçoit.

Les laboratoires Biogen ont donc initié deux études de phase 3 sur l'aducanumab.

Les essais ENGAGE et EMERGE ont débuté à la fin de l'année 2015. Ils sont multicentriques, randomisés, en double-aveugle et versus placebo, avec pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement par aducanumab chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à ses débuts. Il est prévu de recruter près de 2700 volontaires au total, âgés de 50 à 85 ans, sur plus de 300 sites répartis dans une vingtaine de pays d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie. Les premiers résultats sont attendus pour 2020. (45, 46)

## C. Autres perspectives thérapeutiques

En dehors du Bapineuzumab et de l'Aducanumab, de nombreux autres anticorps monoclonaux, ayant pour cible la pathologie amyloïde, font l'objet d'essai clinique.

### **1. Essai API**

L'essai Alzheimer's Prevention Initiative (API) a débuté en 2013 en Colombie. Il a pour but de tester le pouvoir préventif du crenezumab, anticorps anti-amyloïde développé par Genentech, filiale de Roche, prévu pour pénétrer facilement la BHE et réduire le risque d'effets indésirables des thérapies monoclonales ciblant la pathologie amyloïde.

A la différence des anticorps monoclonaux développés précédemment, l'API s'intéresse aux patients à forme familiale de la maladie d'Alzheimer et va donc inclure 100 patients asymptomatiques porteurs d'une mutation sur le gène PS1. L'essai comprend également un groupe de 100 patients porteurs de la mutation, et un groupe contrôle de 100 patients sans mutation, qui recevront le placebo. Ces deux derniers groupes permettent de ne pas identifier quel patient est porteur de la mutation.

L'essai est prévu sur une durée d'au moins 5 ans et ne donnera pas de résultats avant 2020. (47, 48, 49)

### **2. Essai DIAN**

L'essai Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) a débuté en décembre 2012 dans plusieurs pays à travers le monde. Comme pour API, cet essai s'intéresse aux formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer et va donc sélectionner des patients porteurs de mutation sur un des trois gènes APP, PS1 ou PS2. Il va également inclure des patients non porteurs de mutation pour que les participants ne connaissent pas leur statut génétique.

L'essai se déroule en plusieurs étapes et étudie trois traitements simultanément qui doivent tous avoir pour cible l'amyloïde bêta, soit par ralentissement de sa production ou alors par augmentation de sa clairance. L'objectif est d'observer les effets des anticorps sur le ralentissement du déclin cognitif, mais également leurs impacts sur les biomarqueurs liés à la pathologie.

Parmi les trois traitements utilisés, les patients pourront notamment recevoir le solanezumab, développé par les laboratoires Eli Lilly, ou le gantenerumab, développé par Roche, mais aussi un placebo.

L'essai est également prévu sur une durée d'au moins 5 ans et les premiers résultats ne sont pas espérés avant 2023. (47, 48, 50, 51)

### **3. Essai A4**

L'essai Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's (A4) s'intéresse cette fois aux adultes sans mutation génétique mais présentant des signes d'accumulation de peptide amyloïde au scanner cérébral. L'enjeu de cette étude réside dans le fait qu'elle s'intéresse, cette fois-ci, à des patients asymptomatiques pour lesquels l'objectif est d'évaluer s'il est possible de retarder le déclin cognitif.

L'anticorps sélectionné est le solanezumab et sera administré à des patients âgés de 65 à 85 ans, en Australie, au Canada, au Japon et aux Etats-Unis. L'essai a débuté en février 2014 et prévoit d'inclure plus de 1000 participants. Il se déroule en double-aveugle, versus placebo, et prévoit une injection IV mensuelle, de l'anticorps ou de son placebo, sur une durée de 240 semaines.

La fin de l'étude est prévue pour 2022. (47, 48, 52, 53)

### **4. Ciblage de la pathologie tau**

Les différents mécanismes à l'origine de la maladie d'Alzheimer offrent de nombreuses perspectives de développement thérapeutique. Il apparaît donc évident que le processus d'amyloïdogénèse ne constitue pas le seul axe de recherche contre la pathologie.

