

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 4 juin 2019
Par Melle Degandt Anne-Laure

La Maladie d'Alzheimer et ses thérapeutiques

Membres du jury :

Président : Mr. Dine Thierry

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Assesseur : Mr. Gressier Bernard

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Mme Malvoisin Lina

Docteur en Pharmacie – Pharmacien assistant – Pharmacie de la Déesse

Remerciements

Je tiens à remercier **Monsieur Gressier** pour tous ses conseils et pour sa disponibilité.

Merci d'avoir accepté de diriger et de corriger cette thèse.

Que ce travail soit pour vous un gage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Recevez **Monsieur Dine**, mes sincères remerciements de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Je vous prie de trouver ici, l'expression de mon profond respect.

Un grand merci à **Madame Malvoisin** d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, c'est un honneur pour moi.

Je tiens également à remercier toute ma famille, ainsi que mes amis, et plus particulièrement mes parents, mon frère, et surtout mon compagnon, pour leur soutien durant ces années d'études, leur réconfort dans les moments de doute, et leur amour qu'ils m'apportent au quotidien.

Sommaire

Introduction.....	9
Partie 1	11
I. Epidémiologie	12
A. Historique de la découverte de la maladie d'Alzheimer	12
B. Prévalence	14
1. En fonction du pays	14
2. En fonction de l'âge	15
3. En fonction du sexe	15
C. Facteurs de risque ⁷	15
1. Facteurs de risque NON MODIFIABLES	15
a. L'âge et la susceptibilité individuelle	15
b. Le sexe	16
c. Les gènes	16
2. Facteurs de risque MODIFIABLES	17
a. Tension artérielle ⁸	17
b. Cholestérol	17
c. Tabac.....	17
d. Alcool.....	18
e. Sports de combat = microtraumatismes crâniens.....	19
f. Autres facteurs de risque	19
g. Conclusion.....	19
D. Facteurs protecteurs	20
1. La plasticité cérébrale	20
2. La réserve cognitive	21
3. Habitudes alimentaires	21
4. Caféine	22
5. Exercice physique	22
6. Gènes	22
7. Hormones	23
8. Sommeil.....	23
II. Physiopathologie	24
A. Description et évolution du cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer ...	24

B.	Lésions neuropathologiques	29
1.	Protéine β amyloïde ³²	30
a.	Formation de la plaque amyloïde	30
b.	Conséquences de la plaque amyloïde	33
c.	L'apolipoprotéine E (ApoE) : facteur semblant favoriser la formation des fibres amyloïdes	33
2.	Protéine tau.....	35
a.	Les caractéristiques physiologiques de la protéine tau.....	36
b.	Différents isoformes.....	36
c.	Phosphorylation	36
d.	Les différentes « tauopathies » : maladies neurodégénératives liées à la protéine tau.....	37
3.	Inflammation	39
4.	Stress oxydatif ⁴¹	40
C.	Dysfonctionnement des systèmes de neurotransmetteurs dans la maladie d'Alzheimer	42
1.	Acétylcholine.....	42
2.	Glutamate	45
III.	Diagnostic clinique	47
A.	Troubles cognitifs	47
1.	Troubles de la mémoire	47
a.	Les différents systèmes de mémoire	47
	Mémoire de travail.....	48
	Mémoire sémantique.....	48
	Mémoire épisodique	49
	Mémoire procédurale	49
	Mémoire perceptive	49
b.	Amnésie : Troubles de la mémoire au 1 ^{er} plan	49
2.	Apraxie : Trouble de la gestuelle.....	50
3.	Aphasie : Trouble du langage	51
4.	Agnosie : Trouble de la reconnaissance	52
B.	Troubles comportementaux.....	52
C.	Signes cliniques	53
D.	Différents stades de la maladie	55

IV. Diagnostic biologique.....	57
V. Diagnostic par imagerie	58
A. IRM.....	58
B. TEP	59
VI. Tests permettant la confirmation de la maladie d'Alzheimer.....	61
A. Questionnaire de Plainte Cognitive	62
B. Test Mini-Mental State Examination (MMSE) ou test de Folstein ⁶⁴	63
C. Test Mac Nair	65
D. Le test de Lawton	68
E. Le test des 5 mots	69
F. Le test de l'horloge	70
VII. Diagnostic différentiel	71
A. Dépression ⁶⁸	71
B. Pertes de mémoire ⁶⁹	72
C. Démence	73
1. Démence dégénérative non Alzheimer	73
a. Fronto-temporale	73
b. A corps de Lewy	73
2. Démence non dégénérative	75
3. Démence sous corticale ⁷²	75
Partie 2.....	77
I. Guide de parcours de soin.....	78
II. Prise en charge pharmacologique	79
A. Traitement des troubles cognitifs ⁷⁴	79
1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ).....	79
a. Donépézil : Aricept*	80
b. Galantamine : Réminyl*	81
c. Rivastigmine : Exelon*	82
2. Antagoniste des récepteurs NMDA.....	83
a. Mémantine : Ebixa*	83
B. Approche non médicamenteuse.....	88
1. L'humanité ⁸²	89
2. Snoezelen	90

3.	Balnéothérapie.....	91
4.	Poupées empathiques ⁸³	91
5.	Aromathérapie.....	92
6.	Musicothérapie.....	92
7.	Luminothérapie.....	93
8.	Orthophoniste ⁸⁹	93
9.	Psychomotricien ⁸⁹	93
10.	Ergothérapeute ⁸⁹	94
11.	Kinésithérapeute.....	94
12.	Autres.....	95
C.	Traitement des troubles comportementaux.....	95
1.	Antidépresseurs.....	97
a.	Les antidépresseurs imipraminiques tricycliques ou apparentés.....	98
b.	Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).....	98
c.	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	99
d.	Mirtazapine : Norset*.....	99
e.	Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) sélectifs de type A 99	
2.	Neuroleptiques (NL).....	100
3.	Anxiolytiques.....	102
4.	Hypnotiques.....	103
III.	Parcours de soin.....	103
A.	Rôle des professionnels de santé.....	103
1.	Médecin généraliste ⁹⁸	104
2.	Médecin spécialiste.....	105
3.	Pharmacien.....	105
B.	Aidants ⁹⁹	106
C.	Plans nationaux de santé publique.....	107
1.	Plan 2008-2012 ¹⁰⁰	107
a.	Apporter un soutien accru aux aidants.....	107
b.	Renforcer la coordination entre tous les intervenants.....	108
c.	Permettre aux personnes atteintes et à leurs proches de choisir le soutien à domicile.....	109

d.	Améliorer l'accès au diagnostic et optimiser le parcours de soins...	109
e.	Améliorer l'accueil en établissement pour une meilleure qualité de vie des personnes atteintes de la maladie	111
f.	Valoriser les compétences et développer les formations des professionnels	112
	Mieux connaître la maladie pour agir	112
a.	Fournir un effort sans précédent pour la recherche	112
b.	Organiser un suivi épidémiologique.....	114
	Se mobiliser pour un enjeu de société	114
a.	Informé et sensibiliser le grand public	114
b.	Promouvoir une réflexion et une démarche éthique	115
c.	Faire de la maladie d'Alzheimer une priorité européenne.....	116
d.	Rapport d'évaluation du plan Alzheimer ¹⁰²	116
2.	Plan 2015-2019 ¹⁰³	116
IV.	Prévention ⁴²	118
A.	Avoir une activité mentale soutenue par des exercices intellectuellement stimulants.....	119
B.	Pratiquer une activité physique adaptée et régulière.....	119
C.	Maintien des liens sociaux et amicaux	120
D.	Avoir une alimentation saine	120
E.	Eviter les facteurs de risque	120
V.	Nouvelles cibles thérapeutiques en recherches.....	122
A.	Agir sur la pathologie liée à la protéine A β ¹¹⁰	123
1.	Diminuer sa production en agissant sur les enzymes qui la produisent : secrétases β et γ	123
2.	Agir par l'immunothérapie active ou passive contre l'A β	123
a.	Immunothérapie active	124
b.	Immunothérapie passive.....	125
B.	Agir sur la pathologie liée à la protéine tau	126
1.	Inhiber son agrégation grâce à des protéines neuroprotectrices	126
2.	Agir par l'immunothérapie active ou passive contre la protéine Tau ...	127
a.	Immunothérapie active (AADvac1)	127
b.	Immunothérapie passive (AADvac2) ¹²⁰	128
C.	Agir sur la neurodégénérescence.....	128

1. Utiliser différents facteurs neuroprotecteurs comme les antioxydants, anti-inflammatoires, anti-cholestérolémiants, anti-hypertenseurs	129
a. Antioxydants ¹²¹	129
b. Anti-inflammatoires	129
c. Anti-cholestérolémiants et anti-hypertenseurs	130
2. Utiliser des facteurs neurotrophiques (ou facteurs de croissance) afin de stimuler la croissance neuronale	130
D. Etudier le rôle du système immunitaire ¹²⁹	131
Bibliographie	134
Annexe	144

Introduction

Avec le vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer est devenue un problème majeur de santé publique. Elle est la principale cause de démence chez les personnes âgées et touche plus de 900 000 personnes en France et environ 50 000 000 de personnes dans le monde.

La maladie d'Alzheimer, découverte en 1910 par Aloïs Alzheimer, est une affection neuro-dégénérative provoquant des lésions neuropathologiques telles que les plaques amyloïdes et l'hyperphosphorylation des protéines tau, ce qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses et conduit à une démence sénile.

Cette maladie entraîne un retentissement sur la vie quotidienne des malades : elle s'accompagne progressivement d'une détérioration intellectuelle entraînant des manifestations psychologiques et des troubles du comportement conduisant à une perte de d'autonomie.

Les accompagnants des personnes Alzheimer deviennent alors indispensables, notamment l'aidant, qui est généralement un proche. La prise en charge d'un patient Alzheimer est multidisciplinaire avec l'intervention du médecin, du neurologue, du pharmacien.

Dans une première partie, nous décrivons la maladie d'Alzheimer, en développant plus particulièrement la physiopathologie de cette maladie, ainsi que les lésions neuropathologiques qu'elle entraîne, et dans une seconde partie, nous décrivons les différentes thérapeutiques utilisées, en terminant par le parcours de soin des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Partie 1

Physiopathologie

I. Epidémiologie

A. Historique de la découverte de la maladie d'Alzheimer



Portrait de médecin : Alois Alzheimer¹

Biographie d'Alois Alzheimer^{1 2}

Alois Alzheimer est né le 14 juin 1864 en Allemagne, il fait ses études de médecine à Berlin, Würzburg et Tübingen, et soutient sa thèse sur les glandes cérumineuses en 1887.

Il commence sa carrière de médecin en 1888 à l'hôpital de Francfort spécialisé dans les maladies mentales et épileptiques.

A cette époque, les psychiatres considèrent que la démence du sujet âgé est normale, liée au temps, cela lui vaut même le nom d'« artériosclérose ».

Le 25 novembre 1901, est admise une patiente de 48 ans, Auguste D. Elle présente une dégradation progressive de ses facultés cognitives : mémoire déficiente, compréhension altérée, désorientation, hallucinations, comportements incohérents et imprévisibles, confusion ...

Alois Alzheimer va donc étudier son cas.

Il quitte l'hôpital de Francfort en 1903 pour rejoindre la clinique psychiatrique royale de Munich, et continue le suivi de sa patiente Auguste D jusqu'à sa mort le 08 Avril 1906.

C'est à cette occasion qu'il demanda alors le dossier médical de cette patiente, ainsi que son cerveau, afin de pouvoir continuer son travail, et ainsi pratiquer une autopsie. On retrouve d'ailleurs le dossier médical de cette patiente qui décrit les réponses, attitudes etc ... de Auguste D entre le 29 juin 1905 et le 08 Avril 1906.

Suite à l'autopsie du cerveau de sa patiente, Alois Alzheimer découvre après examen au microscope, la présence de plaques séniles dans le cortex cérébral. Il met aussi en évidence la dégénérescence neurofibrillaire et les amas anormaux de fibrillines dans les neurones, c'est d'ailleurs ce qui lui vaudra sa renommée, il a alors 43 ans.

En 1907, Alois Alzheimer publie un article (« une maladie caractéristique grave du cortex cérébral ») dans lequel il parle de sa patiente sans jamais donner son nom.

Il est alors psychiatre et neuropathologiste.

Le nom de « maladie d'Alzheimer » est donné en 1910.

Alois Alzheimer est nommé directeur de la clinique psychiatrique de l'université Freidreich-Wilhelm de Breslau, il est alors à l'apogée de sa carrière.

Le 15 décembre 1915, Alois Alzheimer décède des suites d'une affection dégénérative.

Alois Alzheimer n'est pas le seul à avoir participé à cette découverte, on peut aussi citer le médecin italien Gaetano Perusini (1879-1915) et le psychiatre et neuropathologiste tchèque Oskar Fischer (1876-1942). Ce dernier a mis en évidence des plaques séniles dans le cerveau de 12 de ses patientes atteintes de démence.

Le pathologiste américain George Glenner (1928-1995) démontre en 1984 que la protéine bêta amyloïde est le constituant principal des plaques séniles.

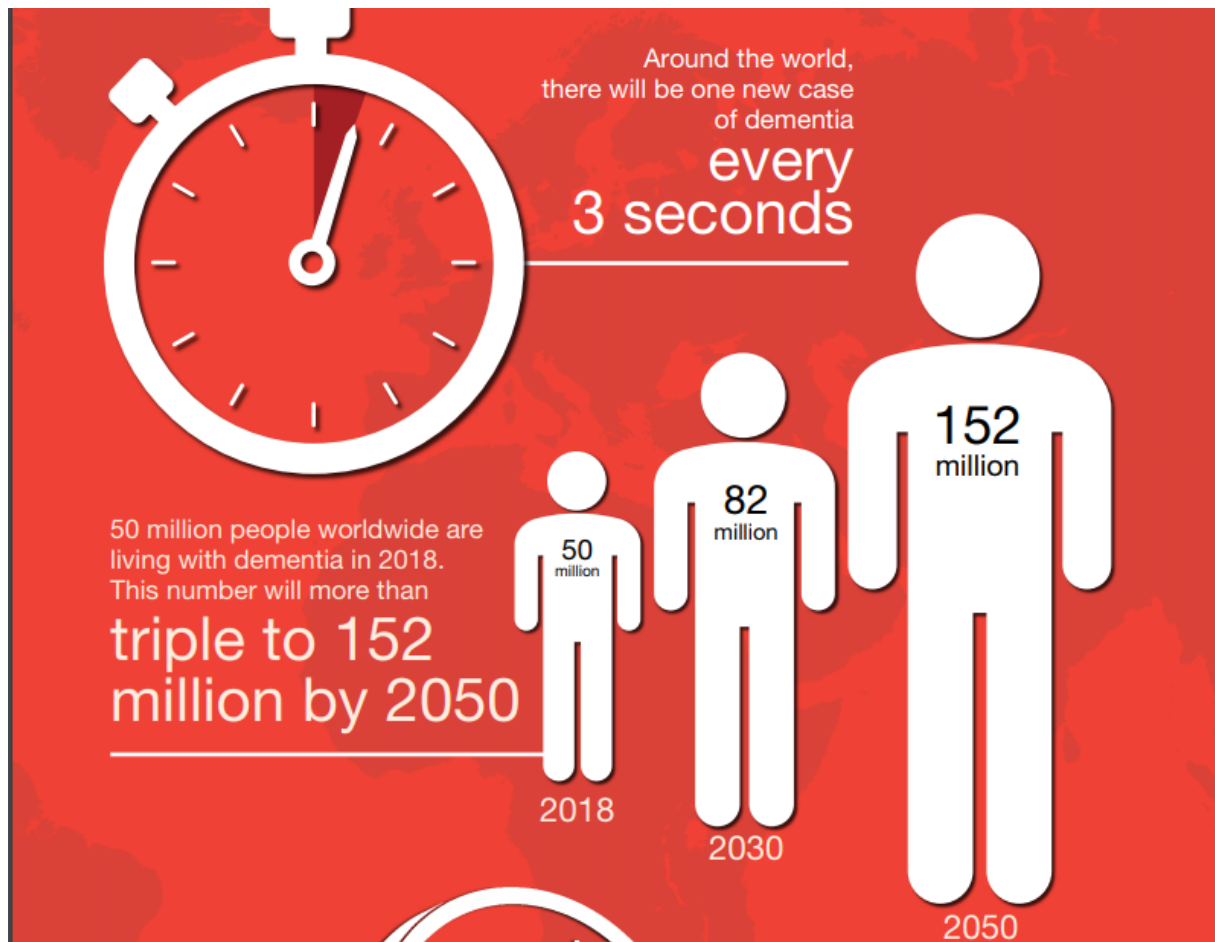
La protéine tau sera mise en évidence en 1985 par le belge Jean-Pierre Brion (né en 1955). Il décrit alors une protéine tau anormalement phosphorylée s'accumulant dans les dégénérescences neurofibrillaires.

En 1993, les scientifiques découvrent que l'allèle Apoε4 peut être responsable du développement de la maladie, mais il reste insuffisant à lui seul pour la développer, c'est un facteur de risque.

B. Prévalence

1. En fonction du pays

Le nombre de nouveaux cas d'Alzheimer est en baisse dans les pays riches depuis dix ans, mais en raison de l'allongement de l'espérance de vie, le nombre total de cas continue d'augmenter.



Impact global de la démence³

58% de la population mondiale atteinte de la maladie d'Alzheimer vivent dans des pays à revenu faible et intermédiaire. On pense que ce pourcentage pourra atteindre 71% en 2050.

Si on fait une approximation de l'augmentation de la maladie d'Alzheimer dans le monde d'ici les 20 prochaines années, on pense qu'il y aura +40% de personnes atteintes en Europe, +63% en Amérique du Nord, +77% au Chili et Argentine, +89% dans les pays développés dans la zone Asie-Pacifique. Mais ce n'est rien comparé aux chiffres qui vont suivre : +117% en Asie de l'est, +107% en Asie du sud, +140% en Amérique latine, +125% en Afrique du nord et du Moyen Orient.⁴

En France, 900 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, 1,3 millions de malades sont attendus pour 2020.⁵

2. En fonction de l'âge

La maladie d'Alzheimer touche⁶ :

- Moins de 1 % des personnes avant 65 ans (forme héréditaire)
- 2 à 4 % de la population au-delà de 65 ans
- 15 % de la population de plus de 80 ans

3. En fonction du sexe

A l'hôpital de Saint Philibert, j'ai pu réaliser un sondage en gériatrie, qui m'a permis de confirmer que beaucoup plus de femmes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer. Sur tous les malades Alzheimer interrogés, 70% étaient des femmes, contre 30% d'hommes.

Selon les chiffres⁶, 60% des malades sont des femmes, 40% des hommes.

C. Facteurs de risque⁷

Un facteur de risque est une caractéristique de notre mode de vie, de notre environnement et/ou de notre patrimoine génétique, et qui augmente le risque de développer une maladie.

Les facteurs de risque ne causent pas la maladie, ils potentialisent seulement le risque de la développer, mais ça n'est pas parce qu'une personne a plusieurs facteurs de risque avérés qu'elle développera la maladie. Chaque personne a des facteurs de risque différents en fonction de son mode de vie, son hérédité, son environnement.

L'apparition de la maladie d'Alzheimer se fait généralement avec une combinaison de plusieurs facteurs de risque, certains sont modifiables comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie, et d'autres ne le sont pas comme l'âge (facteur de risque le plus connu pour la démence) ou la constitution génétique.

1. Facteurs de risque NON MODIFIABLES

a. L'âge et la susceptibilité individuelle

L'**âge** est le facteur de risque principal de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'incidence de la maladie augmente après 65 ans, mais comme toute maladie chronique, on a aussi la **susceptibilité individuelle** qui peut favoriser l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Si un des deux parents est touché par la maladie, le risque de la

développer est multiplié par 1,5, et si les deux parents le sont, on a un risque multiplié par 2.⁵

b. Le sexe

Les femmes ont un plus grand risque de développer la maladie d'Alzheimer que les hommes. Bien qu'on n'en connaisse toujours pas les raisons, on note parmi les facteurs déterminants potentiels le fait que les femmes vivent (en moyenne) plus longtemps que les hommes, les changements de taux d'œstrogène chez les femmes au cours de leur vie, et la fragilité physique et autres problèmes de santé qui tendent à être plus courants chez les femmes.

c. Les gènes

La susceptibilité individuelle est portée par le génome. La connaissance de ces gènes permet de mieux comprendre comment survient la maladie. Certains sont impliqués dans le métabolisme du peptide amyloïde, comme ceux codant pour l'apolipoprotéine E (ApoE) ou la clustérine. D'autres interviennent dans le métabolisme des lipides, dans l'immunité innée, dans l'inflammation, dans le fonctionnement synaptique ou celui de l'hippocampe. Cette diversité témoigne de la grande complexité des mécanismes à l'origine de la maladie.

Certains de ces facteurs de susceptibilité génétique peuvent augmenter le risque de survenue de la maladie, mais d'autres peuvent le diminuer et agir comme des **facteurs protecteurs** : ainsi être porteur d'un ou deux allèles « $\epsilon 2$ » du gène de l'ApoE va réduire le risque de maladie d'Alzheimer de plus de la moitié, alors que la présence d'un ou deux allèles « $\epsilon 4$ » le multiplie respectivement par deux et par quinze.

Dans 2% des cas, la maladie peut être due à des **formes héréditaires**. La forme héréditaire se déclare avant 65 ans, vers 45 ans généralement. Ces mutations à l'origine de la maladie sont retrouvées au niveau de trois gènes : l'un code pour une protéine précurseur du peptide amyloïde (gène APP), et les deux autres pour les protéines préséniline 1 (gène PS1) et préséniline 2 (gène PS2), qui interviennent dans le métabolisme de l'APP. Les personnes ayant une mutation de l'un de ces gènes développeront presque certainement la forme familiale d'Alzheimer, souvent bien avant 65 ans. Si l'un des parents est porteur d'un de ces gènes défectueux, la probabilité que leurs enfants héritent de la maladie est de 50 %.

Environ 60% des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont porteuses du gène Apolipoprotéine E4 (ApoE4). On remarque aussi que le gène SORL1 semble souvent impliqué. Mais il ne faut pas en tirer des conclusions trop hâtives, car une personne porteuse de ces gènes ne va pas forcément développer la maladie, et inversement, une personne ne possédant pas ces gènes pourra développer la maladie.

2. Facteurs de risque MODIFIABLES

a. Tension artérielle⁸

Selon le World Alzheimer Report 2014⁹, il a été démontré que si une personne est hypertendue à la moitié de sa vie, elle sera plus susceptible de développer plus tard dans sa vie une démence vasculaire qui est la 2ème forme de démence la plus répandue après la maladie d'Alzheimer.

L'hypertension artérielle engendre une rigidité et un épaissement de la paroi artérielle, ainsi qu'un rétrécissement de l'artère, c'est ce que l'on appelle l'**athérosclérose**. Ceci provoque une diminution du flux sanguin vers le cerveau et peut donc endommager les cellules cérébrales et leur bon fonctionnement en les privant de nutriments essentiels et d'oxygène.