La pathologie tau n'est pas spécifique à la maladie d'Alzheimer, et la découverte d'un traitement efficace permettrait de traiter plusieurs maladies neurodégénératives.

Lors du développement de la DNF, non seulement la fonction des microtubules est altérée et perturbe le transport axonal, mais la formation d'agrégats de protéines tau hyperphosphorylées apporte des éléments neurotoxiques dans le cerveau.

En dehors des recherches visant à réduire la production de protéines tau, ou à inhiber leurs agrégations, des essais d'immunothérapie sont également à l'étude pour bloquer la propagation de la DNF d'une cellule à l'autre. L'anticorps Mab86, développé par Hoffmann-La Roche, a montré des résultats encourageants lors des études précliniques. L'anticorps est capable de reconnaître les agrégats de protéines tau, d'induire l'endocytose du complexe qu'il forme avec sa cible, et son administration chronique a montré un ralentissement significatif de la progression de la pathologie tau. Ces résultats laissent donc espérer le développement d'essais cliniques plus approfondis. (54)



## CONCLUSION

La mise au point de nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique de la maladie d'Alzheimer apparaît comme un enjeu majeur. L'impact sur la santé publique serait de permettre non seulement la maîtrise de la prévalence de la maladie, mais surtout de pouvoir réduire l'incidence sur l'entourage et les nombreux aidants.

Bien que les recherches médicales semblent en bonne voie, il reste un long chemin à parcourir avant de réussir à développer une molécule capable d'apporter un intérêt non négligeable dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, et cela sans impliquer un risque d'effets indésirables trop importants.

Les nombreux essais cliniques portant sur des anticorps monoclonaux ont permis de démontrer qu'il était possible de réduire l'accumulation du peptide amyloïde et favoriser son élimination. Malgré tout, il reste encore compliqué d'éviter l'apparition des effets secondaires, tels que les microhémorragies cérébrales et les œdèmes à l'origine de céphalées et nausées, et d'inverser suffisamment le déclin cognitif du patient. L'hypothèse principale permettant d'expliquer ces échecs réside dans l'administration trop tardive du traitement.

La mise au point d'un tel anticorps monoclonal, capable d'apporter un rapport bénéfique/risque favorable pour la maladie d'Alzheimer constituerait une avancée majeure dans le traitement des pathologies neurodégénératives. Cependant, le développement d'un traitement d'immunothérapie passive, ou même active, ne pourrait aboutir sans répondre à des questions primordiales.

Si la recherche permettait de mettre au point un vaccin ou une biothérapie capable de soigner la maladie d'Alzheimer, il serait curieux de savoir quelle en serait son utilisation.

En effet, bien que la maladie puisse être d'origine génétique, les formes familiales ne représentent que moins d'1% des cas déclarés. Face à ce constat, la mise au point d'un vaccin poserait la question de savoir quelles personnes devrions nous vacciner. De même, si l'hypothèse de l'administration trop tardive d'une thérapie d'immunisation passive était vérifiée, alors le traitement par un anticorps monoclonal efficace impliquerait de savoir comment choisir le patient à soigner avant l'apparition des premiers signes cliniques.

Dans une société actuelle qui cherche sans cesse à réduire le coût des traitements de sa population, il apparaît donc intéressant de se demander quel impact aurait l'aboutissement de ces recherches et comment permettre son utilisation optimale malgré des enjeux financiers. (54)

# ANNEXES

## Annexe 1 : Les premiers signes d'alerte



### CAMPAGNE DE SENSIBILISATION SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

Du 19 au 30 septembre 2016



#### Les premiers signes d'alerte

Perte de la notion du temps, changement d'humeur fréquent, oubli d'événements récents, difficultés à reconnaître certaines personnes, quels sont les premiers signes d'un début de maladie d'Alzheimer? Même s'ils ne sont pas forcément liés à la maladie d'Alzheimer, certains signes doivent alerter, et tout particulièrement les 10 signes suivants :

##### **1 - Pertes de mémoire**

La personne oublie de plus en plus souvent des événements récents touchant sa vie personnelle et son entourage mais garde une très bonne mémoire des souvenirs anciens.