L'hypertension artérielle et d'autres facteurs de risque cardiaques sont plutôt documentés comme associés à un risque augmenté de démence. Or, en 2017, des conclusions présentées dans la revue Alzheimer's & Dementia suggèrent précisément qu'un « début » d'hypertension après l'âge de 80 ans est associé à un risque plus faible de démence après 90 ans.¹⁰

Les chercheurs observent que le risque de démence diminue au fur et à mesure que la sévérité de l'hypertension augmente, ce qui suggère que l'hypertension pourrait protéger le cerveau de certains facteurs qui favorisent la démence. Ainsi, non seulement l'hypertension ne serait pas un facteur de risque de démence chez les personnes âgées de 90 ans ou plus, mais serait même un facteur de réduction du risque.

b. Cholestérol

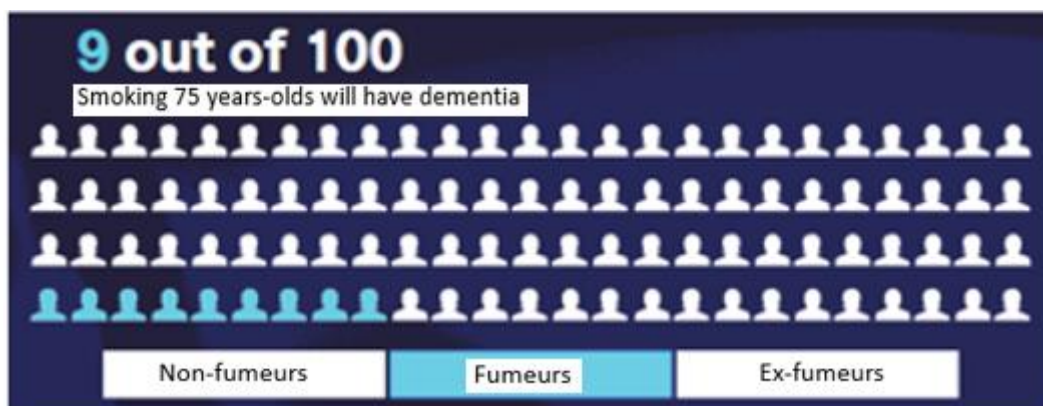
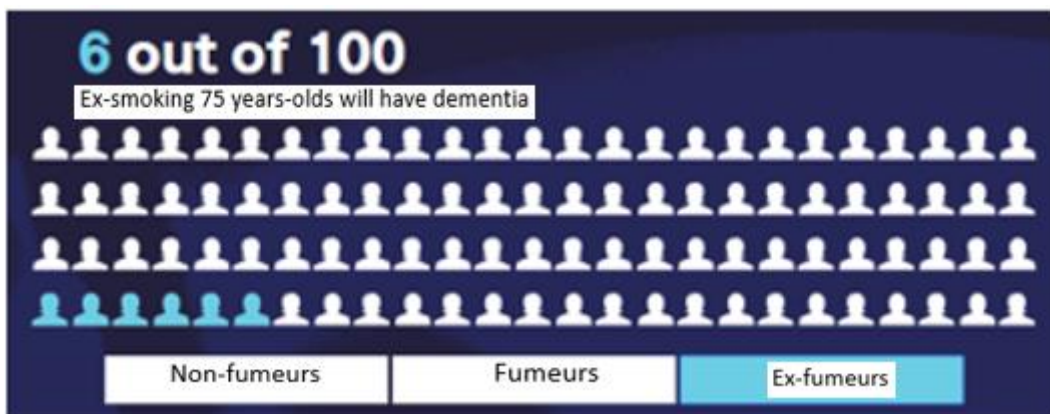
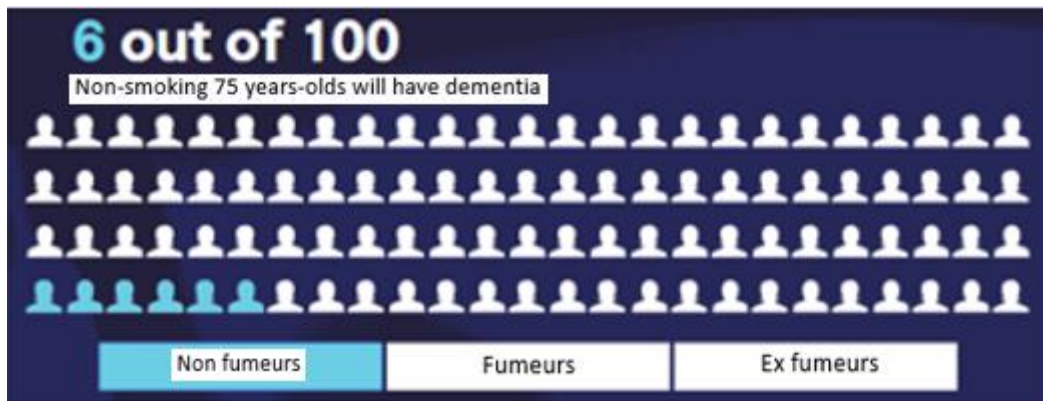
La recherche a montré que les personnes qui traitent leur taux de cholestérol élevé avec des médicaments appelés « statines » réduisent leur risque de développer un trouble cognitif. Il est donc important, pour la santé du cœur et du cerveau, de traiter un taux de cholestérol élevé. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque important pour l'hypertension et le diabète, et contribue également à augmenter les risques de maladies cardiovasculaires.

Un taux de cholestérol élevé à mi vie est associé à un risque accru de développer la maladie.¹¹

c. Tabac

Les fumeurs auraient un risque plus élevé de 30 à 50% par rapport à un non-fumeur de développer une démence.¹²

Il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer. L'arrêt du tabac peut diminuer les risques de développer une maladie neurodégénérative, même si tous les fumeurs ne développent pas de démence.



Ce schéma montre que 9% de fumeurs de 75 ans seront atteints de démence, contre 6% de non-fumeurs ou ex fumeurs.¹³

d. Alcool

Une consommation importante en alcool, pendant de longues années peut entraîner des lésions cérébrales, et ainsi augmenter le risque d'affecter la mémoire à court terme. Cela peut également provoquer des carences vitaminiques en vitamines B1 pouvant aller jusqu'au syndrome de Korsakoff.¹⁴

Une personne qui boit beaucoup d'alcool pendant longtemps aura une diminution de sa substance blanche qui facilite la transmission des signaux dans les différentes régions du cerveau.

Néanmoins, une consommation modérée en alcool ne protège pas, et n'augmente pas non plus le risque de développer une démence.

e. Sports de combat = microtraumatismes crâniens

Les personnes qui subissent des blessures graves ou de manière répétée à la tête courent un risque accru de développer une maladie neurodégénérative. Ceci concerne tout particulièrement les athlètes qui font de la boxe, du soccer, du hockey, du football et qui reçoivent souvent des coups à la tête. Il est donc important de porter un casque, notamment si on fait du vélo, du patinage, du ski etc...

Les encéphalopathies traumatiques chroniques (CTE) peuvent provoquer des changements émotionnels précoces, plus tardivement un déclin de la mémoire et/ou une démence. Les CTE peuvent résulter d'impacts subconussifs à la tête et, dans certains cas, engendrer des troubles de la mémoire.¹⁵

f. Autres facteurs de risque

Il existe d'autres facteurs de risque comme l'environnement, la sédentarité, l'ostéoporose, les anesthésies répétées, un faible niveau d'étude.

Une étude¹⁶ a permis de conclure qu'il existe bien un lien entre l'ostéoporose et l'apparition de démence aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

g. Conclusion

Pour contrer ces facteurs de risque et maintenir votre cerveau en bonne santé, les professionnels de santé conseillent⁷ :

- De suivre votre tension artérielle
- D'adopter une alimentation équilibrée type régime méditerranéen
- De suivre votre cholestérol, glycémie, poids
- De faire de l'exercice physique
- D'éviter le tabac
- D'éviter la consommation excessive d'alcool
- De minimiser au maximum les coups portés à la tête
- De diminuer votre stress
- De stimuler votre cerveau par des jeux, exercices de mémorisation, apprentissage d'une nouvelle langue ...
- De maintenir vos relations sociales

D. Facteurs protecteurs

Il existe aussi des facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer, comme le fait d'avoir fait des **études** et d'avoir eu une **activité professionnelle stimulante**, et une **vie sociale active**, ce qui entre dans le domaine de la **plasticité cérébrale**. Ces facteurs semblent retarder l'apparition des premiers symptômes et leur sévérité. De même, une **alimentation équilibrée**, la consommation de **caféine**, l'**exercice physique**, certaines **hormones**, le fait d'être porteur de l'**APOE2**, un bon **sommeil** seraient associés à un risque réduit d'apparition de la maladie.

1. La plasticité cérébrale

La plasticité cérébrale¹⁷ est le remodelage des connexions nerveuses. Cela commence dès la vie fœtale durant laquelle certaines connexions se mettent en place. A la naissance, une partie de ces connexions vont être amenées à disparaître.

L'effet protecteur lié à la plasticité cérébrale permettrait à notre cerveau de s'adapter en permanence, ce qui pourrait compenser la fonction des neurones « perdus ». Cette plasticité cérébrale est en quelque sorte un renforcement des connexions entre les neurones, due au remaniement des circuits nerveux durant l'apprentissage.

La mémorisation est possible grâce à une modification des connexions entre les neurones (plasticité synaptique). Quand le sujet perçoit une information, celle-ci parvient jusqu'à un neurone. Des protéines sont alors créées et acheminées vers les synapses afin de les renforcer ou d'en créer de nouvelles.

Tout ceci donne naissance à un réseau de neurones associé au souvenir qui s'enregistre dans notre cortex.

Lorsque ces réseaux sont réactivés régulièrement, les connexions peuvent se renforcer ou se réduire et donner lieu à la consolidation du souvenir ou à son oubli. A savoir que le fait d'oublier, en dehors de cas pathologiques, est associé au bon fonctionnement de la mémoire.

La libération du glutamate ainsi que de la syntaxine (protéine permettant d'augmenter la libération du glutamate), est associée à la plasticité synaptique.

Le cerveau est plastique, car il évolue tout au long de la vie. Le réseau neuronal est modifié de façon permanente par des facteurs extérieurs, comme les expériences et l'environnement de l'individu. Les synapses non activées s'activent, peuvent changer de forme ou de taille, être créées ...

Au cours du vieillissement, cette plasticité synaptique diminue et peut expliquer les difficultés croissantes à retenir des informations.

La maladie se propage plus ou moins vite chez les malades selon l'influence de facteurs génétiques, de l'environnement et de la plasticité cérébrale.

2. La réserve cognitive

La réserve cognitive¹⁷ semble augmenter les capacités de mémorisation et stabiliser les souvenirs dans le temps. Au cours de la vie, les sujets apprennent beaucoup de choses, ont une stimulation intellectuelle, des relations sociales épanouies, ce qui crée de nombreuses connexions entre les neurones.

La réserve cognitive correspond à **l'efficacité des réseaux neuronaux impliqués dans la réalisation d'une tâche et celle du cerveau à mobiliser ou mettre en place des réseaux compensatoires** en cas de lésions pathologiques ou de perturbations physiologiques liées à l'âge. Elle se traduit également par une variabilité, d'un sujet à l'autre, de la tolérance des lésions cérébrales identiques. En effet, les données disponibles suggèrent que la richesse des interactions et le niveau d'éducation sont associés à une survenue plus tardive des troubles cognitifs ou des démences Alzheimer ou apparentées.

La constitution de la réserve cognitive pourrait dépendre :

- De l'importance des apprentissages
- Du niveau d'éducation
- D'une stimulation intellectuelle tout au long de la vie
- De la qualité des relations sociales
- De l'alimentation
- Du sommeil
- Des paramètres génétiques seraient également probablement impliqués

Ainsi, stimuler son cerveau pour favoriser le développement de cette réserve cognitive permettrait de retarder les premiers signes de la maladie. Cette stimulation favoriserait le développement d'un réseau neuronal dense permettant la compensation pendant plus longtemps des lésions induites par la maladie d'Alzheimer.

3. Habitudes alimentaires

Une alimentation équilibrée, type régime méditerranéen riche en fruits et légumes (antioxydants), céréales (en grains entiers), légumineuses, noix, viande blanche, pauvre en graisses saturées, sucre, viandes et modéré en poisson gras, œufs et produits laitiers est conseillée. De plus, il est important d'avoir une consommation quotidienne d'eau. On retrouve aussi l'huile d'olive dans ce régime, elle sera la principale source de lipides.

Une forte consommation d'antioxydants augmente les taux de protéines dans le cerveau, ce qui protégera les cellules cérébrales de certains dommages.

Suivre ce type de régime diminue le risque de développer des problèmes de mémoire et de pensée, ainsi que le développement de formes de démence. Il assure une vie plus saine, et c'est peut-être cela qui participe au bon fonctionnement cérébral, et non le régime en lui-même.¹⁸

Ce régime méditerranéen est considéré comme un régime alimentaire très sain.

4. Caféine

La caféine est retrouvée dans le café, le thé et le coca cola.

Une consommation supérieure à 261mg/j de caféine réduirait de 36% le risque d'être atteint d'une démence.¹⁹

Lors d'une hypoxie, les cellules envoient un code « panique » au cerveau qui va alors libérer de l'adénosine qui après plusieurs réactions, va provoquer une inflammation. La caféine empêche la reconnaissance de l'adénosine par les cellules, ce qui diminue l'inflammation.²⁰

La caféine offre une certaine protection contre l'apparition de la maladie d'Alzheimer, mais il faut encore faire d'autres études sur de plus longues périodes pour pouvoir en être certains.

5. Exercice physique

La pensée, la mémoire, ainsi que la réduction des taux de démence peuvent être améliorés par des exercices d'aérobic²¹ (exercices qui augmentent votre fréquence cardiaque) chez des adultes d'âge moyen ou plus âgés.

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent ainsi garder davantage d'autonomie grâce à des exercices de renforcement musculaire et d'amélioration de l'équilibre. Elles peuvent continuer à avoir un lien social, sans oublier que l'activité physique fait travailler leur mémoire (se souvenir des exercices de la séance précédente) et l'orientation dans l'espace.

Cette étude²² montre que faire une activité physique régulière diminue la progression de la démence, le comportement anormal, ainsi que la mortalité dans la maladie d'Alzheimer.

L'activité physique permet aussi de combattre l'obésité, ainsi que les risques de diabète. Si l'obésité persiste au-delà de 40 ans, elle peut augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer.²³ Une raison de plus pour pratiquer une activité physique régulière.

6. Gènes

Comme cité dans les facteurs de risque, le fait d'être porteur d'un ou deux allèles « $\epsilon 2$ » du gène de l'APOE va réduire le risque de maladie d'Alzheimer de plus de la moitié.

L'ApoE2 peut protéger contre le déclin cognitif au cours du vieillissement, indépendamment des modifications synaptiques et neuro-inflammatoires liées à l'âge ou de l'accumulation de A β .

7. Hormones

Les hommes et les femmes produisent des œstrogènes, or à la ménopause, les femmes ne produisent plus autant d'œstrogènes, alors que les hommes continuent de produire de la testostérone qui sera convertie en œstrogènes dans les cellules du cerveau.

Une diminution rapide de l'estrogène, associé à la ménopause, peut être associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer chez les femmes.

Au même âge, les femmes ont donc un taux en œstrogènes plus faible que les hommes.

Selon une étude²⁴ faite sur des femmes nouvellement ménopausée et porteuses du gène ApoE4, elles ont un risque réduit de développer la maladie d'Alzheimer si elles prennent un traitement à base de bêta estradiol par voie cutanée : hormonothérapie. Si les résultats de cette étude sont confirmés dans un groupe plus large de femmes, cette découverte pourrait potentiellement changer les concepts d'interventions préventives qui animent actuellement le domaine de la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer étant plus répandue chez les femmes après la ménopause, les œstrogènes pourraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer.

8. Sommeil

Le sommeil améliore la mémorisation.¹⁷

Les scientifiques pensent que pendant le sommeil, l'hippocampe se met au repos, ce qui éviterait les interférences avec d'autres informations, et faciliterait donc l'encodage du souvenir.

Une longue phase de sommeil améliore la mémorisation, surtout si on a appris une leçon avant d'aller dormir par exemple. Par contre, les personnes ne dormant pas suffisamment la nuit (moins de 5h), ont des troubles de la mémoire et des difficultés d'apprentissage.

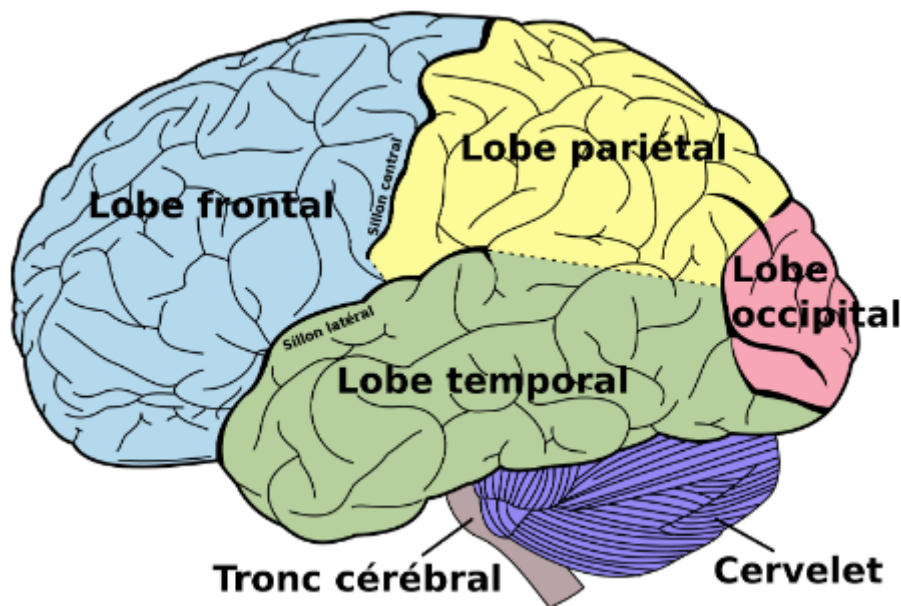
II. Physiopathologie

A. Description et évolution du cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer

Le cerveau est composé de 100 milliards de cellules nerveuses (neurones) qui forment un immense réseau de communication par des connexions entre elles.

Il existe toute une organisation des cellules nerveuses réparties en groupes qui ont tous un rôle précis (pensée, apprentissage, mémoire, vue, odorat, ouïe), chaque cellule nerveuse est approvisionnée, génère de l'énergie, construit un équipement et se débarrasse des déchets. Traitement et stockage des informations, communication entre les cellules, tout cela fait fonctionner le système nerveux, qui doit être convenablement oxygéné.²⁵

A savoir que lorsque les pertes de mémoire apparaissent, des changements microscopiques ont déjà eu lieu dans le cerveau.²⁶



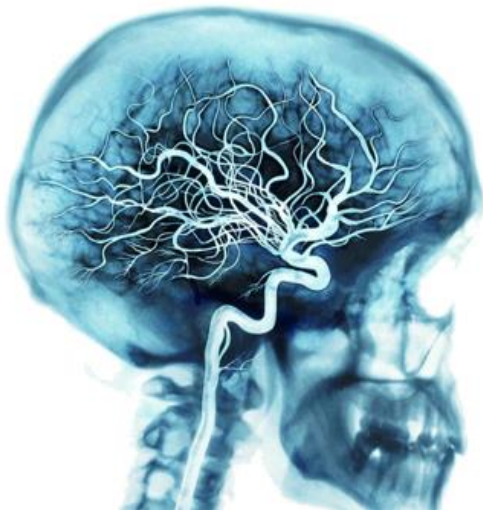
Anatomie du cerveau²⁷

L'encéphale, plus communément appelé le cerveau est l'organe le plus puissant du corps humain. Il peut être séparé en 3 parties : cerveau, cervelet et tronc cérébral.

Le cerveau contrôle la pensée, la mémoire, la résolution des problèmes, les sensations ainsi que les mouvements.

Le cervelet contrôle la coordination et l'équilibre.

Le tronc cérébral contrôle les fonctions automatiques telles que la respiration, la digestion, le rythme cardiaque et la pression artérielle.



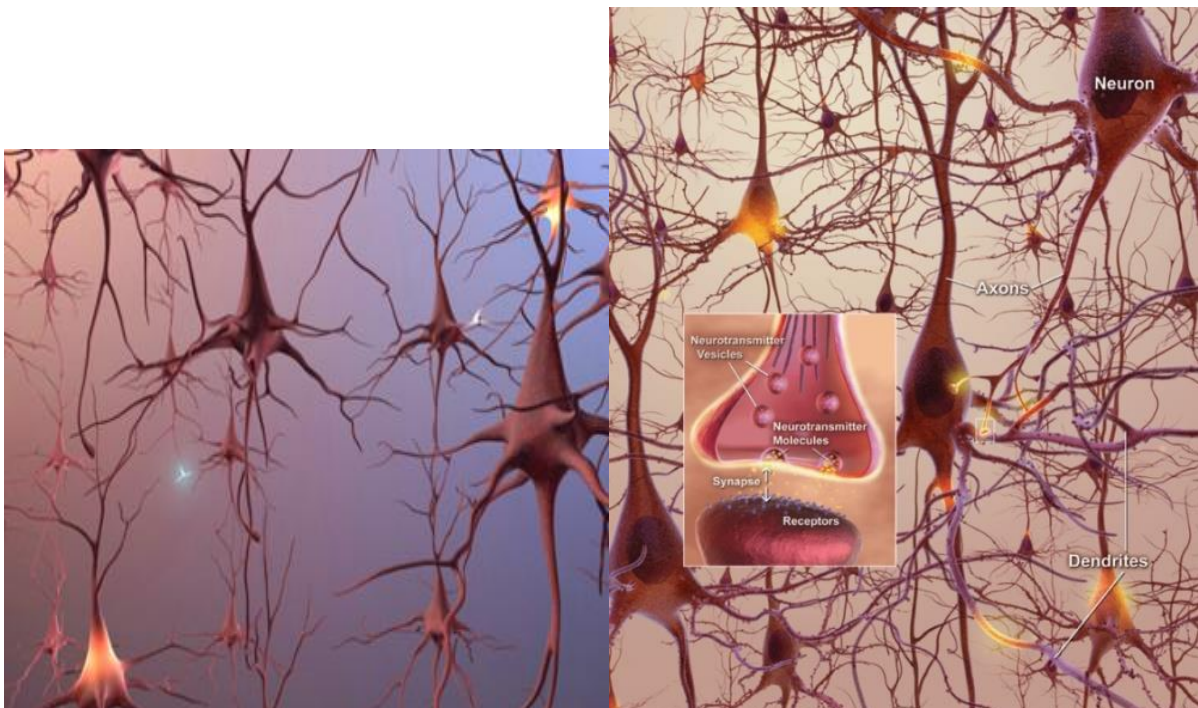
Irrigation du cerveau²⁶

L'alimentation du cerveau s'effectue par un important réseau de vaisseaux sanguins.

Ce système d'irrigation est le plus riche du corps humain et se compose d'artères qui apportent 20% du sang nécessaire au cerveau (jusqu'à 50% lors d'un effort intellectuel), mais aussi de veines et de capillaires.

Le cerveau est composé de 2 hémisphères, le gauche et le droit. On dit que le côté gauche du corps est contrôlé par l'hémisphère droit, et que le côté droit est contrôlé par l'hémisphère gauche. Il y a peu de certitudes sur le fonctionnement de chaque hémisphère, néanmoins, les scientifiques savent que la région du langage se situe dans l'hémisphère gauche.

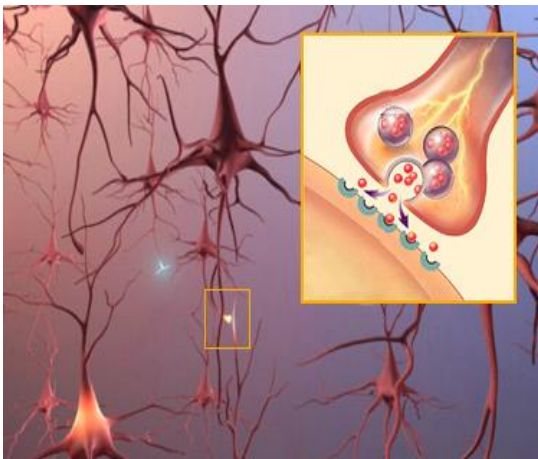
Une forêt de neurones



La forêt de neurones²⁸

Le cerveau est un réseau dense constitué de multiples ramifications, il comporte près de 100 milliards de cellules nerveuses possédant des ramifications qui elles-mêmes sont reliées en plus de 100 trillions de points. Ce sont les signaux circulant dans cette forêt de neurones qui forment la base des souvenirs, pensées, émotions et sensations. Dans la maladie d'Alzheimer, ce sont les neurones qui sont principalement détruits.

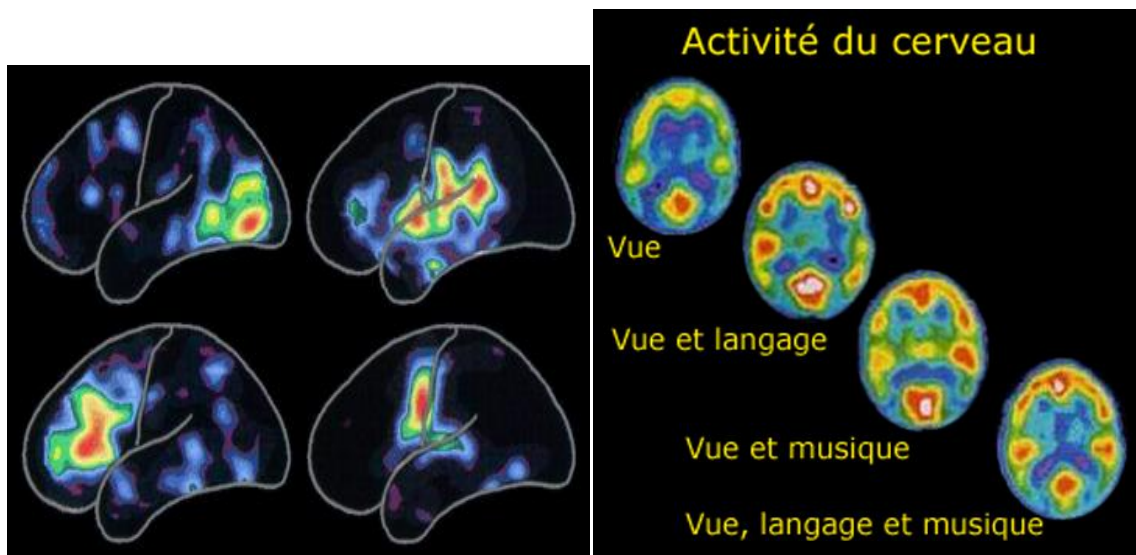
Les signaux des cellules



Les souvenirs et les pensées sont des signaux circulant à travers la cellule nerveuse sous forme de minuscules charges électriques. Les synapses sont les zones de contact entre deux cellules par lesquelles passe les neurotransmetteurs (il en existe des dizaines) et permet donc la transmission d'informations entre les cellules. La maladie d'Alzheimer induit une perturbation du déplacement des charges électriques, et de l'activité des neurotransmetteurs.

Neurone pré-synaptique transmettant un message au neurone post-synaptique²⁶

La codification des signaux



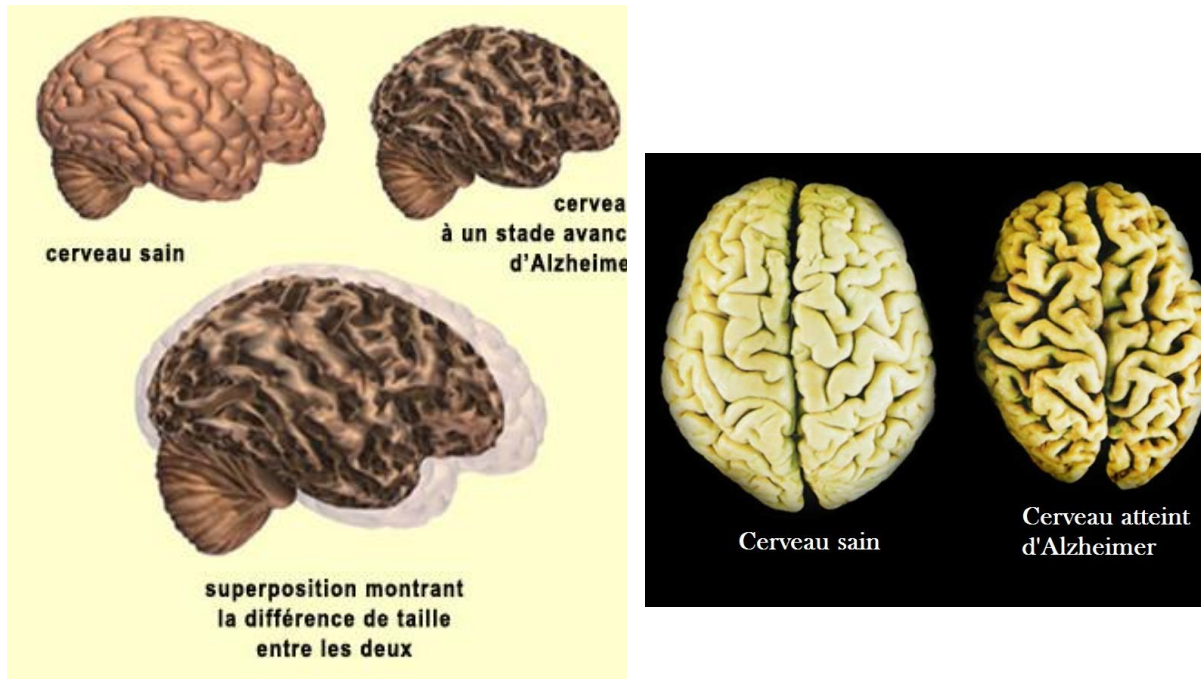
Signaux normaux lors d'une activité cérébrale^{26 29}

Des milliards de cellules nerveuses, des trillions de synapses et des douzaines de neurotransmetteurs, tout ceci procure au cerveau sa matière première.

L'image ci-dessus montre les signaux normaux de l'activité cérébrale lorsqu'on lit, entend, pense, ou prononce des mots, grâce à la tomographie par émission de

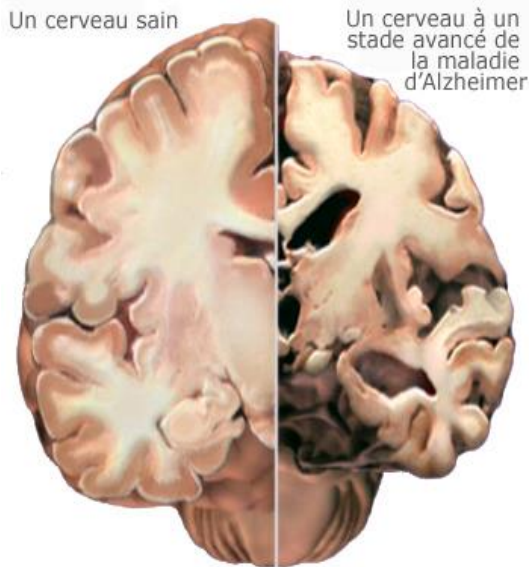
positions (TEP). Au plus l'activité cérébrale sera intense, au plus la zone sera rouge. Ces schémas évoluent tout au long de la vie en fonction des expériences par exemple. Les schémas seront aussi différents chez un patient Alzheimer ou un patient avec un trouble apparenté, ce qui perturbera les connexions entre les cellules nerveuses.

Modification du cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer



Atrophie corticale chez le patient Alzheimer^{26 30}

La maladie d'Alzheimer modifie le cerveau tout entier. Elle provoque une mort précoce des cellules nerveuses, et une perte de tissu dans tout le cerveau. Avec le temps, le cerveau se rétracte progressivement.



Comparaison d'un cerveau sain versus un cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer²⁶

L'illustration représente une coupe transversale du cerveau effectuée en son centre, entre les oreilles, et montre un cerveau sain, ainsi qu'un cerveau à un stade avancé de la maladie.

Quand on superpose les deux, on peut voir que le cerveau atteint est plus petit que le cerveau sain.

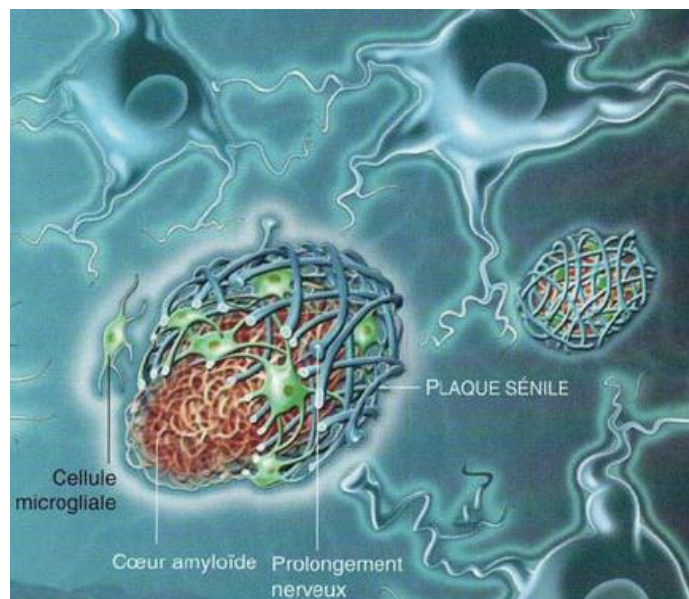
Autres changements dans le cerveau

Chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, on constate certaines modifications comme le rétrécissement de l'hippocampe (il permet la formation de nouveaux souvenirs), un grossissement des ventricules. On a aussi le recroquevillement du cortex, ce qui endommage les régions associées à la pensée, à la planification et à la mémoire.

Observation au microscope

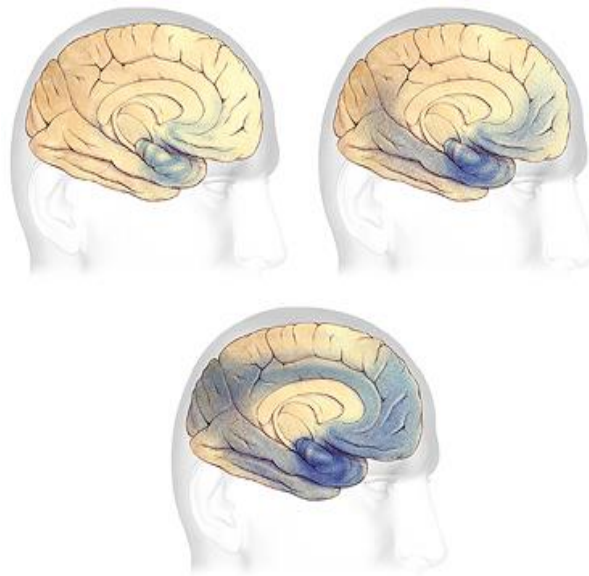
Si on compare un cerveau Alzheimer à un cerveau sain au microscope, on remarque que le cerveau Alzheimer possède moins de cellules nerveuses et de synapses. On remarque aussi un agrégat anormal de plaques entre les cellules nerveuses, ainsi que des cellules mortes ou en train de mourir contenant des enchevêtrements.

Les scientifiques ne savent pas avec certitude ce qui cause la mort des cellules et la perte des tissus dans la maladie d'Alzheimer, mais les plaques et les enchevêtrements figurent parmi les premiers suspects.



Observation microscopique de la plaque amyloïde³¹

Progression de la maladie



Evolution des plaques et des enchevêtrements (en bleu) au fil de l'évolution de la maladie d'Alzheimer²⁶

On a une variation de leur propagation, en général on vit 8 ans avec la maladie d'Alzheimer, mais certaines personnes peuvent vivre avec pendant 20 ans. Cela dépend de l'âge du patient lors de la découverte de la maladie, ainsi que de son état de santé.

Au stade précoce de la maladie, des changements peuvent se produire 20 ans avant le diagnostic, au stade léger à modéré, les changements peuvent durer de 2 à 10 ans, et au stade sévère, les changements peuvent durer de 1 à 5 ans.

B. Lésions neuropathologiques

Dans la maladie d'Alzheimer, des lésions bien particulières vont détruire les neurones par une invasion progressive du cerveau. Les premiers neurones touchés sont ceux de l'hippocampe (mémoire).

Dans un cerveau Alzheimer, **2 types de dommages** apparaissent⁵ :

- les protéines bêta amyloïdes sont produites excessivement et s'accumulent dans certaines régions du cerveau. On a alors la formation de plaques amyloïdes ou plaques séniles, qui sont associés à la mort neuronale.
- les protéines Tau se déforment, ce sont des protéines structurales, on a alors une modification de l'enchevêtrement des neurones. On parle de dégénérescence neurofibrillaire.

Une **inflammation** s'ajoute à ces lésions, ce qui provoque une altération des neurones.

A l'heure actuelle, aucun traitement ne permet d'arrêter ou de renverser ce processus pathologique.

1. Protéine β amyloïde³²

a. Formation de la plaque amyloïde

L'amyloïdogénèse est la formation des plaques séniles.

Le mauvais clivage de la protéine APP (Amyloid Protein Precursor) entraîne la formation d'un peptide amyloïde bêta (peptide « A β ») composé d'environ 42 acides aminés qu'il n'est pas normal de retrouver dans le cerveau. Son agrégation forme les plaques amyloïdes.

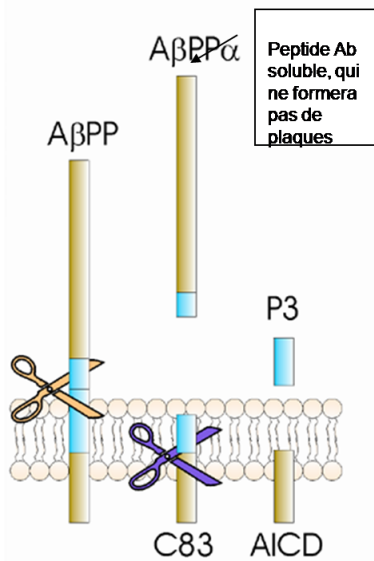
La protéine APP (Amyloid Precursor Protein) est une protéine transmembranaire qui permet l'interaction entre les cellules, elle régule la concentration intracellulaire en Ca²⁺, intervient dans la formation des synapses, dans la plasticité neuronale et la neurotransmission cholinergique. Elle protège aussi les neurones contre le stress oxydatif et sa partie intracellulaire interagirait avec les protéines tau.

La sécrétase est l'enzyme protéolytique permettant de couper la protéine APP, elle agit sur la partie transmembranaire de l'APP et ainsi, on a la formation du peptide amyloïde β qui est soluble, donc pas de formation de plaques amyloïdes, si la protéine APP est coupée par la sécrétase α = **voie non-amyloïdogénique**.

Or, dans la maladie d'Alzheimer, une autre sécrétase agit sur la protéine APP : la sécrétase β qui clive aussi, mais à un endroit différent, ce qui donne donc le peptide amyloïde β qui lui est insoluble et s'agglomère donc en plaques amyloïdes = **voie amyloïdogénique**.

Dans un cerveau non malade :

voie non-amyloïdogénique



Dans un cerveau malade :

voie amyloïdogénique

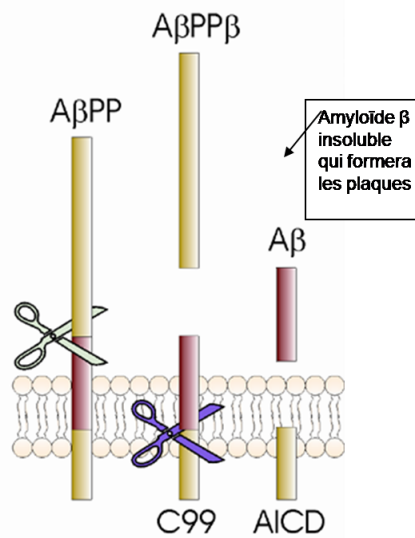





Table des matières	
	α-sécrétase
	β-sécrétase
	γ-sécrétase

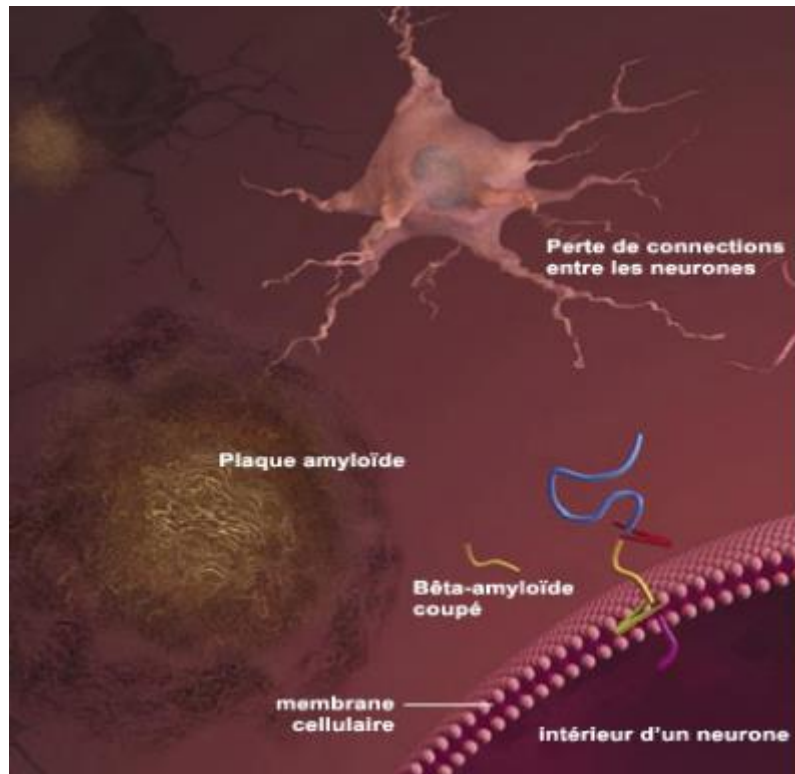
Schématisme du mécanisme générant la protéine Aβ³²

Dans la voie non-amyloïdogénique, suite à l'action de la sécrétase α, on a l'action d'une sécrétase γ qui va cliver le domaine transmembranaire du fragment résiduel (C83) afin de générer les peptides P3 et AICD.

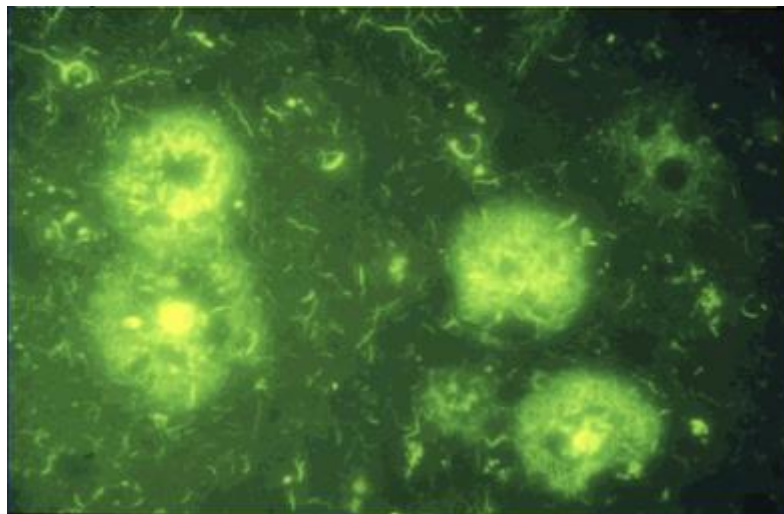
Dans la voie amyloïdogénique, suite à l'action de la sécrétase β, la sécrétase γ clive le domaine transmembranaire du fragment résiduel (C99) afin de générer les peptides Aβ et AICD.

Structure et localisation de la plaque amyloïde

La plaque amyloïde est une masse sphérique composée en son centre d'un agglomérat de peptides Aβ insoluble et en sa périphérie de prolongements nerveux. Des cellules microgliales sont en contact avec le centre de la plaque amyloïde et sont responsables d'une inflammation modérée.



Plaque amyloïde qui se développe entre les neurones³³



Coloration des plaques amyloïdes à la thioflavine³²

Les plaques amyloïdes ont une localisation extracellulaire, elles se développent dans un premier temps dans les cortex préfrontal et temporal, puis se propagent rapidement dans le néocortex avant d'atteindre les noyaux sous corticaux, le tronc cérébral et le cervelet.

L'agglutination des protéines bêta amyloïdes, chimiquement adhésives, permet la formation de ces plaques.

Les petits amas de protéines bêta amyloïdes seraient plus dangereux que les plaques amyloïdes en elles-mêmes. Ils bloquent la transmission de signaux entre les cellules

au niveau des synapses, ce qui active les cellules immunitaires, déclenche l'inflammation, et rend les cellules inopérantes.

b. Conséquences de la plaque amyloïde

La formation de ces plaques amyloïdes entraîne des conséquences comme des altérations de la membrane cellulaire avec une entrée importante de calcium dans la cellule, ce qui entraînerait une réaction inflammatoire, puis la mort neuronale.

En revanche, on remarque qu'en fait, les dépôts de peptides A β n'entraîneraient pas la dégénérescence neuronale, elle serait alors liée à la perte de la fonction protectrice de l'APP suite à l'action des sécrétases β et γ . On peut dire cela car il existe des dépôts de peptides A β chez des personnes âgées considérées comme non atteintes par la maladie d'Alzheimer.

c. L'apolipoprotéine E (ApoE) : facteur semblant favoriser la formation des fibres amyloïdes

L'apolipoprotéine E (ApoE) est un important vecteur de cholestérol qui favorise le transport des lipides et la réparation des lésions dans le cerveau en se liant aux récepteurs de l'ApoE. ApoE absorbe également les lipides générés après la dégénérescence neuronale et les redistribue vers les cellules nécessitant des lipides pour leur prolifération, leur réparation membranaire ou la myélinisation de nouveaux axones. Les humains expriment trois variantes génétiques, ApoE2, ApoE3 et ApoE4, qui présentent des propriétés de liaison au récepteur de l'ApoE distinctes. Dans le cerveau, ApoE est abondamment produit par des astrocytes et des microglies activés. Trois variantes affectent la maladie d'Alzheimer de manière différente, de sorte qu'ApoE2 protège contre, et que l'ApoE4 prédispose à la maladie.³⁴

Le gène de l'ApoE est composé d'allèles, on en compte trois : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$, ce qui donne respectivement l'ApoE2, l'ApoE3 et l'ApoE4. Puisqu'un gène a deux allèles, il y a 6 combinaisons possibles : $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$.³⁵

La protéine ApoE3 est celle la plus retrouvée dans la population, elle stimule la croissance des neurites. L'ApoE4 est celle déficiente, elle inhibe la croissance des neurites, si on l'exprime, on a plus de risques de développer la maladie d'Alzheimer, elle est retrouvée dans environ 15% à 20% de la population. Et l'ApoE2 réduit le risque de développer la maladie.

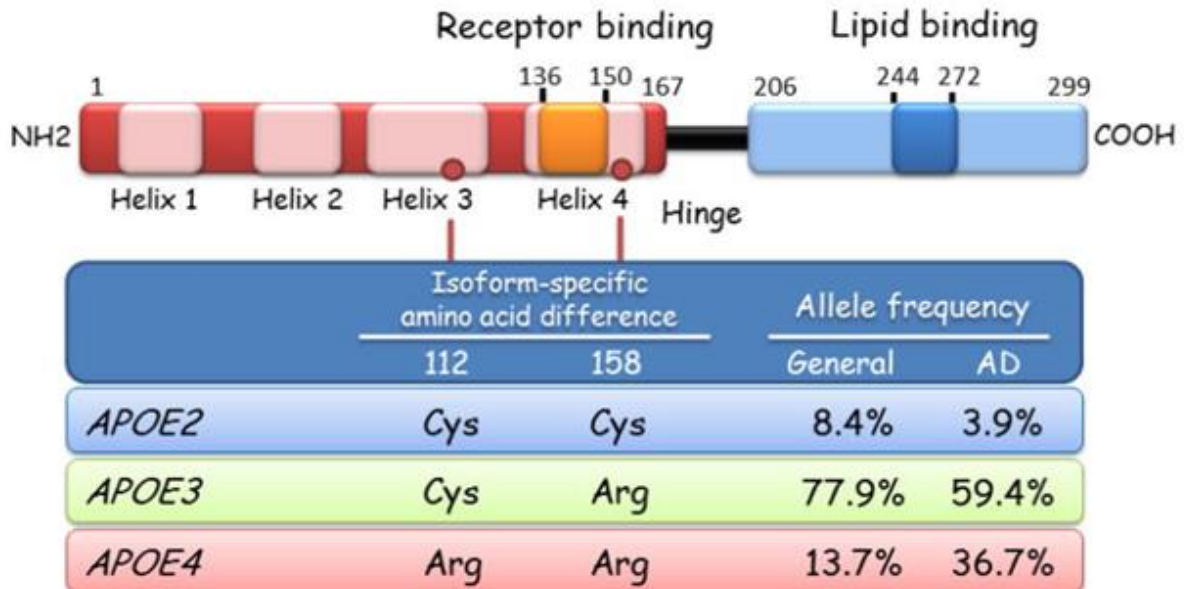
L'apolipoprotéine E (ApoE) favoriserait la formation des fibres amyloïdes en se fixant fortement au peptide amyloïde A β . L'amyloïdogénèse serait donc favorisée par l'ApoE, un cofacteur.

L'apolipoprotéine est composée de 299 acides aminés, avec une masse moléculaire d'environ 34kDa, et peut donc se présenter sous 3 isoformes en fonction de sa composition en acides aminés.

L'ApoE2 possède l'acide aminé cystine en position 112 et 158, l'ApoE3 possède l'acide aminé cystine en position 112, et l'acide aminé arginine en position 158, et

l'ApoE4 possède l'acide aminé arginine en position 112 et 158. Ce sont ces seules différences qui influencent la capacité de liaison.

L'ApoE possède un domaine N-terminal permettant la liaison au récepteur, ainsi qu'un domaine C-terminal permettant la liaison aux lipides. Ces deux domaines étant reliés par une région charnière.



Composition en acides aminés des ApoE³⁶

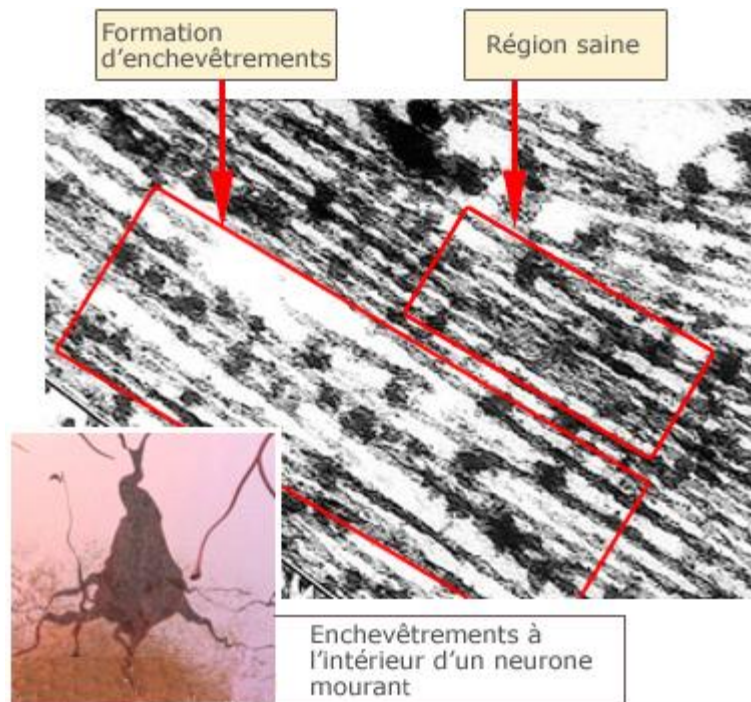
L'expression neuronale de l'ApoE4 est déclenchée afin de permettre la réparation neuronale. Or, dans la maladie d'Alzheimer, elle altère la clairance de l'amyloïde β et favorise donc son dépôt. L'ApoE4 subit aussi un clivage protéolytique générant des fragments neurotoxiques. Ces fragments entrent dans le cytosol provoquant ainsi une pathologie de la protéine tau et une déficience mitochondriale. Les fragments de l'ApoE4 entraînent une toxicité sur les interneurons GABAergiques, ce qui provoque des déficits d'apprentissage et de mémorisation.