##### **2 - Difficultés à accomplir les tâches quotidiennes**

La personne rencontre des difficultés pour effectuer des travaux pourtant familiers comme par exemple les étapes de préparation d'un repas, faire ses courses, gérer les dates de péremption des aliments dans le frigidaire...

##### **3 - Problèmes de langage**

La personne ne retrouve plus des mots simples, usuels et en utilise d'autres plus ou moins appropriés.

##### **4 - Désorientation dans le temps et dans l'espace**

Le sens de l'orientation de la personne diminue. Elle peut se perdre, même dans des endroits pourtant familiers, et confondre les saisons.

##### **5 - Difficultés dans les raisonnements abstraits**

La personne rencontre des difficultés pour effectuer les formalités administratives, pour gérer ses finances (particulièrement depuis les euros), pour rédiger un chèque, pour appeler quelqu'un au téléphone.

##### **6 - Perte d'objets**

La personne a tendance à placer des objets dans des endroits insolites (une montre dans le four) sans jamais les retrouver.

##### **7 - Altération du jugement**

La personne n'arrive plus à évaluer les situations : elle porte des vêtements d'hiver en été, fait des achats démesurés de nourriture...

##### **8 - Modification du comportement**

L'entourage constate l'apparition d'une tendance dépressive chez la personne ou de manifestations d'anxiété, d'irritabilité, d'agitation...

##### **9 - Pertes de motivation**

La motivation tombe pour toutes les activités, y compris celles qui étaient une passion avant.

##### **10 - Changement de personnalité**

La personne devient tout à fait différente de ce qu'elle était et perd son caractère propre : jalousie, idées obsessionnelles de préjudice, exubérance excessive...

**Pour en savoir plus :** <http://www.francealzheimer.org> et <http://guide.francealzheimer.org> (site sur l'accompagnement au quotidien et les aides financières, juridiques et humaines).

## Annexe 2 : Echelle de Lawton <sup>7</sup>



### IADL: INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Echelle de LAWTON)

Evaluation du niveau de dépendance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne

1. Aptitude à utiliser le téléphone		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Se sert normalement du téléphone	1	
2. Compose quelques numéros très connus	1	
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1	
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0	
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0	
2. Courses		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Fait les courses	1	
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0	
3. Doit être accompagné pour faire ses courses	0	
4. Complètement incapable de faire ses courses	0	
3. Préparation des aliments		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas		
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1	
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0	
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0	
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0	
4. Entretien ménager		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères		
1. Entretien sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1	
2. Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1	
3. Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1	
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1	
5. Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0	
5. Blanchisserie		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie		
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1	
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1	
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0	
6. Moyens de transport		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1	
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1	
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1	
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0	
7. Responsabilité à l'égard de son traitement		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1	
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0	
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0	
8. Aptitude à manipuler l'argent		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent		
1. Gère ses finances de façon autonome	1	
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1	
3. Incapable de manipuler l'argent	0	
<b>Total score IADL</b>	...../ 8	
<b>Nombre items non applicables</b>	...../ 8	

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

### **Orientation**

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

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

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

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? .....   
*(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? .....
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? .....
9. Dans quelle région est situé ce département ? .....
10. À quel étage sommes-nous ici ? .....

### **Apprentissage**

*Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.*

11. Cigare .....
12. Fleur .....
13. Porte .....

Répétez les 3 mots.

### **Attention et calcul**

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

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

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

### **Rappel**

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

19. Cigare .....
20. Fleur .....
21. Porte .....

### Langage

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?* .....
23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?* .....
24. *Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et".....*
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*  
Prenez cette feuille de papier avec la main droite .....
26. Pliez-la en deux .....
27. Et jetez-la par terre .....
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :  
**"Fermez les yeux"** et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit* .....
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :  
*Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.*  
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

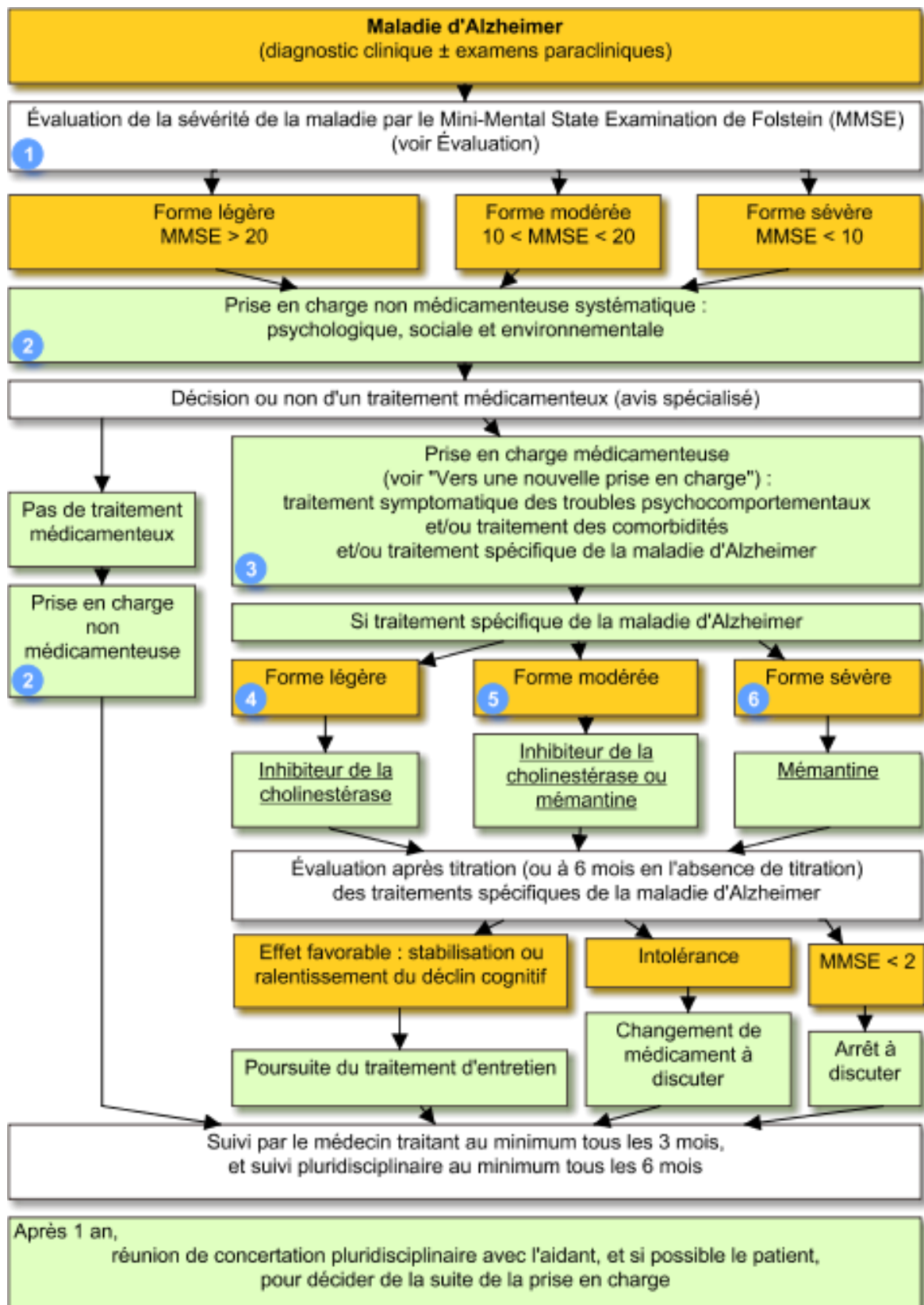
### Praxies constructives

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

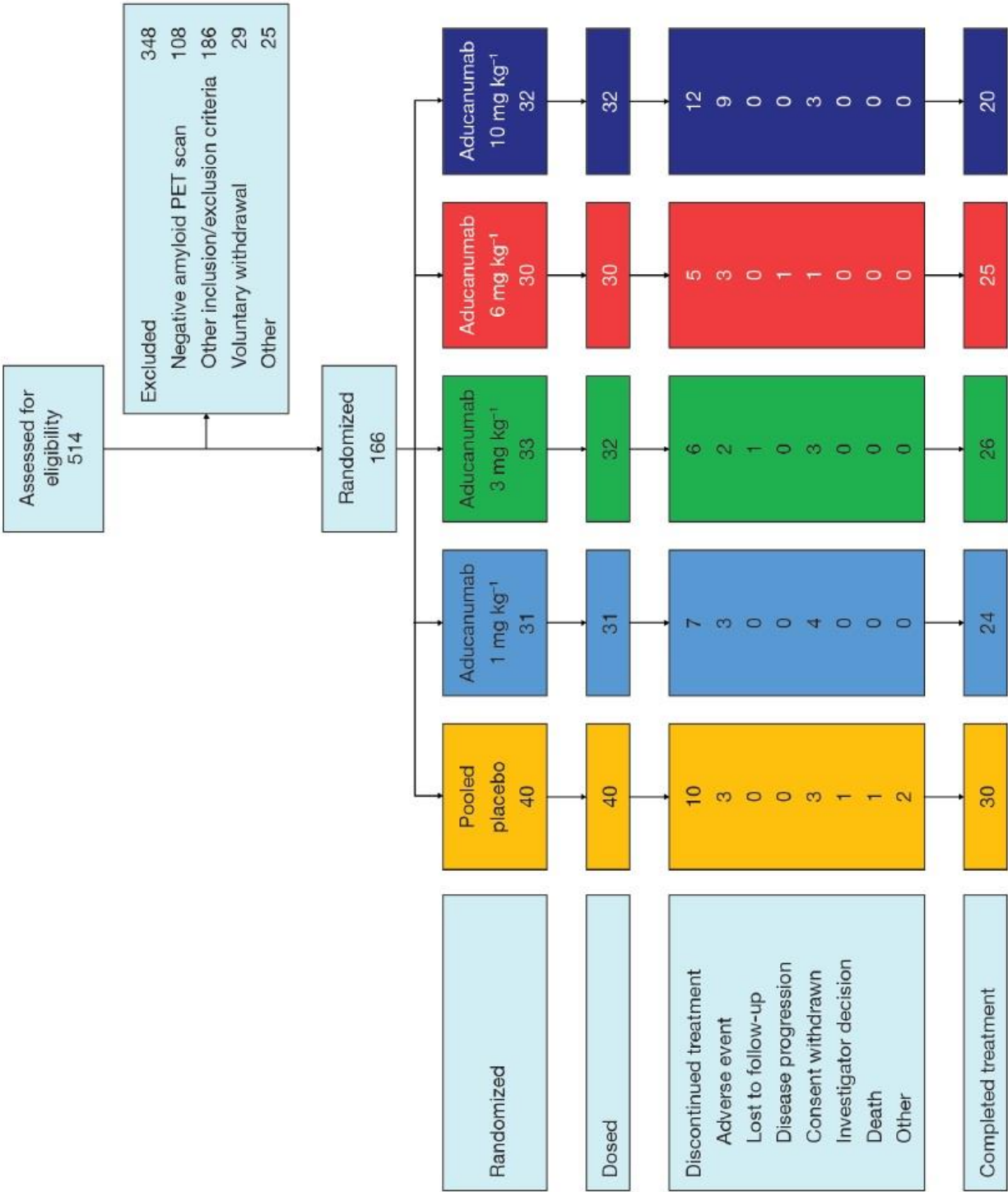
**Compter 1 point pour chaque bonne réponse.**

**SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).**

## Annexe 4 : Arbre décisionnel de démarche thérapeutique <sup>13</sup>



Annexe 5 : Randomisation des patients lors de l'étude PRIME<sup>43</sup>



# BIBLIOGRAPHIE

1. Les Chiffres. France Alzheimer. at <http://www.francealzheimer.org/comprendre-maladie/chiffres/692>
2. Les plans nationaux. Fondation Plan Alzheimer. at <http://www.fondation-alzheimer.org/0-Articles/29-Les-Plan-nationaux%20>
3. Le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019. Gouvernement.fr. at <http://www.gouvernement.fr/action/le-plan-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>
4. Les symptômes cognitifs. France Alzheimer. at <http://www.francealzheimer.org/les-sympt%C3%B4mes/les-sympt%C3%B4mes-cognitifs/180>
5. Les symptômes comportementaux. France Alzheimer. at <http://www.francealzheimer.org/les-sympt%C3%B4mes/les-sympt%C3%B4mes-comportementaux/181>
6. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. HAS. at [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prise\\_en\\_charge\\_2012-01-16\\_14-17-37\\_906.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf)
7. Instrumental Activities of Daily Living. Institut des Sciences du Vieillissement. at <https://www.ensembleprevenonsladelapendance.fr/outils-egs/iadl-instrumental-activities-of-daily-living-echelle-de-lawton/>
8. Mini Mental State Examination. HAS. at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf>
9. Koric L., Felician O., Ceccaldi M. Utilisation des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en pratique clinique. *Revue Neurologique*. 2011 167(6):474-484. Elsevier SAS.
10. Chouraki A. Biomarqueurs du LCS et déclin cognitif chez les patients Alzheimer jeunes. [Th : Médecine]. Lille : Université de Lille 2 : 2014.
11. Delacourte A. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0895, 2000, 11 p.
12. S. Lehmann, A. Gabelle, C. Delaby. Protéine tau et peptides amyloïdes. *EMC - Biologie médicale* 2014;9(1):1-15 [Article 90-10-0787-A]



13. Tai LM, Ghura S, Koster KP, et al. APOE-modulated A $\beta$ -induced neuroinflammation in Alzheimer's disease : current landscape, novel data, and future perspective. *Journal of Neurochemistry*. 2015 May;133(4):465-88.
14. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity : uncovering the molecular mechanisms. *Nature Review Neuroscience*. 2007 January ; 8(1):57-69.
15. Mhatre SD, Tsai CA, Rubin AJ, et al. Microglial malfunction : the third rail in the development of Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*. 2015 October ; 38(10) :621-36.
16. Madore C. Plasticité morphofonctionnelle du système de l'immunité innée cérébrale : modulation par l'inflammation et la nutrition. [Th : Sciences de la Vie et de la Santé]. Bordeaux : Université Bordeaux Segalen : 2013.
17. Audinat E, Arnoux I. La microglie : Des cellules immunitaires qui sculptent et contrôlent les synapses neuronales. *Médecine/Sciences*, Février 2014, Vol. 30 p153-159, 7p.
18. Wang Y, Ulland T.K, Ulrich J.D, et al. TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *The Journal of Experimental Medicine*. 2016 May 2;213(5):667-75
19. Longtin A. Le rôle de DAP12 dans la phagocytose par les récepteurs Fc. [Mémoire : Virologie et Immunologie]. Québec : INRS-Institut Armand-Frappier : 2002.
20. Amieva H, Belliard S, Salmon E. Les démences : Aspects cliniques, neuropsychologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Paris : De Boeck-Solal ; 2014.
21. Schwartz, James H. Neurotransmitters. In: *Encyclopedia of Life Sciences*. 2005, v. 13, p132-140.; John Wiley & Sons
22. Barré L., Gourand F., Levacher V., Marsais F. Maladie d'Alzheimer : inhibiteur de l'acétylcholinestérase, nouveau concept de médicament, apport de l'imagerie TEP. *Médecine Nucléaire*, September 2007, Vol. 31 Issue: 9 p490-492
23. Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Vidal Recos Recommandations pratiques en 2012. 4<sup>ème</sup> édition. Issy-les-Moulineaux. Diffusion Flammarion ; 2012.
24. Sonois Mazars V. Rôle des métaux et des membranes sur la structure et la réactivité des peptides  $\beta$ -amyloïdes liés à la maladie d'Alzheimer. [Th : Sciences de la matière]. Toulouse : Université Paul Sabatier Toulouse 3 : 2007.
25. Massoud F. Maladie d'Alzheimer. *Canadian Family Physician*. Jan2007, Vol. 53, p50-54