2. Protéine tau

La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est une des deux lésions (avec les plaques amyloïdes) caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

Sur cette photo prise au microscopique électronique, deux régions sont distinctes :

- Région saine
- Région avec des enchevêtrements



Les régions saines du cerveau, sont comme des rails alignés parallèlement sur lesquels circulent les nutriments nécessaires au bon fonctionnement. C'est la protéine Tau qui permet de maintenir ces rails parallèles.

Par contre, si la protéine Tau se désagrège en filaments, des enchevêtrements se forment. L'orientation parallèle des rails est alors perdue, ce qui va empêcher aux nutriments et aux éléments essentiels de se déplacer dans la cellule, qui finira alors par mourir. Les enchevêtrements détruisent un système vital de transport cellulaire formé de protéines.

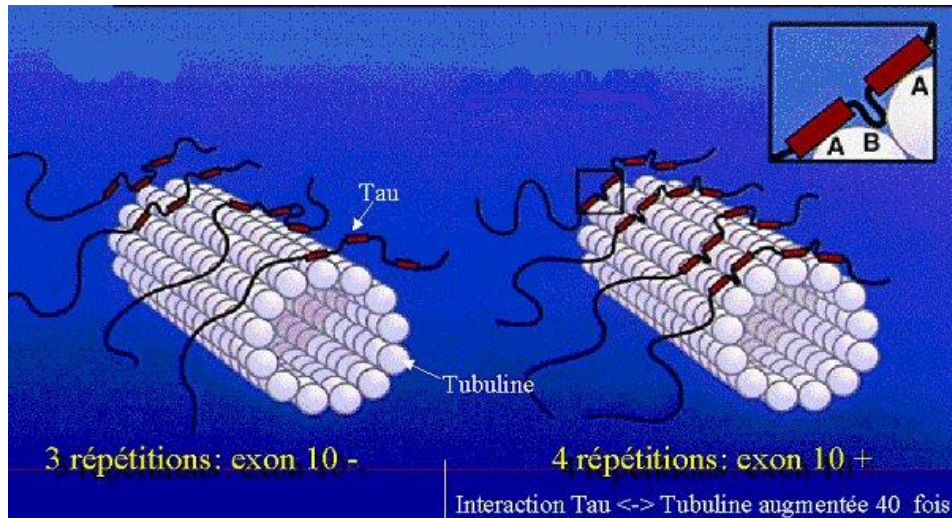
Le degré de démence des patients est lié au nombre d'enchevêtrements neurofibrillaires.

Les enchevêtrements neurofibrillaires apparaissent dans des régions spécifiques du cerveau et se propagent le long des projections neuronales.

Une étude³⁷ a démontré que la protéine Tau était sécrétée activement dans l'espace extracellulaire. Cette même étude a permis de découvrir que la sécrétion de la protéine Tau était favorisée par la fragmentation de l'appareil de Golgi. La diminution de la sécrétion de la protéine Tau a été rendu possible en ciblant l'activité cdk5 et l'expression de rab1A qui contrôlent la morphologie de l'appareil de Golgi.

a. Les caractéristiques physiologiques de la protéine tau

La protéine tau est retrouvée dans le cerveau « sain », elle stabilise les microtubules qui sont composés d'un assemblage de dimères de tubuline.



Protéine Tau stabilisant les dimères de tubuline³⁸

Les microtubules sont des structures filamenteuses du cytosquelette permettant le transport intracellulaire des organites et molécules, ainsi que l'organisation spatiale de la cellule.

b. Différents isoformes

La protéine tau existe en plusieurs variantes, on parle d'isoformes avec un motif R qui peut être répété trois fois (variante 3R) ou quatre fois (variante 4R). C'est grâce à ces motifs R que la protéine tau se fixe sur les microtubules.

En fonction de la variante exprimée, le neurone aura une silhouette différente.

La protéine tau a trois isoformes 3R et trois isoformes 4R, ces derniers ont donc un point d'ancrage supplémentaire sur le dimère de tubuline.

c. Phosphorylation

La stabilisation et la fonctionnalité de la protéine tau sont dus à sa phosphorylation, processus selon lequel un groupement phosphate se lie à certains acides aminés de la protéine tau (sérine, thréonine).

Au plus la protéine tau sera phosphorylée (hyperphosphorylation), au moins elle interagira avec le microtubule, on parle alors de protéine tau pathologique qui va se détacher et s'accumuler pour former des neurofibrilles.

d. Les différentes « tauopathies » : maladies neurodégénératives liées à la protéine tau

Les maladies neurodégénératives liées à la protéine tau sont appelées les « tauopathies », il en existe plus de 20 différentes, et la maladie d'Alzheimer fait partie de la classe 1 qui regroupe les maladies neurodégénératives avec des amas tau de type 3R et 4R.

Dans la maladie d'Alzheimer, on retrouve des zones de DNF dans le cortex cérébral, ce qui correspond en fait à une zone neuronale morte. Certains neurones sont atteints mais pas encore en apoptose, on retrouve alors des paires de filaments appariés en hélice (PHF) autour du noyau et dans les prolongements cellulaires. Ces PHF sont des marqueurs de la DNF.

Chez un sujet normal, les protéines tau peuvent être amenées à se détacher des microtubules, et seront donc remplacées et dégradées rapidement.

Or dans la maladie d'Alzheimer, les protéines tau se détachent, mais ne sont pas dégradées, ce qui provoque leur agrégation dans le milieu intracellulaire et forme les PHF. C'est donc ceci qui va modifier l'organisation spatiale et le transport intracellulaire des organites et bloquer le bon fonctionnement du neurone, ce qui provoquera par la suite sa mort.

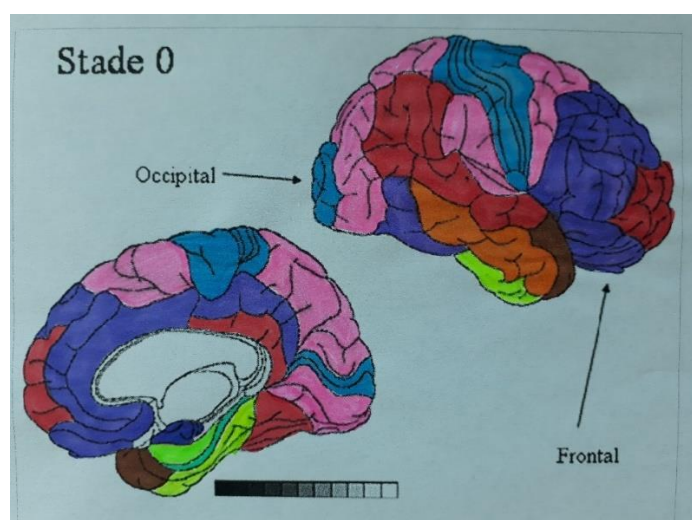
La protéine tau phosphorylée est fonctionnelle, mais si elle est hyperphosphorylée, elle ne s'attache plus aux microtubules et devient pathologique car se détache, ne s'élimine pas et s'agrège.

Le détachement de la protéine tau peut être dû à son hyperphosphorylation, ou à sa variante, sachant que les formes 4R stabilisent davantage les microtubules.

Il existe 10 stades d'invasion de la protéine tau, ce qui correspond aux 10 régions du cerveau touchées successivement.³⁸

Les régions cérébrales sont désignées en fonction de la nomenclature de Brodmann.

La DNF se propage selon un chemin séquentiel, cela ne se fait pas au hasard, enfin presque, car il existe une variabilité des régions touchées en fonction de la vulnérabilité individuelle.



Stade 0	Aucune dégénérescence Pas de détection de PHF-tau C'est le stade pour l'ensemble de la population jeune <70 ans
Stade 1	Cortex trans-entorhinal touché, il est associé à la mémoire et aux émotions
Stade 2	Cortex entorhinal touché Aucun dépôt amyloïde Cliniquement silencieux
Stade 3	Hippocampe touché Pas de dépôts amyloïdes Troubles cognitifs légers et avant-coureurs de la maladie d'Alzheimer (MCI : Mild Cognitive Impairment)
Stade 4	Cortex temporal antérieur ou aire de Brodmann 38 touché Dépôts discrets de substance amyloïde MCI presque systématique
Stade 5	Cortex temporal inférieur ou aire de Brodmann 20 touché Dépôts amyloïdes présents dans le néocortex Troubles cognitifs légers
Stade 6	Cortex temporal moyen touché
Stade 7	Cortex associatif polymodal touché Dépôts amyloïdes significatifs La dégénérescence neurofibrillaire va s'installer progressivement dans toutes les régions corticales associatives : Cortex frontal antérieur Cortex temporal supérieur Cortex pariétal inférieur Troubles cognitifs correspondant aux premiers stades de la MA
Stade 8	Cortex unimodal dont l'aire de Brodmann 44 = aire de Broca touché Intensification des processus dégénératifs dans les 1ères régions touchées = régions hippocampiques
Stade 9	Aires unimodales touchées DNF envahie les régions corticales primaires visuelles et/ou motrices Dépôts amyloïdes très importants Stade sévère de la MA
Stade 10	Cortex primaire moteur et sensitif touché Dépôts amyloïdes très importants

Conclusion : protéine amyloïde et protéine tau⁵

Il existe donc 2 types de lésions dans la maladie d'Alzheimer : les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF).

La protéine bêta amyloïde naturellement présente dans le cerveau s'accumule dans les espaces entre les cellules nerveuses sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, cela forme un dépôt de plaques amyloïdes (= plaques séniles). L'accumulation de ces plaques amyloïdes provoque une toxicité pour la cellule nerveuse qui se traduit par l'augmentation de la phosphorylation de la protéine tau. On appelle les écheveaux, les fibres torsadées de la protéine tau. Ces fibres torsadées s'accumulent à l'intérieur des cellules, ce qui induit une désorganisation de la structure des neurones et une dégénérescence neurofibrillaire, qui a terme entraînera la mort de la cellule ...

Le vieillissement provoque le développement de plaques et d'écheveaux, mais les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en développent beaucoup plus. Dans un premier temps dans les parties du cerveau jouant un rôle important dans la mémoire, puis dans un deuxième temps dans d'autres régions du cerveau.

La perte de mémoire étant entraînée par la destruction et la mort des cellules nerveuses, cela provoque aussi des troubles de la personnalité, des difficultés à effectuer certaines tâches quotidiennes, ainsi que d'autres symptômes de la maladie.

Le processus est très lent à se mettre en place, environ une dizaine d'années avant que le patient puisse en ressentir les symptômes.

3. Inflammation

L'apparition des plaques amyloïdes entraîne l'activation des cellules immunitaires et inflammatoire du cerveau : cellules gliales. Il en existe deux types, la macroglie (astrocytes, oligodendrocytes), et la microglie (macrophages). Les cellules microgliales sont situées dans le système nerveux et ont pour rôle d'assurer l'immunité du système nerveux.

L'étude IMABio3³⁹ analyse l'activité microgliale de 96 sujets grâce à la Tomographie par Emission de Positons (TEP) et a quantifié les plaques amyloïdes par imagerie cérébrale en parallèle chez ces mêmes patients. L'activation des cellules microgliales est associée à la présence de plaques amyloïdes, et est plus importante quand la maladie est à un stade précoce.

Ces patients ont été suivi pendant 2 années durant lesquelles les scientifiques ont découvert que les patients qui présentaient une activité microgliale initialement élevée sont restés stable cliniquement, alors que les patients qui avaient une activité microgliale initiale faible ont évolué vers un déclin de l'autonomie. Les scientifiques suggèrent donc que la réaction inflammatoire microgliale a un rôle protecteur sur l'évolution de la maladie.

Cette activation des cellules microgliales a été observée chez des patients asymptomatiques, mais à risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Quand le patient arrive à un certain stade de la maladie d'Alzheimer, l'inflammation s'emballerait et deviendrait alors délétère.

Après analyse de cerveaux post-mortem de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les scientifiques ont constaté qu'il y avait une activation de la microglie autour des plaques β amyloïdes. La microglie intérioriserait et dégraderait les dépôts de l'amyloïde β , ce qui faciliterait la clairance de l'amyloïde- β .

En revanche, au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, la microglie perd cet effet bénéfique et devient « toxique » à cause d'une activation devenue chronique et de la production continue de médiateurs pro-inflammatoires.⁴⁰

4. Stress oxydatif⁴¹

Le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogénèse de nombreuses maladies, il est en particulier lié à la maladie d'Alzheimer.

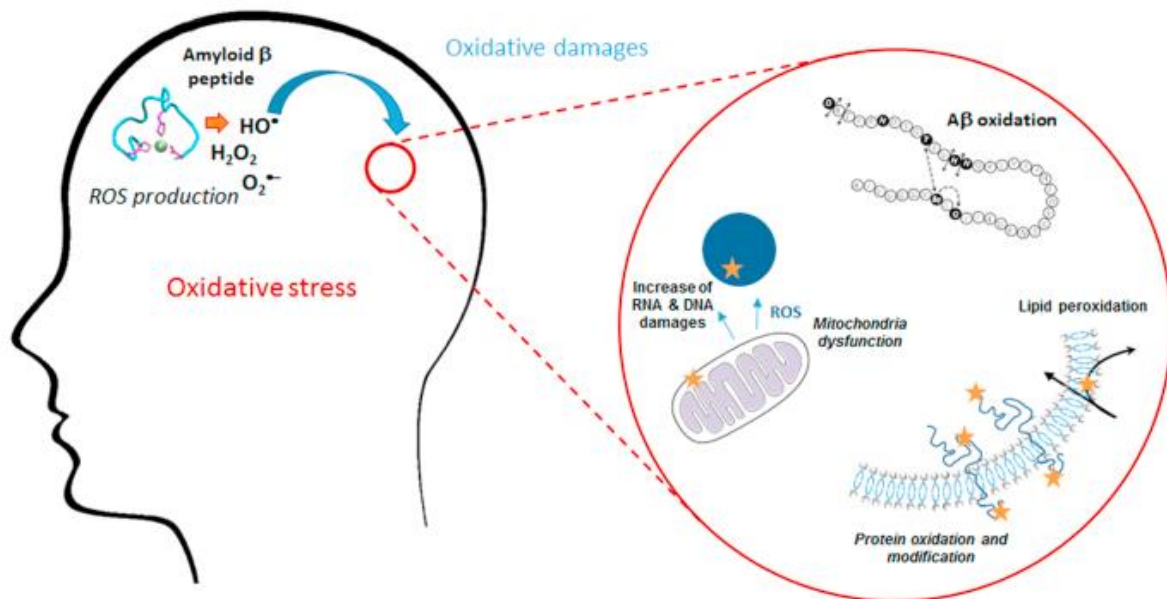
Les antioxydants⁴² : le principe est le suivant, les parties du corps qui nécessitent le plus d'oxygène sont également les plus sensibles au stress oxydant (ou stress oxydatif). Ce phénomène est lié à l'incapacité d'éliminer certains radicaux libres apparus en raison d'une transformation incomplète de l'oxygène. Le stress oxydant endommage les composants des cellules et est impliqué dans de nombreuses maladies, notamment les maladies dégénératives. Le stress oxydant joue un rôle important dans le vieillissement du cerveau, l'organe qui utilise le plus d'oxygène. La fragilité du cerveau augmente avec l'âge et à plus forte raison sous l'influence de la maladie d'Alzheimer. Le stress oxydant crée des radicaux libres qui à leur tour provoquent davantage de stress oxydant. Une alimentation saine permet de briser ce cercle vicieux et de protéger les cellules cérébrales.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires et la formation extracellulaire de plaques séniles composées du peptide β amyloïde, ainsi que d'ions métalliques tels que le cuivre (Cu), le fer (Fe) ou le zinc (Zn).

Ces ions sont généralement liés aux protéines afin de contrôler leur réactivité. Ils jouent le plus souvent le rôle dans les métalloprotéines de centre catalytique, de site de transfert d'électrons ou de composant structural. Dans plusieurs maladies telles que la maladie d'Alzheimer, l'homéostasie aux ions métalliques est perturbée et la concentration et la distribution sont loin de celles physiologiques. Les niveaux de Cu et de Zn peuvent atteindre jusqu'à trois fois les niveaux normaux observés dans des cerveaux sains.⁴³

Les ions métalliques actifs rédox, comme par exemple le cuivre, peuvent catalyser la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) lorsqu'ils sont liés à l'amyloïde- β

(A β). Les ROS ainsi produites, en particulier le radical hydroxyle qui est le plus réactif, peuvent contribuer à un dommage oxydatif à la fois sur le peptide A β et sur la molécule environnante (protéines, lipides ...)



Production de ROS par les peptides A β en présence d'ions métalliques⁴¹

Les ROS sont des radicaux et des molécules dérivés de la réduction incomplète de l'oxygène moléculaire. Ils sont nécessaires au maintien de l'homéostasie dans les cellules et jouent un rôle important dans la signalisation, mais ils sont également des oxydants réactifs capables d'endommager les biomolécules. Ils sont produits en petite quantité lors du métabolisme in vivo de l'oxygène, par le biais de plusieurs réductions successives d'oxygène à 1 électron conduisant à la formation de H_2O :

- L'anion superoxyde ($\text{O}_2 \bullet^-$) est produit par la réduction du dioxygène sous un électron
- Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est le produit de la réduction d'un électron du superoxyde
- Le radical hydroxyle ($\text{HO} \bullet$) est le résultat de la troisième réduction de l'oxygène sous un électron et peut être produit en présence d'ions métalliques de H_2O_2

Afin de contrôler la quantité de pro-oxydants (ROS) et prévenir les dommages sur les biomolécules, le corps dispose de mécanismes de protection, notamment des antioxydants enzymatiques et chimiques. Cependant, dans certaines maladies telles que la maladie d'Alzheimer, un déséquilibre peut apparaître entre les antioxydants et les pro-oxydants, en raison d'une production de ROS plus élevée ou d'une activité réduite des enzymes responsables de la dégradation des ROS, entraînant des dommages oxydatifs sur les biomolécules.

Il apparaît donc clairement à quel point le contrôle du métabolisme de ces ions métalliques est important, en termes de concentration, de transport, de stockage et

d'incorporation dans des sites actifs. En cas d'échec de l'homéostasie Fe et Cu, les concentrations de Fe et Cu libres ou faiblement liées peuvent augmenter, et ainsi devenir compétentes pour catalyser la production de ROS.

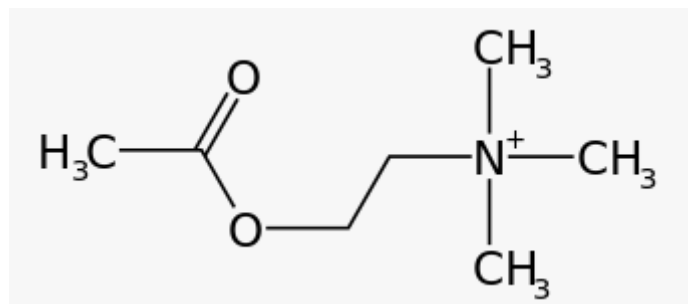
Le stress oxydatif peut être un événement précoce dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer, car des marqueurs de l'oxydation apparaissent dans les régions cérébrales à déficience cognitive légère. Il peut y avoir différentes origines, mais la surproduction de ROS est considérée comme une contribution majeure. Les ions métalliques faiblement liés comme le cuivre et le fer sont des catalyseurs très efficaces pour la production de ROS et une augmentation de la quantité de Cu faiblement liée a été décrite dans AD. Les ions Cu liés à A β pourraient également contribuer au stress oxydatif observé dans la maladie d'Alzheimer.

C. Dysfonctionnement des systèmes de neurotransmetteurs dans la maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, les systèmes très affectés sont l'hippocampe et le cortex. Deux neurotransmetteurs permettent la transmission de signaux entre les cellules : l'acétylcholine et le glutamate.

1. Acétylcholine

L'acétylcholine est l'un des neurotransmetteurs les plus abondants du corps humain, on le trouve à la fois dans le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). C'est l'un des neurotransmetteurs les plus importants, il permet de transmettre des signaux d'une cellule à une autre.⁴⁴

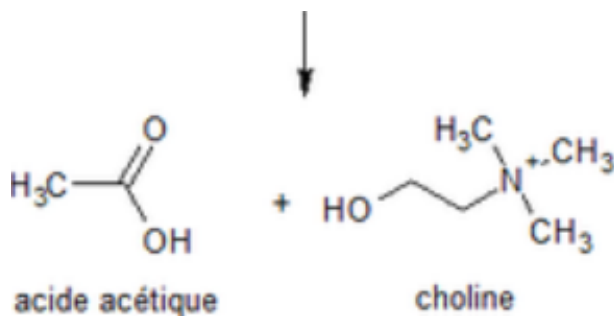


Molécule d'acétylcholine⁴⁵

L'acétylcholine remplit un certain nombre de fonctions essentielles, dont beaucoup peuvent être altérées par des maladies ou des médicaments qui influent sur le fonctionnement de ce neurotransmetteur.

L'acétylcholine peut être trouvée dans tous les motoneurons, où elle stimule la contraction des muscles. Tous les mouvements du corps impliquent les actions de cet important neurotransmetteur. On le trouve également dans de nombreux neurones du cerveau où il joue un rôle important dans les processus mentaux tels que la mémoire et la cognition. Il agit sur divers sites du système nerveux central où il joue un rôle

inhibiteur et va moduler les zones du cerveau qui contrôlent la motivation, l'excitation et l'attention. Une détérioration de la voie cholinergique ou une grave déplétion en acétylcholine est associée à la maladie d'Alzheimer.

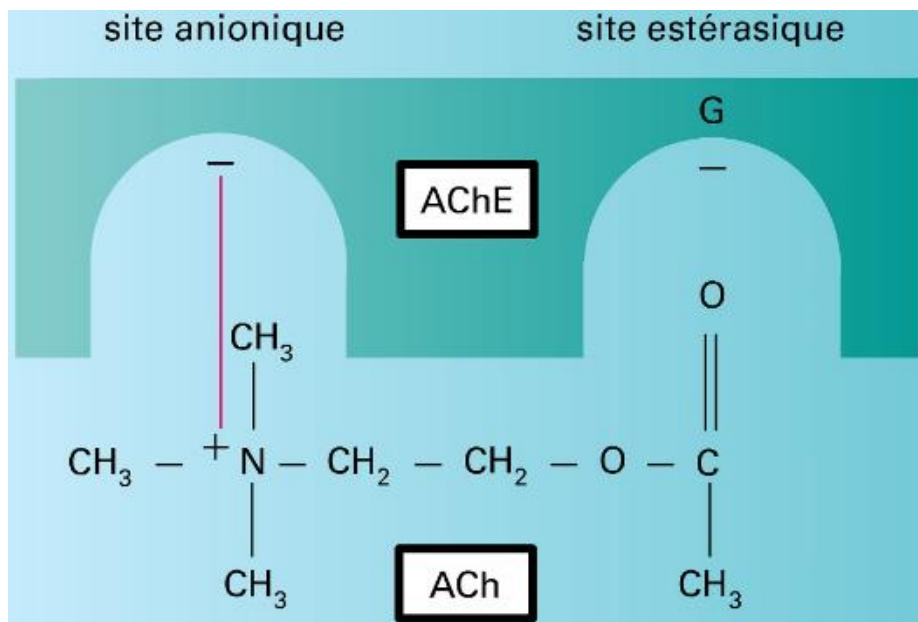


Hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase en acide acétique et choline⁴⁶

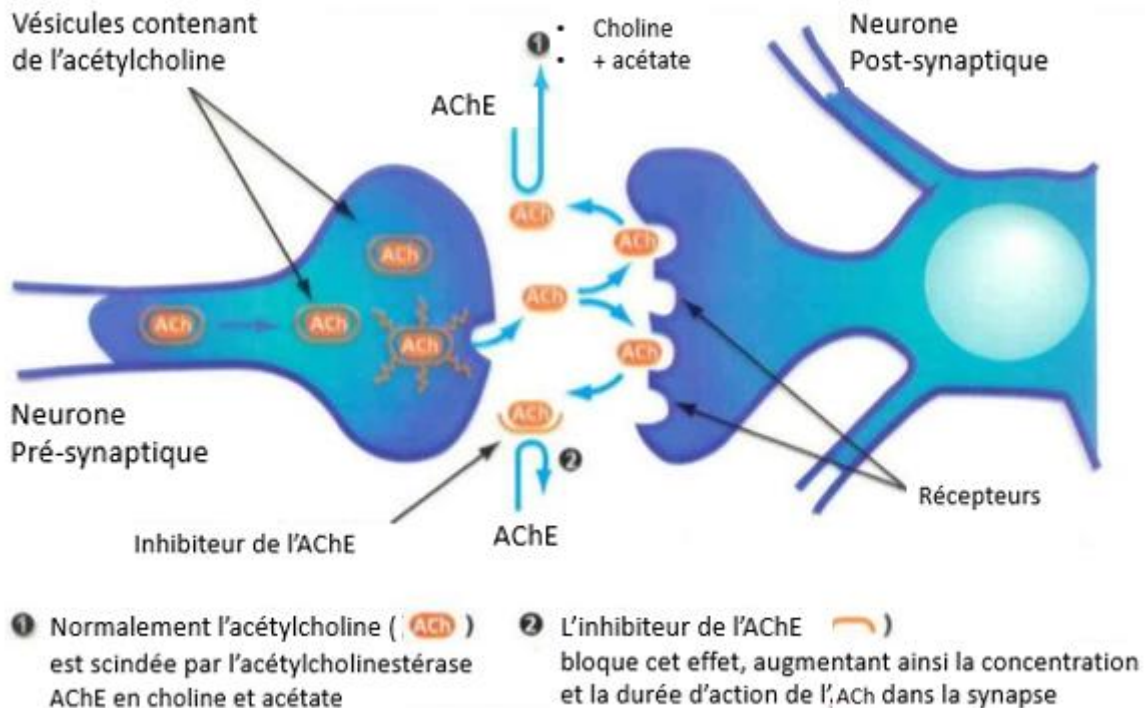
Dans le système nerveux, l'acétylcholine se trouve sous forme inactive, liée à une protéine qui l'empêche de subir l'action de l'acétylcholinestérase (AChE). Par contre, dès qu'elle n'est plus liée à cette protéine, elle est hydrolysée par l'AChE pour donner l'acide acétique et la choline. Elle peut alors à nouveau revenir sous sa forme inactive liée par une réaction de néosynthèse (acétylation) assurée par la choline-acétylase.⁴⁷

L'AChE comporte deux sites fonctionnels :

- ✓ Site anionique
- ✓ Site estérasique : groupe acide + groupe basique ou nucléophile



Sites fonctionnels de l'acétylcholinestérase⁴⁷



Anti-cholinestérasique empêchant l'action de l'acétylcholinestérase⁴⁸

Les neurones cholinergiques libèrent de l'acétylcholine qui va alors jouer le rôle de transmetteur en communiquant une information à travers la synapse en passant du neurone présynaptique au neurone post-synaptique.

Biosynthèse

L'acétylcholine est synthétisée à partir de la choline et de la forme active de l'acide pantothénique (vitamine B5) et c'est le seul neurotransmetteur qui n'est pas synthétisé à partir d'un acide aminé.

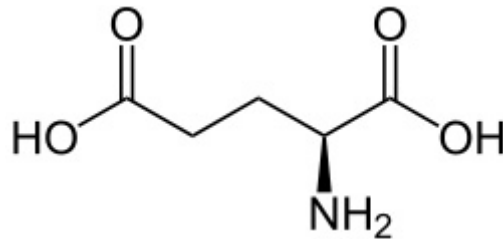
Notre corps synthétise de l'ACh lorsque les glucides sont métabolisés et fournissent l'acétylcoenzyme A qui est l'agent d'acétylation de la choline.

L'acétylcholine est le messager de la mémoire. Les régions du cerveau qui ont une forte densité en neurones utilisant l'acétylcholine sont les régions qui dégénèrent le plus dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, on sait qu'avec l'âge grandissant, on synthétise de moins en moins d'acétylcholine, ce qui est à l'origine de troubles de la mémoire, de manque de concentration, d'oublis ...

Si on veut augmenter notre synthèse d'acétylcholine, il faut augmenter nos apports en choline en mangeant du jaune d'œuf, de la viande, du foie, du soja, des germes de blé, des céréales ... car c'est le précurseur de l'acétylcholine, tout comme les vitamines B9 et B12.⁴⁹

2. Glutamate

Le glutamate est un neurotransmetteur, il est présent dans 90% des synapses du cerveau. Il permet l'envoi de signaux entre les cellules dans le système nerveux central (SNC).



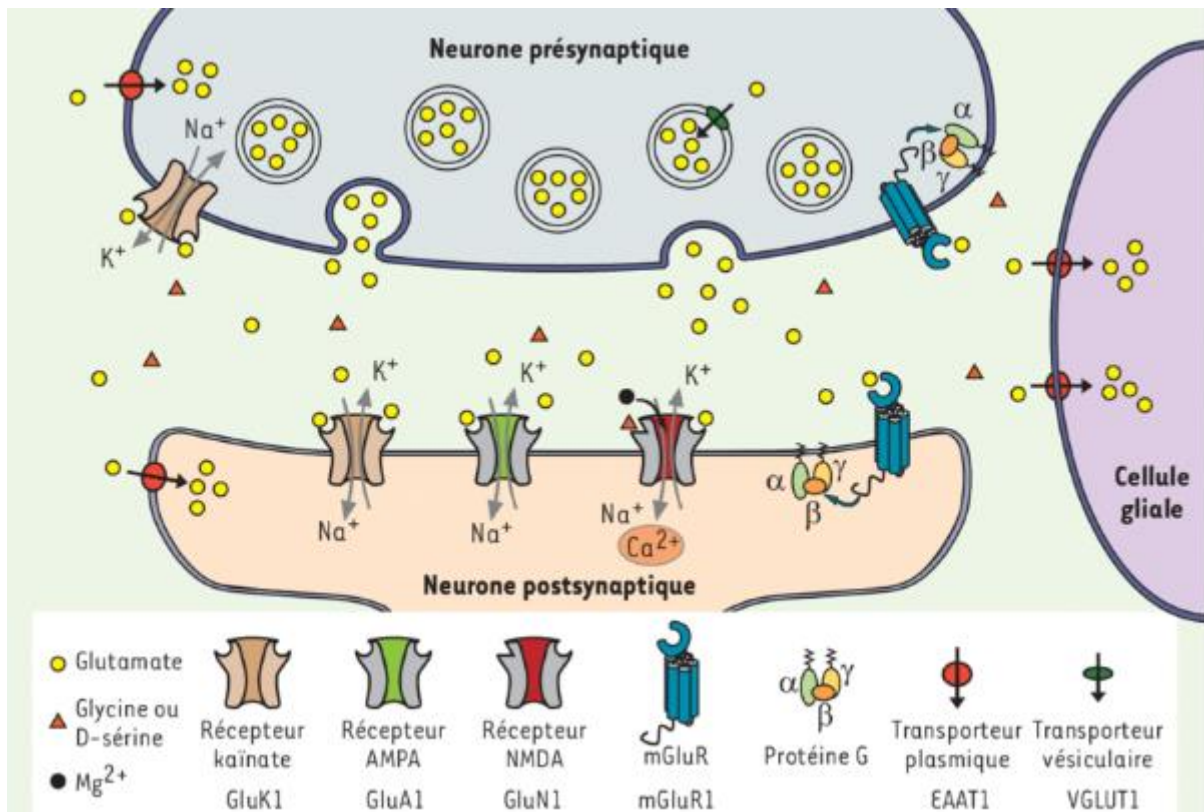
Molécule de glutamate⁵⁰

Le taux de glutamate doit être très régulé car il joue un rôle important dans le fonctionnement normal du cerveau.

Si la fonction du glutamate présente des anomalies, cela peut conduire à la perturbation des communications entre les cellules, et quelques fois provoquer la mort des cellules nerveuses. Si les cellules nerveuses dysfonctionnent et meurent, cela entraîne des troubles neurodégénératifs.

Afin d'avoir une activité synaptique appropriée et éviter les dommages neuronaux dus à une activation excessive des récepteurs du glutamate, il est important d'avoir la clairance du glutamate. Ce sont les transporteurs d'acides aminés excitateurs (EAAT) qui régulent cette clairance, et permettent l'absorption du glutamate dans le cerveau.

Quand on module le glutamate, cela a une action neuroprotectrice, et accroît la libération de facteurs neurotrophiques, comme le BDNF qui contribue à la survie des neurones existants, et favorise la croissance et la différenciation de nouveaux neurones ou synapses.



Synapse glutamatergique⁵¹

Le glutamate va venir stimuler les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA ou Kainate une fois libéré dans la fente synaptique. Il sera ensuite régulé grâce aux cellules gliales qui sont principalement responsables de son élimination par les EAAT (Transporteurs d'Acides Aminés Excitateurs).

La modulation du glutamate est neuroprotectrice car accroît la libération du BDNF qui est le Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau, molécule endogène qui contribue à la survie des neurones existants, et favorise la croissance et la différenciation de nouveaux neurones.

Le récepteur NMDA est un récepteur couplé à un canal ionique. Lorsque le glutamate se fixe sur le récepteur, si le récepteur est dépolarisé, on a l'entrée du calcium dans la cellule. Par contre, si le récepteur est au potentiel de repos, le canal calcique est bloqué par des ions magnésium, et le calcium ne peut pas entrer dans la cellule, même si le glutamate s'y fixe.

Les récepteurs du glutamate de type NMDA interviennent également dans le phénomène dit d'excitotoxicité, responsable de la mort des neurones au cours des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.⁵²

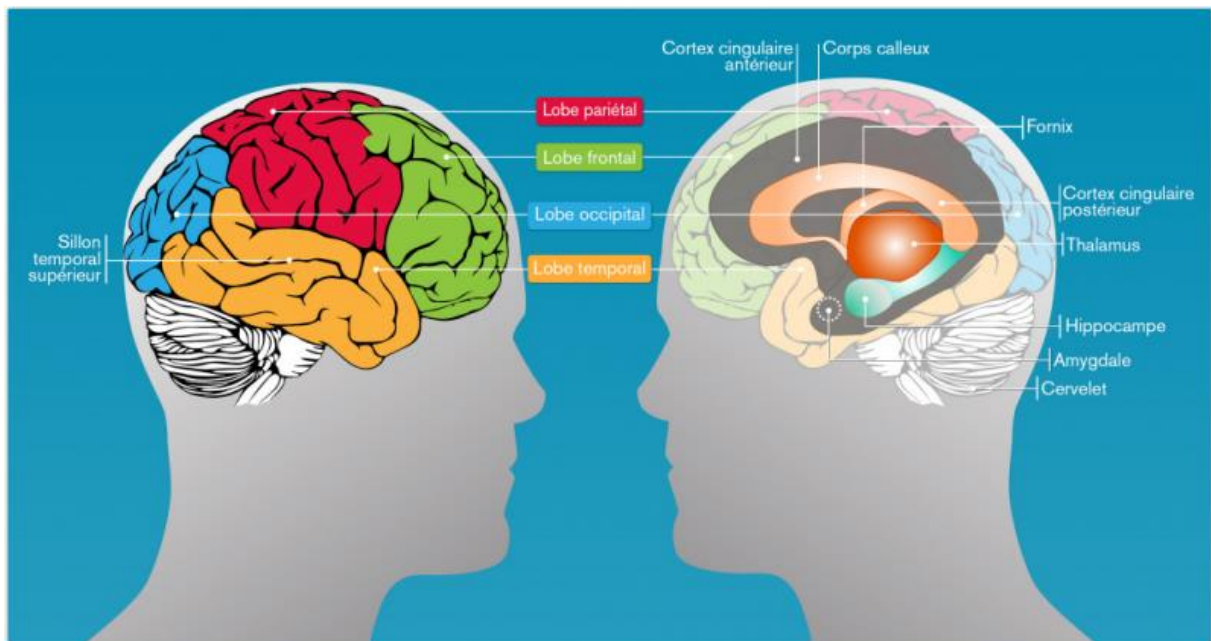
III. Diagnostic clinique

L'accumulation de la protéine tau et des plaques amyloïdes provoque des troubles tels que l'Amnésie, l'Apraxie, l'Aphasie et l'Agnosie (les 4 « A »). Ce sont ces troubles qui vont occasionner une perte d'autonomie et une dépendance. La maladie d'Alzheimer évolue selon différents stades, allant de la fonction normale sans déficience, au déficit cognitif très sévère.

Des troubles comportementaux, ainsi que des signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer peuvent aussi apparaître (opposition, agressivité, hallucination ...).

A. Troubles cognitifs

1. Troubles de la mémoire



Zones du cerveau impliquées dans la mémoire¹⁷

a. Les différents systèmes de mémoire

Dans le cerveau, la mémoire se retrouve dans les lobes temporaux, plus exactement, elle se situe au niveau de l'hippocampe, amygdale et noyau basal de Meynert.

Dans un premier temps, l'information perçue est stockée temporairement dans les régions du cortex préfrontal (substance grise) sous la forme de mémoire de travail. Elle est ensuite transmise au lobe temporal médian, puis elle passe dans l'hippocampe pour y être traitée. L'influx provenant de l'hippocampe se propage vers le subiculum et le cortex entorhinal.

La mémoire enregistre des informations suite à des expériences ou évènements, les conserve et les restitue par la suite.

Dans le cerveau, il existe plusieurs réseaux neuronaux interconnectés qui fonctionnent en étroite collaboration en fonction du type de mémoire sollicitée. Un évènement peut avoir des contenus sémantique et épisodique.

Il existe 5 systèmes de mémoire (travail, sémantique, épisodique, procédurale, perceptive).¹⁷

Si on utilise la mémoire sémantique, le réseau neuronal utilisé se trouve dans la partie antérieure des lobes temporaux, alors que pour la mémoire épisodique, le réseau neuronal sollicité se situe dans l'hippocampe et dans la face interne des lobes temporaux.

La mémoire procédurale quant à elle utilise le réseau neuronal sous-cortical et le cervelet, et la mémoire perceptive utilise les réseaux neuronaux situés dans les différentes régions corticales, proche des aires sensorielles.

Tout cet ensemble est indispensable à l'identité, l'expression, la réflexion, la projection de chacun dans le futur, au savoir, aux connaissances.

Mémoire de travail

La mémoire de travail est une mémoire à court terme, elle permet la mémorisation du présent (quelques secondes). Elle est utilisée tout le temps dans la vie courante, lorsqu'on nous énumère un numéro de téléphone par exemple, elle intervient le temps pour nous de noter ce numéro.

Cette mémoire de travail ne permet pas le stockage d'informations à long terme, mais il existe des interactions entre la mémoire de travail et la mémoire à long terme, ce qui permet de se remémorer des souvenirs passés afin de s'adapter plus rapidement à une situation actuelle.

Le chiffre « 7 » est le nombre magique de la mémoire de travail, c'est le nombre d'items pouvant être retenus simultanément à court terme grâce à la mémoire de travail. Cela peut correspondre à 7 mots, 7 chiffres.

Mémoire sémantique

La mémoire sémantique est la mémoire de sa personnalité et la connaissance générale du monde qui nous entoure (idées, faits, relations sociales, expérience professionnelle ...) c'est une mémoire définitive, comme le fait de savoir combien il y a de jours dans une semaine, et pouvoir les citer.

Si on a une lésion de la zone située sur les côtés du cerveau (cortex temporal), on aura des troubles de la mémoire sémantique.

Mémoire épisodique

La mémoire épisodique porte sur la mémoire d'évènements passés, mais permet aussi de prévoir le futur. Malgré cela, des détails sur les souvenirs se perdent au fil du temps, on oublie par exemple où, quand ou comment s'est déroulé l'évènement.

Les souvenirs s'amalgament et ne deviennent plus que des connaissances générales.

Mémoire procédurale

La mémoire procédurale est la mémoire des automatismes. Une fois que l'on a appris à faire du vélo, la mémoire procédurale intervient pour ne pas devoir réapprendre une nouvelle fois. C'est une mémoire inconsciente qui est beaucoup utilisée chez les sportifs de haut niveau pour avoir des enchainements parfaits afin d'atteindre l'excellence. Une personne qui réussit à faire un bel enchainement ne saura pas expliquer comment elle a fait, les circuits neuronaux sont automatisés.

Mémoire perceptive

La mémoire perceptive fonctionne avec les sens. Sans s'en rendre compte, l'individu va retenir une image, un bruit, un chemin comme celui pour rentrer chez lui, un visage.

b. Amnésie : Troubles de la mémoire au 1^{er} plan

L'amnésie est la perte partielle ou totale de la mémoire.

Il existe plusieurs formes d'amnésie⁵³ :

- Syndrome de Korsakoff

Ce syndrome est lié à un alcoolisme chronique, le malade présente un trouble neurologique et a du mal à se souvenir d'informations récentes (amnésie antérograde). Quant aux souvenirs avant intoxication, ils sont gardés en mémoire, mais dans certains cas, l'amnésie touche également la période antérieure à l'installation du syndrome (amnésie rétrograde). Il n'y a pas d'atteinte de la conscience ou de l'attention, par contre, on a une désorientation temporo-spatiale.

Afin de compenser ces absences de mémoire (oublis), le malade aura tendance à fabriquer, c'est-à-dire qu'il va mentir tout simplement comme s'il avait vécu l'évènement qu'il raconte. On ne peut alors pas recueillir d'informations.

- Traumatisme crânien

Il peut provoquer une amnésie temporaire qui peut être rétrograde, c'est-à-dire qu'on oublie les évènements passés. Cette amnésie concerne aussi bien des évènements ayant eu lieu quelques minutes avant le traumatisme, que des évènements ayant eu

lieu plusieurs heures à plusieurs semaines avant le traumatisme si celui-ci a été violent. La durée de l'amnésie est donc en relation directe avec la sévérité du traumatisme. Lors de la guérison, cette amnésie rétrograde peut être amenées à disparaître.

Cette amnésie peut aussi être post-traumatique, ou antérograde et dans ce cas, on a du mal à assimiler de nouveaux évènements, mais on garde généralement en mémoire les faits anciens.

- Amnésie globale transitoire

C'est l'arrivée brutale d'une confusion et d'une amnésie pouvant parfois être causée par une émotion, un exercice physique, un rapport sexuel etc... Le sujet pose alors ensuite des questions sur les évènements qui l'entoure. Il n'y a pas de désorientation, ni de troubles dans les relations avec l'entourage, il existe juste un problème de mémoire récente sans pour autant altérer la fonction intellectuelle.

L'amnésie dure entre 3 heures et une demi-journée, et est généralement accompagnées de nausées, céphalées, vomissements. Cette amnésie globale transitoire reste bénigne et la guérison est totale.

- Amnésie psychogène

C'est une amnésie d'origine psychologique durant laquelle les personnes préfèrent oublier un souvenir désagréable ou ayant rapport avec une dépression inconsciente.

Il existe aussi l'amnésie psychogène prolongée qui survient fréquemment après un choc émotif. L'épisode peut alors durer de quelques heures à plusieurs jours.

A la guérison, on ne retrouve pas la mémoire de la période désagréable.

- Amnésie médicamenteuse

Certains médicaments comme le Valium par exemple peuvent entraîner des amnésies.

2. Apraxie : Trouble de la gestuelle

L'apraxie est la difficulté à effectuer certains gestes connus, comme la manipulation d'objets. Ceci s'explique par une atteinte du lobe pariétal gauche qui provoque une lésion du système nerveux central. En aucun cas, l'apraxie signifie une atteinte des fonctions motrices, sensibles ou coordonnatrices, on a donc une lésion cérébrale.

En fonction de la zone atteinte du cerveau, il existe plusieurs types d'apraxie⁵⁴ :

- Apraxie constitutive : difficulté à définir les relations des objets entre eux dans l'espace
- Apraxie idéomotrice : incapacité à exécuter un geste lorsqu'il est demandé, alors que ce geste peut être parfaitement effectué s'il est spontané
- Apraxie idéatoire : perturbation de la coordination des mouvements lors de l'utilisation d'un objet
- Apraxie dynamique : incapacité à réaliser une série de mouvements rapides et programmés en avance suite à une demande

Afin de savoir si le malade est atteint d'apraxie, le médecin lui demande d'effectuer plusieurs gestes en lui donnant d'abord une consigne verbale, puis une consigne visuelle (imitation). Par exemple, il peut lui demander d'effectuer :

- ✓ des gestes symboliques, comme au revoir,
- ✓ des mimes d'utilisation, comme boire un verre d'eau,
- ✓ des gestes sans signification que le patient doit reproduire après l'avoir visualisé.

Lors de l'exécution de ces gestes banales, certains malades peuvent faire des erreurs, en faisant par exemple un geste trop approximatif, un geste non terminé, un geste à la place d'un autre etc... tout cela devient vite invalidant dans la vie quotidienne.

3. Aphasie : Trouble du langage

L'aphasie est une difficulté de s'exprimer et de comprendre un langage écrit ou parlé. Lorsque le malade s'exprime, on a un décalage entre ce qu'il a voulu exprimer et ce qu'il a réellement exprimé. Aucune atteinte des organes de phonation (langue, larynx), de l'audition, de la vue.

Il existe plusieurs types d'aphasie⁵⁵ :

- Aphasie motrice ou Aphasie de Broca : c'est la difficulté du patient à s'exprimer, aussi bien à l'oral qu'à l'écrit, alors que la compréhension est à peu près bonne. Il utilise alors des phrases non structurées, ou des mots inadaptés. Ici l'aire de Broca est atteinte, on a une hémiplégié droite du corps.
- Aphasie sensorielle ou Aphasie de Wernicke : le patient ne comprend plus le langage utilisé lorsqu'on lui parle, et il utilise des mots inappropriés. L'aire de Wernicke est atteinte, ce qui provoque une perturbation du champ visuel droit.

- Aphasie mixte : le patient a du mal à s'exprimer et à comprendre les idées.

4. Agnosie : Trouble de la reconnaissance

L'agnosie est la non reconnaissance d'objets alors qu'il n'y a pas d'atteinte des fonctions sensorielles (vision, audition, toucher).

Dans la reconnaissance d'un objet, le cerveau fait une interprétation et doit donc réceptionner et mémoriser des informations, ce qui devient difficile lorsque des zones du cerveau sont touchées.

Il existe plusieurs types d'agnosie⁵⁶ :

- Agnosie visuelle : incapacité à reconnaître certains objets, photos, couleurs, chiffres etc ... alors qu'il n'y a pas d'atteinte de la vue
- Prosopagnosie ou Prosopoagnosie : incapacité à reconnaître un visage familier ou son propre reflet dans le miroir
- Agnosie auditive : incapacité à identifier des sons, des bruits etc... alors qu'il n'y a pas d'atteinte de l'appareil auditif
- Agnosie tactile : incapacité à reconnaître des objets en les touchant

B. Troubles comportementaux

Les troubles comportementaux peuvent perturber, déranger ou être dangereux pour le patient et son entourage.

Dans la maladie d'Alzheimer, certains troubles comportementaux peuvent être observés⁵⁷ :

- Opposition : le patient va exprimer son refus pour un soin, une activité, sa toilette etc ... ce refus pourra être verbal ou non verbal.
- Agitation : le patient aura un comportement excessif et inapproprié, que ce comportement soit verbal ou moteur.
- Agressivité : le patient peut être menaçant verbalement ou physiquement envers lui-même ou son entourage.
- Comportement moteur aberrant : le patient pourra effectuer des gestes incessants ou déambuler sans but apparent.
- Désinhibition : le patient aura un comportement inapproprié par rapport aux normes sociales ou familiales, il pourra dire des grossièretés, avoir un comportement envahissant, non pudique en société.
- Cris : le patient aura tendance à faire comme des vocalises qui seront répétitives et fortes en intensité.

- Idées délirantes : le patient pourra être jaloux, penser voir des sosies ou imposteurs, penser qu'il est abandonné, persécuté. Il a un jugement erroné de la réalité.
- Hallucinations : elles seront plutôt visuelles
- Troubles du rythme veille/sommeil : on pourra avoir une inversion du cycle nyctéméral (jour/nuit) avec des troubles de la durée et de la qualité du sommeil.

Les conséquences de ses troubles comportementaux peuvent avoir un impact sur :

- la qualité de vie des patients et des aidants,
- la qualité de la prise en charge qui pourra exposer à des risques de maltraitance ou de négligence,
- le pronostic fonctionnel de la maladie,
- une prescription médicamenteuse inappropriée,
- un plus grand risque d'hospitalisation ou d'entrée en institution.

C. Signes cliniques

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, de plus en plus de symptômes apparaissent comme la désorientation, des changements d'humeur et de comportement, des confusions graves, des soupçons sur la famille, amis, ou le personnel soignant, des pertes de mémoire, des difficultés pour parler, avaler, marcher. Ces personnes souffrent de pertes de mémoire, et peuvent avoir du mal à reconnaître qu'elles ont un problème. Néanmoins, ces signes de démence seront bel et bien visibles par les amis et la famille.

Dès les premiers symptômes, il est préférable de consulter un médecin.

Il faut savoir qu'une personne qui présente des troubles de la mémoire n'a pas forcément une démence ou la maladie d'Alzheimer.