- 26.** Maloteaux J.M. Les démences dégénératives : le traitement, les aspects éthiques et économiques. Unité de pharmacologie, UCL et service de neurologie. Cliniques universitaires de Saint Luc. Bruxelles. Consulté le 06 Février 2017 at <http://sites-test.uclouvain.be/ecu-ucl/Maloteaux.pdf>
- 27.** Gielen M. Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate. Médecine/Sciences, January 2010, Vol. 26 Issue: 2 p65-72, 8p.
- 28.** Bidault C. A Valenciennes, les malades d'Alzheimer prennent le train, pour ne pas fuguer. France Bleu. at <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/valenciennes-les-malades-d-alzheimer-prennent-le-train-pour-ne-pas-fuguer-1474385565>
- 29.** Rouannet P. Valenciennes : la « thérapie du voyage », une première pour les malades d'Alzheimer. La Voix du Nord. Juin 2016. at <http://www.lavoixdunord.fr/region/valenciennes-avec-la-therapie-du-voyage-une-ia27b36956n3590432>
- 30.** Bartczak S. Les huiles essentielles réaniment l'hôpital. Psychologie magazine. Juin 2015.
- 31.** Décret n°2006-477 du 26 Avril 2006. Legifrance. at [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000000458901](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000458901)
- 32.** Evaluation préclinique : les premiers pas du développement. Inserm. at <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie/evaluation-preclinique-les-premiers-pas-du-developpement>
- 33.** Evaluation clinique chez l'homme : sécurité et efficacité. Inserm. at <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie/evaluation-clinique-chez-l-homme-securite-et-efficacite>
- 34.** Le développement d'un médicament. Pierre Fabre. at <https://www.pierre-fabre.com/fr/le-developpement-dun-medicament>
- 35.** Qu'est-ce qu'un protocole de recherche clinique ? Orphanaide. at <http://www.orphanaide.com/protocoles/qu-est-ce-qu-un-protocole-de-recherche-clinique.html>
- 36.** Vandenberghe R, Rinne J.O, Boada M, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. Alzheimer's Research & Therapy. 2016 May ; 8 (1) : 18.

37. Liu E, Schmidt ME, Margolin R, et al. Amyloid- $\beta$  11C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. *Neurology*. 2015 August 25 ; 85(8) : 692-700.
38. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 January 23 ; 370(4) : 322-33.
39. Bapineuzumab in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (ApoE4 non-carrier). Clinicaltrials.gov. Id : NCT00574132. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00574132?term=NCT00574132&rank=1>
40. Bapineuzumab in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (ApoE4 carrier). Clinicaltrials.gov. Id : NCT00575055. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00575055?term=NCT00575055&rank=1>
41. Study evaluating the efficacy and safety of bapineuzumab in Alzheimer disease patients. Clinicaltrials.gov. Id : NCT00667810. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00667810?term=NCT00667810&rank=1>
42. Study evaluating the safety and efficacy of bapineuzumab in Alzheimer disease patients. Clinicaltrials.gov. Id : NCT00676143. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00676143?term=NCT00676143&rank=1>
43. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016 September ; 537 (7618) :50-6.
44. Multiple dose study of Aducanumab (BIIB037) in participants with prodromal or mild Alzheimer's disease. Clinicaltrials.gov. Id : NCT01677572. at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677572?term=nct01677572&rank=1>
45. 221AD302 Phase 3 study of Aducanumab (BIIB037) in early Alzheimer's disease (EMERGE). Clinicaltrials.gov. Id : NCT02484547. at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02484547?cond=aducanumab&rank=1>