Parmi les **signes** de la maladie d'Alzheimer, on compte plusieurs **symptômes** ⁵⁸:

- Pertes de mémoire perturbant la vie quotidienne

C'est le fait d'oublier des noms, des rendez-vous, des dates, de demander plusieurs fois la même chose ... mais on finit par s'en souvenir ! Les pertes de mémoire sont très courantes dans la maladie d'Alzheimer, surtout les informations récemment apprises.

- Difficulté à planifier ou à résoudre des problèmes

Certaines personnes peuvent avoir du mal à compter, se concentrer, suivre une recette habituelle, assurer le suivi des factures mensuelles. Certaines choses vont donc leur prendre beaucoup plus de temps qu'auparavant.

- Difficultés à exécuter les tâches familières à la maison, au travail ou durant les loisirs

Les tâches de la vie quotidienne sont parfois difficiles pour des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, comme utiliser la gazinière, la télévision, la machine à laver, ou encore se souvenir des règles de leur jeu de société favori.

- Confusion avec le temps ou le lieu

Il y a la perte de notion des dates, saisons, ne plus se rendre compte du temps qui passe... La personne Alzheimer peut avoir du mal à se rappeler quel jour de la semaine on est. Cette confusion peut perturber la personne au point qu'elle ne sache pas comment elle a fait pour aller là où elle se trouve actuellement.

- Difficultés à comprendre les images et les relations spatiales

Les troubles de la vision peuvent être un signe de la maladie, ce qui provoque donc des difficultés à lire, à évaluer les distances, à déterminer les couleurs et les contrastes. Les personnes Alzheimer peuvent ne pas se reconnaître en passant devant un miroir et donc penser que quelqu'un d'autre se trouve dans la pièce.

- Nouveaux problèmes d'expression orale ou écrite

Les personnes Alzheimer peuvent avoir du mal à s'intégrer dans une conversation, ou à la suivre tout simplement. Elles peuvent ne pas trouver leurs mots ou ne pas appeler les choses par leur nom, par exemple appeler une « montre », une « horloge de poignet ». Ces personnes peuvent aussi se répéter pas mal de fois sans s'en rendre compte.

- Objets égarés et perte de la capacité à reconstituer un parcours

Il arrive souvent que les personnes Alzheimer égarer des objets à force de les ranger au mauvais endroit. Elles n'arrivent plus à reconstituer le parcours afin de les retrouver et en viennent même à accuser les autres de vol.

- Jugement amoindri

Cela peut générer un changement dans leur prise de décision. Par exemple, certaines personnes Alzheimer peuvent perdre la notion de l'argent et donner de grosses sommes sans en connaître réellement la valeur, ou par exemple accorder moins de temps à leur hygiène corporelle.

- Retrait du travail ou des activités sociales

Se sentir parfois las de remplir ses engagements professionnels, familiaux et sociaux.

La personne Alzheimer va de plus en plus s'isoler sur le plan social en se retirant de son activité sportive par exemple, tout simplement car elle ne se souvient plus de la façon dont on la pratique.

- Changement d'humeur et de la personnalité

La routine est acquise en vieillissant et les personnes Alzheimer peuvent devenir très irritables si cette routine est interrompue. Si elles se trouvent loin de leur zone de confort, elles peuvent être vite perdues, déprimées, confuses, anxieuses ... on observe alors un changement d'état d'esprit et de personnalité.

D. Différents stades de la maladie

La maladie d'Alzheimer évolue suivant des stades allant de la fonction normale avec aucune déficience, au stade avancé de la maladie avec un déficit sévère⁵⁹

Stade 1 : Aucune déficience (fonctions normales)

A ce stade, on n'observe pas encore de troubles de la mémoire, ni de symptômes de démence.

Stade 2 : Déficit cognitif très léger (pouvant être lié à l'âge ou aux premiers signes de la maladie d'Alzheimer)

A ce stade, on a l'apparition de quelques trous de mémoire, la personne ne retrouve plus certains objets, ou oublie certains mots utilisés couramment. Par contre, aucun symptôme de démence n'est décelé par l'entourage ou le médecin.

Stade 3 : Déficit cognitif léger (ces symptômes permettent de diagnostiquer chez certaines personnes, mais pas toutes, le stade précoce de la maladie d'Alzheimer)

A ce stade, certains troubles apparaissent et ne passent pas inaperçus auprès de l'entourage. De même lors des examens médicaux, le médecin peut détecter certains troubles de la mémoire ou de la concentration. Le malade a alors du mal à trouver ces mots, à se souvenir de prénoms, à effectuer certaines tâches, il aura aussi des difficultés à s'organiser, à se souvenir de choses lues récemment, à retrouver certains objets qu'il aura mal rangés.

Stade 4 : Déficit cognitif modéré (stade léger ou précoce de la maladie d'Alzheimer)

A ce stade, les examens médicaux vont révéler des symptômes évidents de la maladie. Le malade aura des difficultés à effectuer des tâches du quotidien, à se souvenir d'événements récents, à résoudre des calculs mentaux. Il va avoir tendance à oublier son passé, et se mettre en retrait dans les discussions en comité.

Stade 5 : Déficit cognitif modérément sévère (stade modéré ou intermédiaire de la maladie d'Alzheimer)

A ce stade, le malade a besoin d'aide dans la vie quotidienne, car il commence à avoir des troubles de la mémoire et du raisonnement. Il pourra alors oublier de vieux souvenirs comme son numéro de téléphone ou le nom de son animal qu'il avait étant petit, oublier des événements importants qui ont marqué sa vie ... il pourra aussi avoir besoin d'aide pour choisir ses vêtements.

Stade 6 : Déficit cognitif sévère (stade modérément sévère ou intermédiaire de la maladie d'Alzheimer)

A ce stade, on a une continuité dans l'aggravation des troubles de la mémoire. Le malade va alors avoir du mal à se souvenir de son passé, à retenir le nom des personnes qui l'entourent, il aura tendance à se perdre, à avoir des rythmes de sommeil anormaux. Le patient commence à avoir besoin d'aide pour sa toilette, s'habiller et souffre de plus en plus d'incontinences.

Stade 7 : Déficit cognitif très sévère (stade sévère ou avancé de la maladie d'Alzheimer)

A ce stade, on estime que le malade est dans la phase terminale de la maladie. Il aura alors besoin d'une aide importante dans les tâches de la vie quotidienne. Les réflexes vont devenir anormaux, les muscles vont se raidir, il y aura des troubles de la déglutition. Le malade aura du mal à se tenir assis ou à lever la tête. L'interaction avec l'entourage sera compliquée, le malade aura du mal à tenir une conversation, mais pourra encore prononcer des mots ou des phrases.

IV. Diagnostic biologique

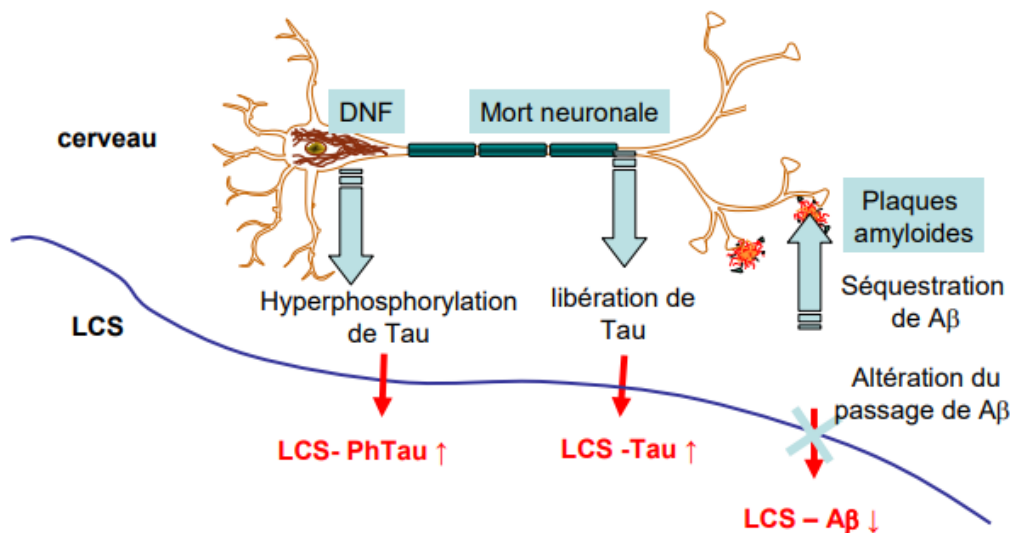
Le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer repose sur la mise en évidence anatomopathologique des deux lésions cérébrales : DNF et plaques amyloïdes, et ne peut donc se faire qu'en post-mortem. Actuellement, des tests paracliniques comme l'imagerie et les marqueurs biologiques montrent leur intérêt.

Afin de renforcer le diagnostic, nous pouvons mesurer 3 marqueurs biologiques dans le LCS (Liquide Céphalo Rachidien)⁵ :

- Protéine bêta amyloïde A β 42 (principal constituant de la lésion cérébrale= plaque sénile)
- Protéine tau (marqueur de la mort neuronale)
- Protéine tau (hyper)phosphorylée (dégénérescence neurofibrillaire)

Ceux-ci permettent de détecter très tôt la maladie d'Alzheimer, avant même que les signes cliniques apparaissent. Le dosage de chacun de ces constituants a une sensibilité et une spécificité proche de 80%, et si on les combine, la sensibilité et la spécificité pour la maladie d'Alzheimer deviennent supérieures à 80%.

Le LCS est prélevé par ponction lombaire dans le bas du dos, c'est un liquide transparent contenant les cellules de la moelle qui va permettre aux biologistes de mesurer les biomarqueurs précédemment énoncés.



Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCS au cours de la maladie d'Alzheimer⁶⁰

Le profil biochimique en faveur d'une maladie d'Alzheimer probable est défini par des concentrations de protéine tau et protéine tau hyperphosphorylée augmentées, associé à une concentration de protéine β amyloïde diminuée.⁶¹

V. Diagnostic par imagerie

Pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer, les professionnels de santé utilisent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP).

A. IRM

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est un acte non invasif, non douloureux, mais très bruyant.

Grâce à elle, on peut analyser les organes et tissus mous, et ainsi mettre en évidence des lésions non visibles à l'œil nu. Souvent utilisé dans l'exploration de pathologies cérébrales, rachidiennes, osseuses, articulaires, digestives, gynécologiques, vasculaires, cardiaques.

Le point positif de cet examen est qu'il ne provoque pas de radiation, il agit par un champ magnétique qui va faire vibrer les noyaux d'hydrogène composant les tissus de l'organisme. A l'intérieur de ces noyaux, on retrouve des protons qui vont alors agir comme des aimants, vibrer et ainsi émettre un signal qui va être capté par une antenne et retranscrire une image.

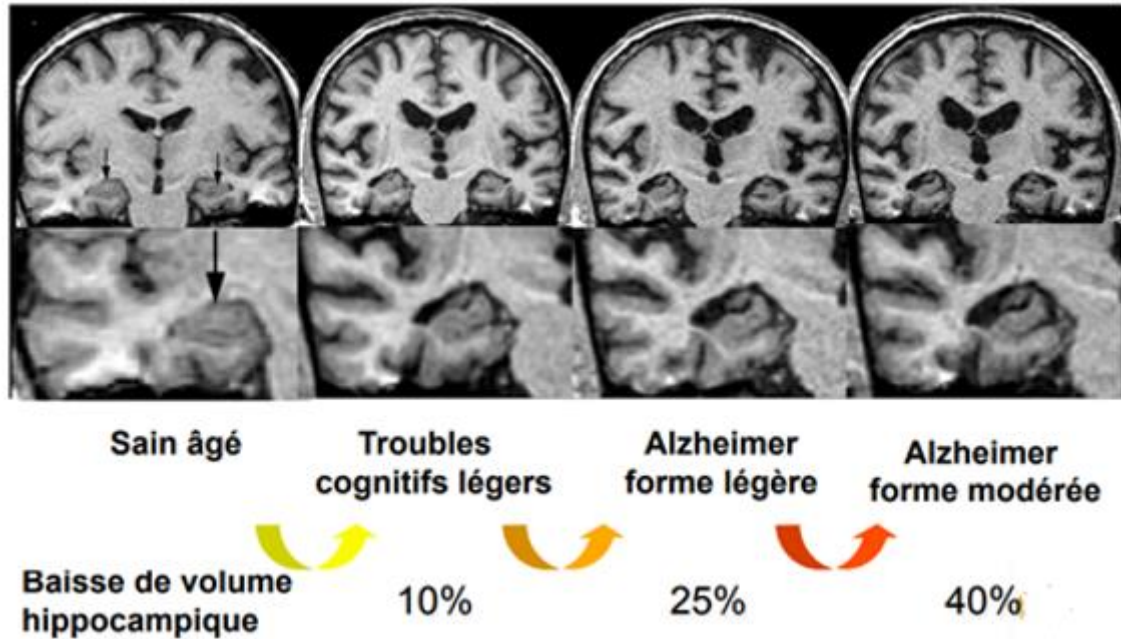
L'examen se déroule simplement, le patient est allongé sur un « lit » qui va entrer et sortir d'un gros tube. Néanmoins, il faudra bien enlever tous les objets métalliques présents sur nous (montre, carte bancaire ...) et signaler si on porte une valve, pile cardiaque, prothèse, implant pour éviter de perturber le déroulement de l'examen.

Il faut compter 15 à 20 min pour faire une IRM, et un produit de contraste pourra être injecté avant le commencement.

L'imagerie cérébrale permet d'aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer, même à un stade précoce. Elle permet de voir s'il y a des anomalies cérébrales associées à la MA comme une réduction du volume du cerveau, une atrophie du lobe temporal médian, de l'hippocampe (on y stocke la mémoire), ou de l'amygdale, cette dernière est une région permettant de ressentir et de percevoir certaines émotions.

S'il existe une atrophie cérébrale sur l'IRM, ce n'est pas forcément dû à la maladie d'Alzheimer.

Le fait de déceler une perte de volume hippocampique aide au diagnostic, c'est un marqueur des troubles de la mémoire et cela peut être un outil de suivi des lésions au cours du temps.



Réduction du volume hippocampique dans la maladie d'Alzheimer⁶²

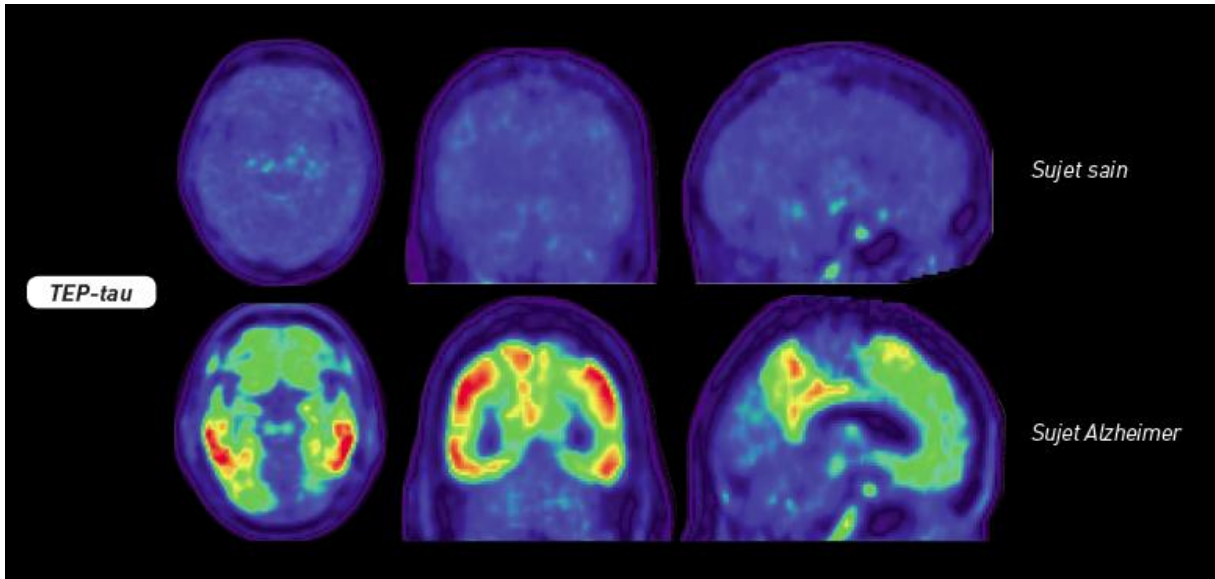
L'IRM cérébrale est en général effectuée s'il y a un souci de mémoire afin d'exclure d'autres problèmes tels qu'une hémorragie cérébrale ou une tumeur.

B. TEP

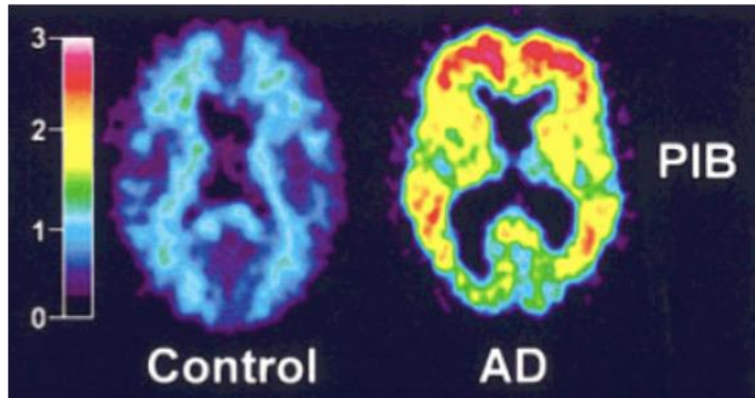
La TEP (Tomographie par Émission de Positons) va permettre de mesurer la consommation de glucose. Une baisse de cette consommation indique une diminution du métabolisme neuronal observée dans la maladie d'Alzheimer.

La TEP est aussi utilisée pour analyser le nombre de plaques amyloïdes qui sont des lésions cérébrales, grâce à des ligands radiomarqués (TEP-amyloïde). Cette technique consiste à injecter aux patients des radiotraceurs qui vont se lier spécifiquement aux lésions cérébrales caractéristiques de la maladie (plaques amyloïdes, dégénérescences neurofibrillaires).

Ces nouveaux examens sont très prometteurs, mais nécessitent des recherches supplémentaires car des signaux positifs peuvent être observés avec les marqueurs amyloïdes chez environ 20 à 30% des personnes de plus de 70 ans ne présentant aucun signe clinique de la maladie d'Alzheimer.



Quantification de la présence de protéine tau par TEP⁶³



Quantification de la présence de dépôts amyloïdes par TEP⁶²

VI. Tests permettant la confirmation de la maladie d'Alzheimer

Il existe plusieurs tests pour repérer une personne atteinte de troubles mnésiques et cognitifs. Dans un premier temps, les médecins demandent aux personnes de 70 ans et plus de remplir le questionnaire de plainte cognitive. Ce questionnaire peut aussi être proposé à une personne de moins de 70 ans si une plainte mnésique a été signalée par son entourage. Ensuite, ils analyseront cliniquement cette plainte mnésique qui, si elle est suspecte, sera évaluée par un autre test, le test des 5 mots de Dubois. Si le score de ce test est inférieur à 9/10, le médecin prodiguera alors des conseils personnalisés au patient.

La HAS recommande une évaluation initiale⁶⁴ pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Cette évaluation initiale comporte :

- Un entretien

Celui-ci permet d'évaluer le type et l'origine de la plainte. Il permet aussi de rechercher des antécédents médicaux tels que les facteurs de risque cérébrovasculaires, les antécédents psychiatriques, traumatiques, familiaux, de syndrome confusionnel, la prise de médicaments, d'alcool ou de toxiques pouvant avoir un impact sur les troubles cognitifs.

- Une évaluation cognitive globale (MMSE dans sa version consensuelle)

Une évaluation globale standardisée à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

- Une évaluation fonctionnelle

L'évaluation du retentissement sur la vie quotidienne à l'aide de l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL simplifiée) comportant les 4 items les plus sensibles (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise de médicaments, gestion des finances).

- Une évaluation thymique et comportementale
- Un examen clinique
- Une recherche des comorbidités

La recherche des antécédents médicaux suivants : antécédents et facteurs de risque cérébrovasculaire, antécédents psychiatriques, antécédents traumatiques, antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées, prise de médicaments, d'alcool ou de toxique pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs, antécédent de syndrome confusionnel.

A. Questionnaire de Plainte Cognitive

Le Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC)⁶⁴ est proposé en première intention. Il est issu du Gremmoire et permet au médecin de différencier la catégorie à laquelle le patient appartient, savoir s'il est sain, s'il a un léger trouble cognitif, s'il est atteint de la maladie d'Alzheimer, ou s'il est dépressif. Ce test est sous forme de questions/réponses.

Questionnaire de plainte Cognitive (QPC)⁶⁴

Question n°1. Avez-vous ressenti un changement de votre mémoire dans les six derniers mois écoulés ? OUI ou NON

Question n°2. Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien que celle des sujets de votre âge ? OUI ou NON

Question n°3. Avez-vous ressenti l'impression d'enregistrer moins bien les événements et/ou entendu plus souvent vos proches dire « je te l'ai déjà dit » ? OUI ou NON

Question n°4. Avez-vous oublié un rendez-vous important ? OUI ou NON

Question n°5. Avez-vous perdu vos affaires plus souvent et/ou plus longtemps que d'habitude ? OUI ou NON

Question n°6. Avez-vous ressenti des difficultés plus grandes à vous orienter et/ou le sentiment de ne pas reconnaître un endroit où vos proches vous ont dit que vous étiez déjà venu ? OUI ou NON

Question n°7. Avez-vous oublié complètement un événement y compris lorsque vos proches vous l'ont raconté et/ou lorsque vous avez pu revoir des photos de celui-ci ? OUI ou NON

Question n°8. Avez-vous ressenti l'impression de chercher les mots en parlant (sauf les noms propres) et d'être obligés d'utiliser d'autres mots, de vous arrêter de parler ou de dire plus souvent que d'ordinaire « truc » ou « machin » ? OUI ou NON

Question n°9. Avez-vous réduit certaines activités (ou demandé de l'aide à un proche) de peur de vous tromper Cela peut concerner des factures à régler, une déclaration d'impôt à remplir, un abonnement à un journal etc. OUI ou NON

Question n°10. Avez-vous observé une modification de votre caractère : moins sociable, perte d'initiative, apathie... OUI ou NON

Le questionnaire de plainte cognitive n'est en aucun cas un outil diagnostique, il permet seulement de pouvoir différencier une plainte suspecte, d'une plainte bénigne. Il va

évaluer l'orientation spatiale et le manque de mots (anomie) en plus d'évaluer la mémoire. Ce test comporte 10 questions (oui/non), les 2 premières ciblent la mémoire en général, et les suivantes se focalisent sur les points les plus souvent rapportés au début de la maladie d'Alzheimer.

Si le score à ce test est supérieur ou égal à 3, et/ou si le patient a répondu « oui » à la question n°7, et/ou s'il y a 2 réponses « oui » aux questions n°1, n°6, n°7, n°9, n°10, le patient devra faire un bilan approfondi et il faudra instituer une surveillance car on suspecte alors une démence.

B. Test Mini-Mental State Examination (MMSE) ou test de Folstein⁶⁴

C'est le test de référence si l'on suspecte une démence, il permet aussi de suivre l'évolution de la maladie d'Alzheimer. La HAS recommande ce test qui permet une exploration de la mémoire, de l'apprentissage, de l'attention, de l'orientation spatio-temporelle, du raisonnement, du langage, du calcul et des praxies constructives.

Ce test devra être réalisé par un médecin compétant, et dure environ 15 minutes. Le résultat est influencé par le niveau socioculturel.

Le but de ce test est expliqué au patient avant de le commencer. Le médecin annonce que certaines questions seront plus simples que d'autres, mais qu'il doit répondre au mieux qu'il peut.

En tout premier lieu, le patient doit répondre à des questions d'orientation dans le temps (1 point par bonne réponse)

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 ?

Ensuite, le patient doit répondre à des questions sur l'endroit où il se trouve actuellement, ce sont des questions d'orientation dans l'espace (1 point par bonne réponse)

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 ?

On passe maintenant à une étape d'apprentissage. Le médecin montre 3 mots au patient, lui fait répéter plusieurs fois et lui explique qu'il lui demandera de s'en souvenir un peu plus tard (1 point par bon mot répété)

Ensuite, le médecin se focalise sur l'attention et le calcul. Il demande au patient de partir de 100 et d'enlever 7 à chaque fois (score maximal 5)

Ensuite, le médecin lui demande d'épeler le mot MONDE, par exemple, à l'envers. Le nombre de lettres dans la bonne position permet d'établir un score qui ne figurera pas dans le score global (1 point par lettre bien placée)

Etape rappel, le patient doit réciter les 3 mots appris tout à l'heure (1 point par mot)

Etape langage, le médecin montre un crayon au patient et lui demande de dire le nom de cet objet. Il lui montre un second objet et lui demande la même chose (1 point par mot trouvé)

Ensuite, le patient doit répéter une phrase, par exemple : « pas de mais, de si, ni de et » (1 point)

Après ceci, le médecin pose une feuille de papier sur la table, et demande au patient de suivre les instructions énoncées, c'est l'étape praxie constructive (1 point par item correct)

- Prenez cette feuille de papier avec la main droite
- Pliez-la en deux
- Et jetez-la par terre

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "Fermez les yeux" et dire au sujet de faire ce qui est écrit.

Puis donner une feuille de papier et un stylo au patient en lui demandant d'écrire une phrase qui lui passe par la tête, avec un sujet, un verbe et un complément, et surtout écrire une phrase qui a un sens.

La dernière étape de ce test consiste à donner un dessin et une feuille blanche au patient, et de lui demander de recopier ce dessin (score maximal 9)

Pour tout le test, on comptera 1 point par bonne réponse. Le score final sera sur 30 points.

C. Test Mac Nair

Le test Mac Nair permet d'évaluer la plainte mnésique du sujet dans des actes de la vie quotidienne.

Elaboré au début pour mesurer les effets secondaires cognitifs des antidépresseurs tricycliques, il est aujourd'hui utilisé pour évaluer la mémoire.

Ce test comprend 39 items qui vont permettre d'explorer l'attention, le langage, la concentration, les praxies, le rappel différé, l'orientation et la mémoire prospective du patient.

Il y a 5 degrés de gravité, avec une fréquence des troubles allant de 4 = très souvent, à 0 = jamais (ou non applicable).

La version exposée ici est la version française élaborée par le GRECO qui est une traduction d'une version anglo-saxonne beaucoup plus longue. Il existe aussi une version plus courte à 15 items et 4 degrés de gravité, mais elle n'est pas validée.

En parallèle, le médecin peut faire remplir ce test à un proche, afin de pouvoir faire une comparaison. Ceci peut permettre la mise en évidence d'une prise de conscience imparfaite de la situation par le patient, et par ce biais mettre en évidence la maladie.

<i>Questions</i>	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très Souvent
1 J'ai des difficultés à me souvenir des numéros de téléphone familiaux					
2 J'oublie où j'ai posé mes lunettes, mes clés, mon porte-monnaie, mes papiers					
3 Quand je suis interrompu(e) dans une lecture, j'ai du mal à retrouver où j'en étais					
4 Quand je fais des courses, j'ai besoin d'une liste écrite					
5 J'oublie des rendez-vous, des réunions, ou des engagements					
6 J'oublie de téléphoner quand on m'a demandé de rappeler					
7 J'ai du mal à mettre une clé dans la serrure					
8 J'oublie en cours de route des courses que je voulais faire					
9 J'ai du mal à me rappeler le nom des gens que je connais					
10 J'ai du mal à rester concentré sur un travail ou une occupation					
11 J'ai du mal à raconter une émission que je viens de voir à la télévision					
12 J'ai du mal à exprimer clairement ce que je veux dire					
13 Je n'arrive pas à reconnaître des gens que je connais					
14 Il m'arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir					
15 J'ai du mal à retrouver le nom des objets					
16 J'ai du mal à comprendre ce que je lis					
17 J'ai du mal à suivre la conversation des autres					
18 J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'ont été présentés					

19 Je perds le fil de mes idées en écoutant quelqu'un d'autre					
20 J'oublie les différentes étapes de recettes de cuisine que je connais bien et je dois les vérifier					
21 J'oublie quel jour de la semaine nous sommes					
22 J'oublie de boutonner ou de tirer la fermeture éclair de mes vêtements					
23 J'ai besoin de vérifier une fois ou deux si j'ai bien fermé la porte, coupé le gaz					
24 Je fais des erreurs en écrivant, ou en faisant des calculs					
25 J'ai du mal à fixer mon esprit sur quelque chose de précis					
26 J'ai besoin de me faire répéter plusieurs fois les choses que je dois faire					
27 J'oublie certains produits à utiliser quand je fais la cuisine					
28 J'ai du mal à boutonner mes vêtements ou à tirer la fermeture éclair.					
29 J'ai du mal à ranger mes vêtements à la bonne place					

30 J'ai du mal à coudre ou à raccommoder					
31 J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis					
32 J'oublie immédiatement ce que les gens viennent de me dire					
33 Quand je me promène, j'oublie par où je suis passé(e)					
34 J'ai du mal à savoir si l'on m'a rendu correctement la monnaie					
35 J'oublie de faire certaines démarches connues, de payer des factures, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster du courrier					
36 Je dois faire les choses plus lentement qu'avant pour être sûr(e) de les faire bien					
37 J'ai par moments, l'impression d'avoir la tête vide					
38 J'oublie quel jour du mois nous sommes					
39 J'ai du mal à utiliser des outils (marteau, pinces..) pour de petites réparations.					
TOTAL: pour 39 items:...../156					

Test de Mac Nair⁶⁵

Le score final permet de connaître le niveau de difficulté du patient dans la vie quotidienne. Le médecin compte 0 point pour jamais, 1 point pour rarement, 2 points pour parfois, 3 points pour souvent, 4 points pour très souvent.

Un score supérieur à 52/156, soit 1/3 est anormal.

D. Le test de Lawton

Dans le test de Lawton, il y a 4 items selon l'échelle I.A.D.L afin de dépister une démence qui n'a pas encore été diagnostiquée.

Ce test va permettre d'évaluer le degré d'autonomie ou de dépendance du patient dans les activités quotidiennes. Il suffit de noter 0 si le sujet est autonome pour l'item, et de noter 1 si le sujet est dépendant pour l'item. On peut aussi faire une cotation allant jusque 5.

Si le patient vit avec quelqu'un, l'avis de cette personne peut être pris en compte pour la cotation, ceci permet d'éviter de fausser le résultat final.

Test de Lawton⁶⁶

Capacité à utiliser le téléphone (0=autonome, 1=dépendant)

1. Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.
2. Je compose un petit nombre de numéros bien connus.
3. Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas.
4. Je suis incapable d'utiliser le téléphone

Moyen de transport (0=autonome, 1=dépendant)

1. Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en communs ou avec ma propre voiture)
2. Je peux me déplacer seul(e) en taxi, mais pas en autobus.
3. Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)
4. Je ne me déplace pas du tout.

Prise de médicaments (0=autonome, 1=dépendant)


1. Je m'occupe moi-même de la prise (dose et horaires)
2. Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.
3. Je suis incapable de les prendre moi-même.

Gérer son argent (0=autonome, 1=dépendant)

1. Je suis totalement autonome (budget, chèques, factures)
2. Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme.
3. Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.

E. Le test des 5 mots

NOM
PRÉNOM DATE
AGE

Inscrire une croix pour indiquer les bonnes réponses
rappelées spontanément et par indiçage 

APPRENTISSAGE (rappel immédiat)		MÉMOIRE (rappel différé)
<input type="checkbox"/>	Boisson : Limonade	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Ustensile de cuisine : Passoire	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Véhicule : Camion	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Bâtiment : Musée	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Insecte : Sauterelle	<input type="checkbox"/>

Score / 5

Score / 5

Score global / 10
(somme des 2 scores)

Test des 5 mots⁶⁴

Le médecin montre au patient une liste de 5 mots avec des catégories sémantiques différentes. Il laisse cette liste de mots devant ses yeux, puis lui demande de lire les mots à voix haute, le médecin cache ensuite la catégorie sémantique et demande au patient de citer le mot correspondant à telle catégorie sémantique.

Dans l'exemple prit, le mot « camion » faisant parti de la catégorie sémantique « véhicule ».

Ensuite, la liste de mots est cachée et le médecin demande au patient de les redonner. Si certains ne lui reviennent pas, il est possible de l'aider en lui donnant la catégorie sémantique à laquelle le mot appartient par exemple.

Chaque bonne réponse vaut 1 point, que la réponse ait été spontanée ou avec de l'aide. C'est le **score d'apprentissage** (rappel immédiat).

Si le score est égal à 5, le médecin passe à l'étape suivante car il estime que les mots ont bien été enregistrés, et si le score est inférieur à 5, il remontre la liste au patient, et insiste sur ceux oubliés.

L'étape suivante consiste à faire autre chose afin de distraire le patient pendant 3 à 5 minutes, puis de l'interroger à nouveau sur la liste des 5 mots. Encore une fois, si le patient ne se souvient pas d'un des mots, le médecin peut l'aider en lui donnant la

catégorie sémantique à laquelle il appartient. Ici on parle de **score mémoire** (rappel différé).

Si le score total (apprentissage + mémoire) est égal à 10, la maladie d'Alzheimer peut être éliminée. Par contre, si le score est inférieur à 10, le patient sera adressé en consultation spécialisée, car il y a une suspicion de la maladie d'Alzheimer.

Le médecin estime qu'il y a un trouble de la mémoire dès qu'un mot a été oublié. Le fait d'aider le patient en lui donnant des indices permet de différencier un trouble de la mémoire, d'un trouble de l'attention qui peut être lié à l'âge, l'anxiété ...

F. Le test de l'horloge

Un cercle vide est donné au patient, ainsi que des chiffres de 1 à 12. Le médecin lui explique que c'est une horloge ou une montre, et qu'il doit replacer les chiffres pour recréer cette horloge.

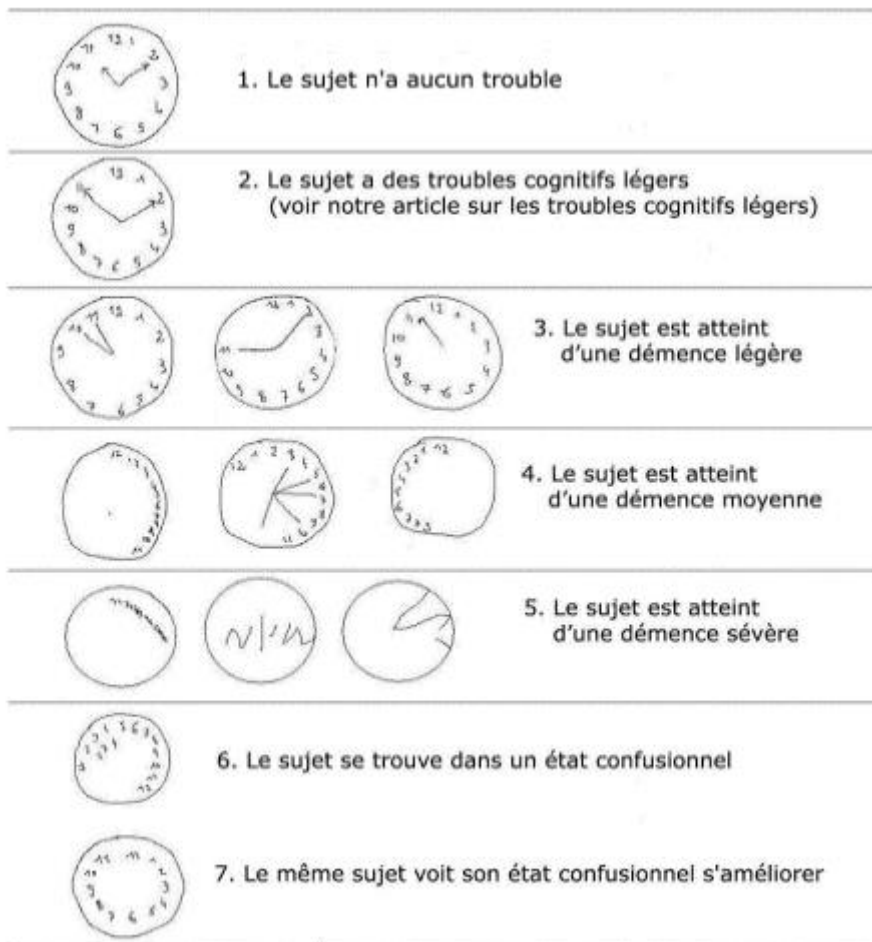
Le médecin demande ensuite de représenter un horaire précis, par exemple 11h40 en omettant de lui préciser qu'il faut dessiner les aiguilles.

Sur ce test, il y a 7 items à respecter, chacun vaut 1 point, et tout point perdu est considéré comme pathologique.

On compte donc 1 point pour :

- La présence des chiffres de 1 à 12
- Le bon ordre des chiffres
- Le bon placement des chiffres sur le cadran
- Le tracé des 2 aiguilles
- Le bon positionnement de l'aiguille indiquant l'heure
- Le bon positionnement de l'aiguille indiquant les minutes
- Le respect de la taille des 2 aiguilles

Ce test n'est pas spécifique de la détection de la maladie d'Alzheimer, il permet juste de détecter une démence.



Test de l'horloge⁶⁷

VII. Diagnostic différentiel

Lors du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, il faut bien faire attention à ne pas la confondre avec de simples troubles de la mémoire, une dépression, ou une démence.

A. Dépression⁶⁸

La dépression est un état pathologique de plus de 2 semaines perturbant la vie quotidienne. Elle est marquée d'une grande tristesse, d'une perturbation de l'humeur, d'une diminution de l'estime de soi, d'une vision pessimiste du monde. Elle survient suite à des facteurs psychologiques, biologiques et environnementaux.

La dépression est une maladie psychique fréquente, et non un coup de déprime ou une tristesse passagère. La dépression ne doit pas être prise à la légère, mais soignée rapidement afin d'éviter qu'elle se complique ou devienne chronique.

Certains facteurs peuvent favoriser son apparition :

- Des événements de la vie courante : facteurs psychologiques

Des traumatismes de l'enfance comme des attouchements peuvent favoriser la survenue d'une dépression, mais aussi le décès d'un proche, la perte de son emploi, une séparation, un conflit.

Un comportement négatif comme une diminution de l'estime de soi pourra accentuer cette dépression.

- Vulnérabilité d'origine génétique

Une personne a 2 à 4 fois plus de risque de faire une dépression si un de ces parents en a faite une.

En fonction de la vulnérabilité, certains pourront déprimer sans raison apparente, alors que d'autres ne déprimeront pas suite à des événements difficiles. Cette vulnérabilité ne s'exprime le plus souvent qu'en présence d'un vécu difficile ou de facteurs environnementaux défavorables.

- Santé physique : facteurs environnementaux

La dépression peut survenir plus facilement en cas de handicap, maladie chronique, dépendance à l'alcool, au tabac, ou à d'autres substances pouvant être consommées pour apaiser ses angoisses.

- Facteurs biologiques

Quand un individu déprime, ces neurotransmetteurs ne sont pas bien régulés, le cerveau est alors perturbé et la réponse au stress est altérée.

B. Pertes de mémoire⁶⁹

La perte de mémoire est une altération de la capacité à mémoriser un nouveau fait, ou à retrouver un souvenir, voir les deux. Ce sont de simples oublis (rendez-vous, clés, nom du voisin ...) qui augmentent avec l'âge ou lors de certaines situations (beaucoup de travail, stress, émotion, fatigue ...). Ces oublis sont souvent liés à une inattention.

C. Démence

1. Démence dégénérative non Alzheimer

a. Fronto-temporale

La démence fronto-temporale⁷⁰ comporte trois entités de symptomatologie commune ; la maladie de Pick, la dégénérescence fronto-temporale et la démence frontale. Elle représente environ 20% des démences dégénératives.

Lors d'une démence frontale, les zones temporales antérieures sont atrophiées.

La maladie d'Alzheimer est une démence cognitive, ce qui la différencie de la démence fronto-temporale qui elle est une **démence comportementale**. De plus, la démence fronto-temporale touche plus souvent les jeunes patients et peut se caractériser par :

- Un début insidieux avec une modification du comportement et de la personnalité
- Des troubles affectifs : anxiété, apathie, dépression
- Un discours qui s'appauvrit progressivement et évolue vers un mutisme

En revanche, la mémoire et l'orientation sont peu atteints.

Le traitement repose sur la prise en charge des troubles du comportement.

b. A corps de Lewy

La maladie à corps de Lewy (MCL)⁷¹ touche généralement les personnes de plus de 50 ans, et semble se développer plutôt chez les hommes que chez les femmes.

Une fois le diagnostic établi, l'espérance de vie est estimée entre 2 et 20 ans.

C'est le neurologue Dr Lewy qui décrit en premier les corps de Lewy comme étant de petites inclusions à l'intérieur des neurones. En général, c'est le cortex qui est touché, mais n'importe quelle partie du cerveau peut l'être. Les signes cliniques seront différents en fonction de la localisation des lésions à corps de Lewy.

Il n'existe pas de traitement curatif, mais il existe des traitements symptomatiques.

La maladie à corps de Lewy provoque des symptômes cognitifs, des fluctuations, hallucinations, symptômes moteurs, modification du comportement et de l'humeur.

- Symptômes cognitifs

Ce sont des troubles de l'attention et non des troubles de la mémoire. Attention à ne pas les confondre. Les problèmes de mémoire peuvent apparaître plus tardivement contrairement à la maladie d'Alzheimer, bien qu'ils puissent aussi apparaître au début.

Le patient aura du mal à réaliser simultanément plusieurs tâches, à raisonner logiquement. Il présente des changements d'humeur et de comportement, ce qui peut faire penser à une dépression.

- Fluctuations

Le patient peut avoir des changements imprévisibles de sa concentration, de sa vigilance, de son attention qui peuvent survenir en une heure de temps. Ses idées peuvent être confuses, non logiques, il peut regarder dans le vide durant un long moment, sembler somnoler, beaucoup dormir.

A d'autres moments, le patient sera en revanche très lucide, réussir à suivre un film, une conversation, rigoler aux blagues ...

- Hallucinations

Elles peuvent être visuelles ou auditives et surviennent souvent au début de la maladie.

- Symptômes moteurs

Ils apparaissent chez les personnes atteintes de MCI soit dès les premiers stades de la maladie, soit après plusieurs années. Une modification de l'écriture, une akinésie, c'est-à-dire une difficulté à initier un mouvement, une expression figée, une diminution de l'intensité de la voix sont alors visibles. Si ces signes sont précoces, ils peuvent être confondus avec la maladie de Parkinson.

- Troubles du sommeil

Durant la nuit, le patient semble vivre son sommeil, car il s'agite, parle, fait des mouvements violents, tombe parfois du lit etc...

- Modifications du comportement et de l'humeur

Le patient peut être atteint de délires (fausse perception de la réalité), d'anxiété, de paranoïa, d'agitation, d'apathie.

Il peut croire que ce qu'il voit à la télévision fait parti de son environnement, imaginer que son conjoint voit quelqu'un d'autre, que les morts sont vivants...

Le syndrome de Capgras est un délire propre à la maladie à corps de Lewy, le patient croit voir des imposteurs alors que ce sont des proches.

Pour établir le diagnostic, le spécialiste se base sur des critères cliniques (critères de McKeith) : fluctuation des troubles cognitifs et de la vigilance, hallucinations visuelles, ralentissement physique avec rigidité. Il peut aussi prendre en compte les troubles du sommeil paradoxal et la sensibilité accrue aux neuroleptiques.

Le diagnostic peut aussi être établi par l'imagerie cérébrale (IRM, scanner), la scintigraphie cérébrale (TEP). Aucun examen ne pourra confirmer avec certitude la maladie à corps de Lewy, excepté une autopsie du cerveau après le décès.

2. Démence non dégénérative

Les démences non dégénératives peuvent avoir une cause vasculaire, inflammatoire (lupus), infectieuse, métabolique, toxique (métaux lourds, CO), carencielle (alcool).

3. Démence sous corticale⁷²

Il faut bien différencier la démence corticale de la démence sous-corticale. La démence corticale apparaît suite à des lésions au niveau des cortex associatifs et peut provoquer la maladie d'Alzheimer ou la démence fronto-temporale. La démence sous-corticale quant à elle provoque des paralysies supranucléaires, la maladie de Parkinson ou de Huntington. Dans les deux cas, le patient peut devenir très irritable, et changer brusquement de personnalité.

La démence sous-corticale et la démence corticale provoquent toutes les deux des déficits cognitifs se manifestant de manière différente.

Quand un patient est atteint de démence sous-corticale, sa mémoire ralentit, ce qui engendre une baisse de l'attention et de la concentration. Le patient est parfois atteint de trous noirs et devient alors incapable de réagir comme il faut ou d'effectuer une tâche.

Partie 2

Prise en charge de la maladie d'Alzheimer

I. Guide de parcours de soin

Guide de parcours de soin⁷³

La HAS propose un guide qui décrit les parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif (TNC) associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée.

Son objectif est de proposer aux professionnels des repères précis et des outils pour la mise en œuvre de soins et d'aides adaptés dès les premiers signes de la maladie (traitement non médicamenteux) pour améliorer la prise en charge et maintenir le niveau d'autonomie et de bien être notamment au domicile.

Ce guide est un outil d'analyse des pratiques individuelles et collectives destiné, d'abord aux soins de premier recours car une majorité des patients vivent à domicile y compris aux stades les plus sévères.

Il comprend 7 chapitres qui correspondent aux étapes critiques et aux objectifs clés du parcours :

- ✓ Repérer les premiers signes d'un trouble neurocognitif en médecine générale
- ✓ Etablir le diagnostic étiologique et définir les objectifs thérapeutiques de la prise en charge en consultation mémoire
- ✓ Préserver un niveau d'autonomie et de bien-être
- ✓ Préserver l'entourage et soutenir la fonction d'aidant
- ✓ Adapter le suivi médical des patients vivant avec un trouble neurocognitif
- ✓ Prendre en charge les troubles chroniques du comportement
- ✓ Soigner aux stades sévère et très sévère de la maladie.

II. Prise en charge pharmacologique

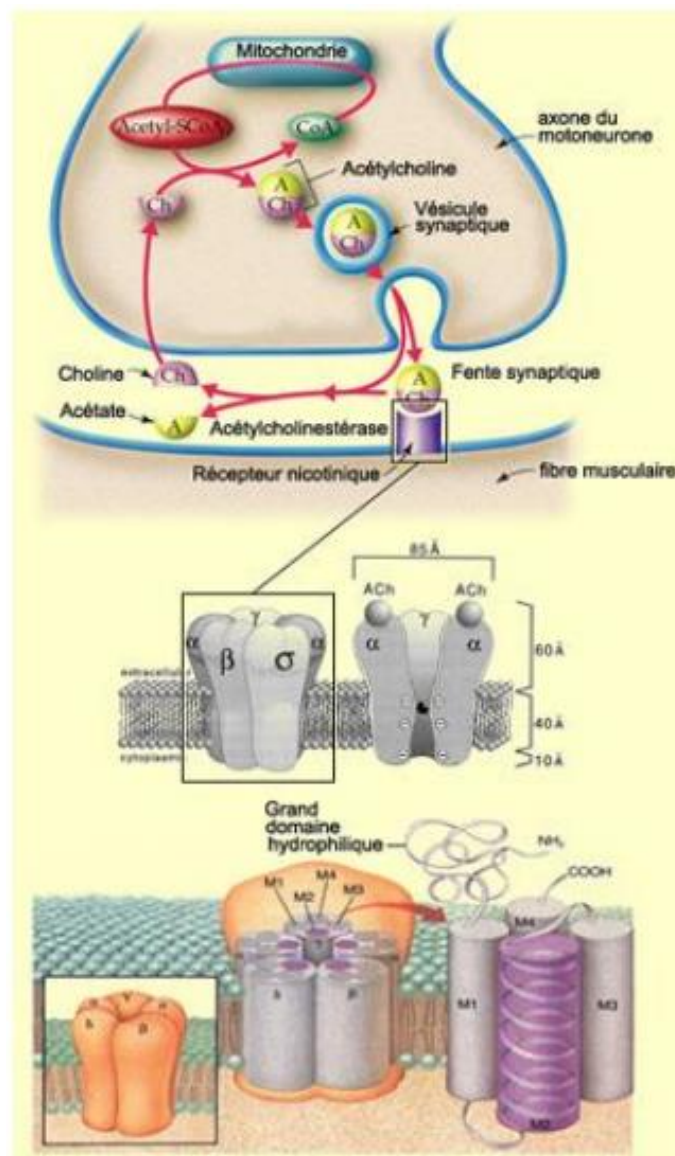
A. Traitement des troubles cognitifs⁷⁴

Trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) : Donépézil : Aricept*, Galantamine : Reminyl* et Rivastigmine : Exelon*, ainsi qu'un antagoniste des récepteurs NMDA : Mémantine : Ebixa* sont sur le marché.

Ces quatre médicaments ont une prescription restreinte réservée aux neurologues, psychiatres, gériatres ou médecins généralistes ayant une capacité de gériatrie.

1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ)

Ce sont des anticholinestérasiques de liste I, utilisés dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (MMSE entre 10 et 26).



Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase⁴⁸

Les récepteurs cholinergiques du neurone pré-synaptique libèrent de l'acétylcholine qui va venir se fixer sur le neurone post-synaptique afin de communiquer une information. L'acétylcholinestérase est l'enzyme qui régule l'action de l'acétylcholine.

Ils peuvent dans 10% des cas, améliorer les fonctions cognitives ou retarder leur dégradation, améliorer ou stabiliser les activités de la vie quotidienne, diminuer ou retarder les troubles du comportement (hallucinations, épisodes délirants, états d'agitation), et réduire l'apathie.