- 46.** 221AD301 Phase 3 study of Aducanumab (BIIB037) in early Alzheimer's disease (ENGAGE). Clinicaltrials.gov. Id : NCT02477800. at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02477800?cond=aducanumab&rank=2>
- 47.** Miller G. Stopping Alzheimer's before it starts. Science. 2012 August, Vol. 337, Issue 6096, p790-792.
- 48.** Mullard A. Sting of Alzheimer's failures offset by upcoming prevention trials. Nature Reviews Drug Discovery. 2012 September ; 11(9) : 657- 660.
- 49.** A study of Crenezumab versus placebo in preclinical presenilin1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer disease, including a placebo-treated noncarrier cohort. Clinicaltrials.gov. Id : NCT01998841. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01998841?term=Crenezumab&cond=Alzheimer+Disease&rank=5>
- 50.** Callaway E. Alzheimer's drugs take a new tack. Nature. 2012 September ; 489(7414) : 13-4.
- 51.** Dominantly inherited Alzheimer network trial : an opportunity to prevent dementia. A study of potential disease modifying treatments in individuals at risk for or with a type of early onset Alzheimer's disease caused by a genetic mutation. (DIAN-TU). Clinicaltrials.gov. Id : NCT01760005. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760005?term=DIAN&cond=Alzheimer+Disease&rank=2>
- 52.** Sperling R.A, Rentz D.M., Johnson K.A, et al. The A4 study : Stopping AD before it symptoms begin ? Science Translational Medicine. 2014 Mars ; Vol. 6, Issue 228, pp. 228fs13
- 53.** Clinical trial of solanezumab for older individuals who may be at risk for memory loss (A4). Clinicaltrials.gov. Id : NCT02008357. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02008357>
- 54.** Ozmen L, Collin L. Prévenir la progression de la pathologie Tau par immunothérapie passive. Médecine Sciences. Février 2015 ; Vol. 31, p132 – 134.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom :** NAHED

**Prénom :** Anthony

**Titre de la thèse :** MALADIE D'ALZHEIMER ET IMMUNOTHERAPIE

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, diagnostic de la maladie d'Alzheimer, traitement, biomarqueurs du LCR, amyloïdogénèse, peptide amyloïde, pathologie tau, dégénérescence neurofibrillaire, cellules microgliales, apolipoprotéine E, recherche biomédicale, immunothérapie passive, anticorps monoclonaux, Bapineuzumab, Aducanumab

---

**Résumé :** Découverte depuis plus d'un siècle, la maladie d'Alzheimer continue de mobiliser de nombreux chercheurs. Le mécanisme précis de la pathologie reste encore à ce jour non déterminé. L'amyloïdogénèse implique la formation d'un peptide A $\beta$  soluble qui s'agrège pour former des plaques séniles neurotoxiques. La dégénérescence neurofibrillaire intervient au niveau intracellulaire par une hyperphosphorylation des protéines tau stabilisatrices des microtubules. Elles vont alors s'agréger et former des paires de filaments en hélice pathologiques. Ces deux mécanismes vont se développer simultanément pour entraîner un déclin cognitif et une démence d'apparition tardive.

L'intervention d'une réaction inflammatoire médiée par les cellules microgliales a été démontrée comme étant un troisième mécanisme impliqué dans l'apparition de la maladie. D'origine bénéfique pour le cerveau, la réponse gliale va être suractivée et devenir neurotoxique par production de ROS et induction d'une importante réponse inflammatoire cérébrale.

L'approfondissement et la précision de la physiopathologie de la démence de type Alzheimer apparaissent nécessaires au développement de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la maladie, et les inhibiteurs de cholinestérase ou les antagonistes des récepteurs NMDA n'ont montré que peu d'intérêts thérapeutiques. L'émergence de nouvelles thérapeutiques ciblées permet d'espérer la mise au point d'anticorps monoclonaux efficaces dans l'inversion du déclin cognitif ou la prévention de la maladie.

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Assesseur(s) :** M. BERTIN Benjamin, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** M. GRZESKIEWICZ Benoît, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie Babylone, Villeneuve d'Ascq