Les effets indésirables des inhibiteurs de la cholinestérase les plus fréquents sont digestifs (nausées, diarrhée, vomissements), cardiaques (ralentissement du cœur et troubles du rythme cardiaque) ou neuropsychiques (hallucinations, agitation, agressivité, convulsions, fatigue et crampes musculaires, maux de tête, douleurs, vertiges, malaise, etc.). De plus, la galantamine (REMINYL et ses génériques) expose à un risque d'éruption cutanée potentiellement grave. L'apparition d'une rougeur de la peau ou de pustules nécessite l'arrêt du traitement et un avis médical rapide.

a. Donépézil : Aricept*

Le Donépézil est retrouvé sous la forme de comprimés pelliculés (5 et 10 mg) ou orodispersibles (5 et 10 mg).

Son utilisation est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité Donépézil
- Enfants < 6 ans (non recommandé)
- Consommation d'alcool

Des effets indésirables très fréquents ou fréquents peuvent apparaître suite à son utilisation :

- Très fréquents : diarrhées, nausées, céphalées
- Fréquents : rhumes, anorexie, hallucinations, agitations, agressivité, rêves anormaux et cauchemars, syncopes, vertiges, insomnies, vomissements, troubles abdominaux, rashes, prurits, crampes musculaires, incontinence urinaire, fatigue, douleurs

Le Donépézil peut provoquer des interactions médicamenteuses s'il est associé à des inhibiteurs enzymatique (Amiodarone, macrolides, pamplemousse), ou des inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, millepertuis), à des médicaments cholinergiques et anticholinergiques (Venlafaxine, Alprazolam, Coumadine, Paroxétine), à des médicaments bradycardisants (béta-bloquants, digitaliques, antiarythmiques, Diltiazem, Vérapamil) ou induisant des torsades de pointe.

La posologie conseillée pour la prise de ce traitement est de 1 comprimé (pelliculé ou orodispersible) à prendre le soir avant le coucher. Maximum 1 comprimé par jour.

b. Galantamine : Réminyl*

La Galantamine est retrouvée sous forme de comprimés LP avec des dosages à 8mg, 16mg et 24mg.

Son utilisation est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité galantamine
- Insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh >9) ou rénale sévère (clairance créatinine < 10ml/min)
- Patient présentant à la fois une IH et une IR
- Allaitement
- Enfants < 6 ans

Des effets indésirables très fréquents et fréquents peuvent apparaître suite à son utilisation :

- Très fréquents : nausées, vomissements, risque d'éruption cutanée potentiellement grave
- Fréquents : diminution de l'appétit, perte de poids, hallucinations (visuelles, auditives), dépression, malaise, vertiges, tremblements, somnolence, maux de tête, fatigue, diarrhée, douleurs abdominales, bradycardie, hypertension, hypotension, chutes, transpiration excessive, spasmes musculaires

La Galantamine peut provoquer des interactions médicamenteuses si elle est associée à des inhibiteurs enzymatiques (Amiodarone, macrolides, pamplemousse), ou des inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, millepertuis), à des médicaments cholinergiques et anticholinergiques (Venlafaxine, Alprazolam, Coumadine, Paroxétine), bradycardisants (béta-bloquants, digitaliques, antiarythmiques, Diltiazem, Vérapamil) ou induisant des torsades de pointe.

Posologies :

- Traitement initial (8mg) : 1 gélule au cours du petit déjeuner à avaler avec un verre d'eau pendant 4 semaines. Maximum 3 gélules par jour. Ne pas écraser, ni mâcher le comprimé.
- Traitement d'entretien (16mg) : 1 gélule au cours du petit déjeuner à avaler avec un verre d'eau. Ne pas écraser, ni mâcher la gélule.
- Traitement d'entretien : Insuffisant hépatique modéré (16mg) : 1 gélule au cours du petit déjeuner à avaler avec un verre d'eau. Maximum 1 gélule par jour. Ne pas écraser, ni mâcher la gélule.
- Traitement d'entretien (24mg) : Adultes de plus de 18 ans : 1 gélule au cours du petit déjeuner à avaler avec un verre d'eau. Maximum 1 gélule par jour. Ne pas écraser, ni mâcher la gélule.

c. Rivastigmine : Exelon*

La Rivastigmine est retrouvée sous forme de patchs (4,6 mg/24h et 9,5 mg/24h), gélules (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg) ou solution buvable avec seringue graduée (50 mL à 2 mg/mL).

Son utilisation est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la Rivastigmine ou aux dérivés carbamates
- ATCD de dermatite ou d'allergie de contact sur le site d'application des patchs

Des effets indésirables fréquents peuvent apparaître suite à son utilisation : infection urinaire, anorexie, appétit diminué, anxiété, dépression, agitation, confusion, syncope, céphalées, vertiges, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsies, rash cutané, incontinence urinaire, réactions cutanées au site d'application, asthénie, perte de poids.

La Rivastigmine peut provoquer des interactions médicamenteuses si elle est associée à des médicaments cholinergiques et anticholinergiques (Venlafaxine, Alprazolam, Coumadine, Paroxétine), bradycardisants (béta-bloquants, digitaliques, antiarythmiques, Diltiazem, Vérapamil) ou induisant des torsades de pointe.

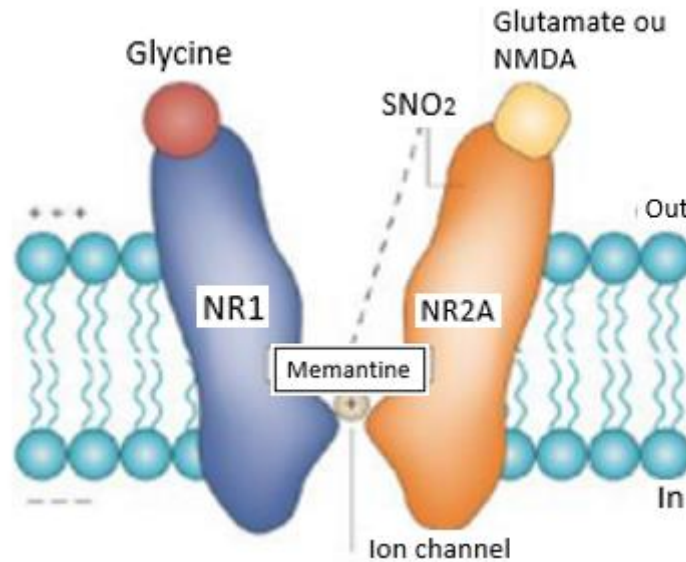
La posologie conseillée pour la prise de ce traitement est de 1 patch par 24h ou 1 gélule matin et soir au moment des repas pendant 2 semaines à avaler avec de l'eau.

Une méta-analyse⁷⁵ sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase a démontré que les IAChE ne réduisent pas le nombre de chutes, qu'ils entraînent plus d'effets indésirables que dans le groupe placebo, et que les avantages potentiels ne sont pas suffisamment démontrés. Des essais à plus grande échelle sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des IAChE.

2. Antagoniste des récepteurs NMDA

a. Mémantine : Ebixa*

Le traitement par la Mémantine est indiqué dans la maladie d'Alzheimer dans ses formes modérées à sévères (MMSE entre 19 et 30).



Mécanisme d'action de la Mémantine⁴⁸

Elle vise à protéger les neurones d'un excès de glutamate, un messager chimique du cerveau qui peut endommager les cellules nerveuses. Il apparaît de plus en plus clairement que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

L'agrégation des plaques amyloïdes entraîne une augmentation anormale de glutamate dans le cerveau, provoquant ainsi une stimulation excessive des récepteurs NMDA et par conséquent la mort des neurones. Les chercheurs ont donc développé la Mémantine pour inhiber la stimulation excessive de ces récepteurs.

La Mémantine est un antagoniste des récepteurs NMDA de liste I, avec une efficacité modeste, comparable à celle des inhibiteurs de la cholinestérase. Ce produit peut constituer une alternative à ceux-ci en raison d'un profil d'effets indésirables différent (meilleure tolérance digestive, mais plus de troubles neurologiques), il peut aussi leur être associé.

La Mémantine est retrouvée sous forme de comprimés pelliculés (10mg et 20mg) ou solution buvable à 5mg par pression.

Son utilisation est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité mémantine
- Enfant de moins de 18 ans

Des effets indésirables fréquents peuvent apparaître suite à son utilisation : hypersensibilité, somnolence, sensation vertigineuse, trouble de l'équilibre, dyspnée, maux de tête, constipation, hypertension, augmentation des valeurs des tests hépatiques.

La Mémantine peut provoquer des interactions médicamenteuses si elle est associée à la Phénitoïne, ou à d'autres antagonistes NMDA (Amantadine, Kétamine, Dextrométorphane).

La posologie conseillée pour la prise de ce traitement est de 1 comprimé une fois par jour à la même heure, pendant ou en dehors d'un repas. La dose maximale est de 20mg/jour. A l'initiation du traitement, on prend 5mg/jour pendant 7 jours, puis la semaine suivante, on passe à 10mg/jour, la troisième semaine, on prend 15mg/jour, puis la quatrième semaine, on atteint les 20mg/jour.

Une méta-analyse⁷⁶ a voulu évaluer l'effet de la Mémantine sur la cognition, les troubles du comportement, ainsi que sur l'impression clinique globale. La différence entre le groupe témoin et le groupe ayant pris la Mémantine est peu pertinente, ce qui prouve que le bénéfice clinique de la Mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer est limité.

Ces quatre médicaments ne sont actuellement plus remboursés par la sécurité sociale⁷⁷ car elle estime que le SMR (Service Médical Rendu) est faible.

Après avoir développé son médicament et obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), une entreprise pharmaceutique peut demander le remboursement de son médicament auprès de la HAS (Haute Autorité de Santé) et des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (indépendante et spécialisée de la HAS) évalue le médicament et rend son avis en fonction de l'intérêt médical du médicament pour chaque patient et pour la collectivité. Pour cela, elle va se référer à des critères et établir un SMR ou ASMR qui permettra de définir si le médicament est remboursable ou non.

Le SMR⁷⁸ (Service Médical Rendu) prend en compte l'efficacité du traitement, les effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, l'intérêt pour la santé publique. Ensuite, en fonction de ces critères, il existe plusieurs niveaux de SMR :

- ✓ SMR majeur ou important
- ✓ SMR modéré ou faible, mais justifiant le remboursement
- ✓ SMR insuffisant

Ce SMR est évalué à un moment précis, il peut donc évoluer dans le temps et son évaluation peut alors être modifiée. Ceci est possible lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent par exemple.

La commission de la transparence est composée d'experts médecins généralistes, spécialistes et pharmaciens, ainsi que d'associations de malades et d'usagers du système de santé (leur voix compte dans l'élaboration de l'avis).

Après l'avis de ces différents experts, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale décident d'accorder ou non le remboursement du médicament.

Un médicament peut être remboursé à hauteur de 100% s'il est reconnu comme irremplaçable et coûteux, à 65% (taux normal de remboursement), ou à 35% si le traitement concerne des troubles ou affections sans caractère de gravité.

Le remboursement des médicaments est effectué en fonction de l'ONDAM (Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie) qui est le budget de la sécurité sociale.

En France, ces éléments sont réévalués régulièrement afin que la prise en charge soit dédiée aux traitements les plus efficaces et les plus pertinents pour les malades.

En 2011, la Commission de la Transparence, en charge de l'évaluation des médicaments au sein de la Haute Autorité de Santé, conclut à un intérêt thérapeutique faible des médicaments de la maladie d'Alzheimer⁷⁹. Elle recommande de limiter leurs prescriptions à un an, renouvelable sous conditions strictes.

Le rapport entre l'efficacité de ces médicaments et leurs effets indésirables est jugé faible. La Commission de la Transparence considère que :

- Les effets de la prise de ces médicaments est au mieux modeste
- Le risque de survenue de certains effets indésirables (troubles digestifs, cardiovasculaires, neuropsychiatriques) peut entraîner l'arrêt du traitement
- Il y a un risque accru d'interactions médicamenteuses du fait de la polymédication habituelle chez les patients âgés

En conclusion, la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas de différence de tolérance et d'efficacité entre ces quatre médicaments, et que le service médical rendu (SMR) est faible.

Les conditions de prescription deviennent alors plus strictes. Le médecin prescripteur prescrit un traitement Alzheimer pour 6 mois après lesquels il devra faire une réévaluation. Le traitement sera poursuivi 6 mois supplémentaires si le patient répond au traitement en atteignant les objectifs fixés et s'il ne subit pas d'effets indésirables graves et/ou altérant sa qualité de vie. Au-delà de ces 1 an, la Commission de la Transparence va décider du renouvellement du traitement. Une réunion de concertation pluridisciplinaire est organisée avec le patient (si son état le permet), son aidant, le médecin traitant, le gériatre et le neurologue ou le psychiatre, afin d'assurer un suivi de qualité et personnalisé. Si l'ensemble des intervenants donne son accord et si l'efficacité du traitement a été maintenue, alors celui-ci pourra être poursuivi.

En 2016, la Commission de la Transparence a réévalué les quatre médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : Mémantine : Ebixa*, Donépezil : Aricept*, Rivastigmine : Exelon* et Galantamine : Reminyl*.

Avec le recul, compte tenu de la confirmation de la faible efficacité de ces médicaments, de l'existence d'effets indésirables potentiellement graves et sachant que la prise en charge des personnes touchées doit être globale, la Commission de la Transparence conclut à un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier leur remboursement.⁸⁰

Au regard de l'absence de pertinence clinique de l'efficacité de ces médicaments et des risques de survenue d'effets indésirables, la HAS considère donc que ces médicaments n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique.

En 2011⁷⁹, la commission de transparence a demandé des données solides sur les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer, afin de déterminer si ces traitements avaient une pertinence clinique. Or en 2018, aucune étude convaincante n'est disponible. Ces traitements provoquent beaucoup trop d'effets indésirables (troubles digestifs, chutes ...) et d'interactions médicamenteuses. Même s'ils réduisent les symptômes de la maladie (trous de mémoire, oublis de mots courants, difficultés à se souvenir du nom des personnes, etc.), ces médicaments n'aident ni à la prévenir, ni à retarder son évolution.

Cependant, un effet positif est quand même avéré, on a un bénéfice sur la cognition à court terme malgré le fait que certains effets indésirables peuvent nécessiter l'arrêt du traitement.

Ces médicaments ne sont néanmoins pas retirés du marché car le rapport bénéfice/risque reste positif selon l'EMA (European Medicines Agency) qui leur a attribué l'AMM européenne.

Si la commission de transparence reconnaît un apport thérapeutique faible, le médicament est alors déremboursé.

Ce déremboursement ne s'est pas fait du jour au lendemain. Une première parution avec les recommandations de la HAS a eu lieu en mai 2018 :



JORF n°0124 du 1 juin 2018
texte n° 20

Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale

NOR: SSAS1804466A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/5/29/SSAS1804466A/jo/texte>

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,
Vu le code de la santé publique ;
Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 162-17, R. 163-3 et R. 163-7 ;
Vu les avis de la commission de la transparence en date des 6 juillet 2016, 19 octobre 2016 et 21 mars 2018 relatifs aux spécialités relevant du présent arrêté ;
Considérant qu'en application des articles R. 163-3 et R. 163-7 du code de la sécurité sociale, peuvent être radiés de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du même code les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ;
Considérant que dans ces avis susvisés communiqués aux entreprises en application de l'article R. 163-16 du code de la sécurité sociale et consultables sur le site de la Haute Autorité de santé, la commission de la transparence a estimé que les médicaments relevant du présent arrêté présentaient un service médical rendu insuffisant pour un maintien sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ;
Considérant que les ministres compétents ont décidé d'adopter ces avis et de radier en conséquence les spécialités pharmaceutiques concernées de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux compte tenu de l'insuffisance du service médical qu'elles rendent,
Arrêtent :

Article 1

Les spécialités pharmaceutiques mentionnées en annexe sont radiées à compter du 1er août 2018 de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Article 2

Le directeur général de la santé et la directrice de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté qui sera publié ainsi que son annexe au Journal officiel de la République française.

L'arrêt du remboursement a été officiel le 1^{er} août 2018, ce qui a laissé le temps aux professionnels de santé de changer de stratégie thérapeutique, et de relayer l'information auprès des malades et familles.

Il n'existe actuellement aucun médicament capable de **guérir** la maladie d'Alzheimer, ni même permettant d'arrêter totalement son évolution, c'est pour cela que la recherche doit progresser en ce domaine.

B. Approche non médicamenteuse

Dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, une grande place est accordée au traitement non médicamenteux.

Cette approche non médicamenteuse recommandée s'articule principalement autour de 3 grandes mesures⁸¹ :

- Repérer au plus tôt les premiers symptômes de la maladie et faire le diagnostic grâce à une évaluation précise pour guider les patients vers des thérapies de réadaptation fonctionnelle, orthophonique, motrice et des thérapies psycho-comportementales
- Assurer une bonne coordination entre tous les professionnels qui interviennent autour du patient à l'aide d'outils de liaison intégrés dans les pratiques des consultations mémoire
- Soutenir les aidants grâce à une augmentation continue du nombre de plateformes d'accompagnement et de répit qui leur apportent conseils et soutien.

Le médecin généraliste joue un rôle central dans le diagnostic et les échanges entre professionnels de la prise en charge (médecin spécialiste, psychologue, ergothérapeute, infirmier à domicile, etc.). Il peut désormais prévoir des consultations longues au domicile des patients.

Parcours de soin HAS non médicamenteux⁸⁰

Prendre en charge et accompagner les patients en s'appuyant sur une approche non médicamenteuse, globale et pluriprofessionnelle.

La prise en charge non médicamenteuse peut avoir lieu en ambulatoire ou en institution. Elle s'accompagne d'un soutien aux aidants familiaux. Elle doit dans tous les cas être mise en place par un personnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un parcours de soins coordonné. Elle peut prendre différentes formes :

- Une amélioration de la qualité de vie qui doit favoriser un confort physique et psychique et un environnement adapté ;
- Une prise en charge orthophonique qui vise à maintenir et à adapter les fonctions de communication du patient ;
- Une stimulation cognitive avec des mises en situation ou des simulations de situations vécues (trajet dans le quartier, toilette, téléphone, etc.) dont l'objectif est de ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne ;
- Une prise en charge psychologique et psychiatrique du patient et de son entourage ;
- Une promotion de l'exercice physique (notamment la marche).

La prise en charge globale des patients et de leur entourage promu dans les différents plans Alzheimer se poursuit via le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019 pour améliorer leur autonomie et leur qualité de vie.

Un guide du parcours de soins pour la maladie d'Alzheimer sera élaboré par la HAS afin d'accompagner la prise en charge des patients et de leur entourage.

Cette prise en charge non médicamenteuse peut avoir lieu en ambulatoire ou en institution. Elle s'accompagne d'un soutien aux aidants, et doit dans tous les cas être mise en place par un professionnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un parcours de soin coordonné.

Certaines structures développent des thérapeutiques alternatives afin d'essayer de diminuer la dose médicamenteuse. Aux maisonnées à Tourcoing (59), maison de retraite spécialisée Alzheimer, plusieurs méthodes comme l'humanité, le snoezelen, la balnéothérapie, l'aromathérapie, les poupées empathiques sont testées. Des professionnels de santé interviennent aussi : orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute ou kinésithérapeute.

1. L'humanité⁸²

L'humanité est en quelque sorte une adaptation du soignant au patient, cela va permettre l'accompagnement du patient qui reste malgré tout quelqu'un d'autonome à vie, c'est lui seul qui régit sa vie, fait ses choix en fonction de ce qu'il pense être le mieux pour lui.

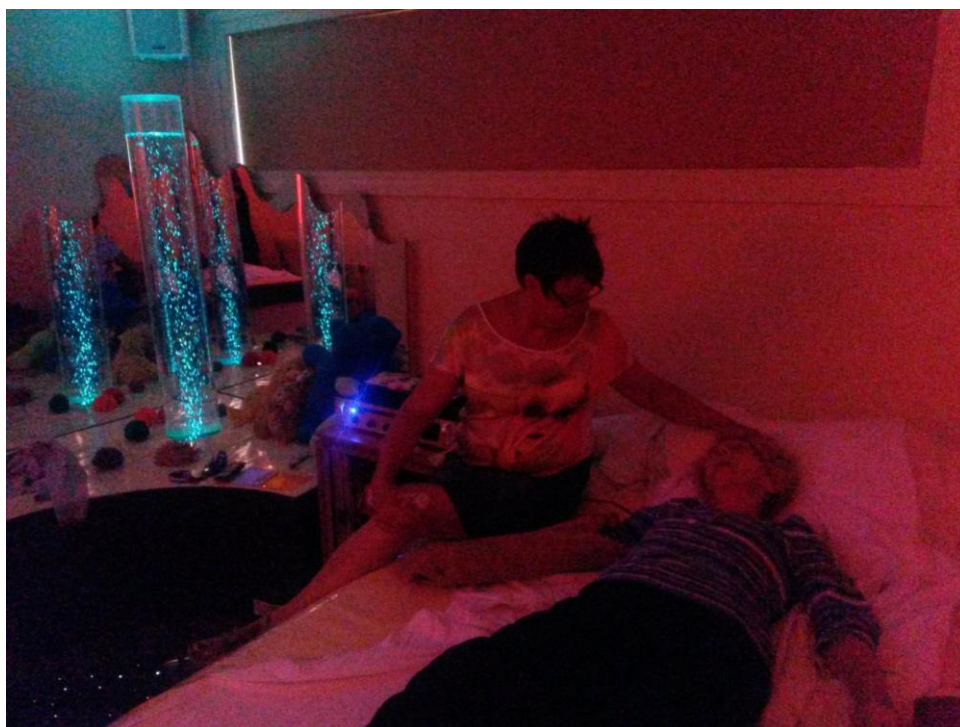
Plusieurs principes de l'humanité :

- Le regard : les échanges de regard doivent être tendres
- La parole : le soignant doit toujours parler au patient, même si le patient ne répond pas
- Le toucher : il devient très important lorsque l'usage de la parole ne peut se faire
- La verticalité : l'humain est debout, donc il faut favoriser cette verticalité au maximum car cela donne de nombreux bénéfices physiques et psychologiques à la personne âgée
- Le sourire : essentiel dans cette philosophie de soin

Il faut rappeler qu'en aucun cas, une personne âgée n'est forcée pour un soin !

Aux maisonnées à Tourcoing, des activités danse sont organisées. La responsable essaye toujours de faire participer chaque résident. Elle avait même été surprise car une résidente ne voulait jamais se lever, elle l'a forcée un peu pour qu'elle s'amuse et elle ne s'est pas ré-assise durant toute l'animation, elle était partie dans sa danse endiablée. La musique devait lui rappeler sa jeunesse alors elle s'est laissée porter.

2. Snoezelen



Salle de détente Snoezelen aux maisonnées à Tourcoing

Le snoezelen est une thérapie qui consiste à détendre le malade, afin d'éviter qu'il soit agressif avec le personnel ou les autres résidents.

L'animatrice emmène les personnes dans une pièce zen avec de la musique douce, une belle décoration, des jeux de lumière, un lit d'eau, et masse le résident.

J'ai pu assister à la détente d'une résidente, elle trouvait cet endroit vraiment beau, s'est installée sur le lit d'eau chaude, ce qui lui a déjà fait beaucoup de bien. Au moment du massage, elle s'est même endormie, je me sentais bien pour elle, j'étais contente que ça la relaxe comme ça. A la fin, je me suis permis de lui poser quelques questions sur ce qu'elle avait ressenti, elle m'a dit : « on se sent bien, je suis bien, on n'avait jamais pris soin de moi comme ça, je me sentais partir avec la musique ».

L'animatrice me confiait ensuite que ce genre de thérapie était plutôt faite en prévision d'un orage par exemple, afin d'éviter la panique au sein de la résidence.

3. Balnéothérapie



Salle de balnéothérapie aux maisonnées à Tourcoing

La balnéothérapie est une thérapie qui permet la détente du malade. Dans une pièce aménagée pour la détente, il y a une baignoire haute accessible par le côté. Le résident s'y introduit, on y fait couler l'eau, puis, place à la détente dans un bain bien chaud. Il y a aussi un fond musical et des jeux de lumière.

4. Poupées empathiques⁸³

Également appelée **poupée reborn**, la poupée empathique permet aux personnes âgées de prendre soin de quelque chose, ceci provoque alors un lien d'attachement et permet ainsi de ressentir ce qu'on appelle l'empathie.

Ces poupées sont utilisées lors de thérapies alternatives chez le patient Alzheimer, elles vont permettre au patient de retrouver des souvenirs, des émotions perdues.

Lors de leur apparition dans les EHPADs, on a vu de réels bénéfices chez les patients Alzheimer, elles les aident à calmer leurs angoisses, à les rassurer, à les responsabiliser. Elles permettent de canaliser les troubles du comportement et d'améliorer la prise en soin dans sa globalité.

Certains patients agissent avec ces poupées comme s'il s'agissait de vrais bébés : leur parler, les bercer, les coucher ... tous ces gestes permettent d'apaiser le malade.

L'utilisation de ces poupées empathiques ne fait pas l'unanimité, mais les soignants observent bien des effets bénéfiques. Certains thérapeutes estiment pouvoir faire une diminution de posologie des psychotropes, car les poupées jouent un rôle identique et n'entraînent pas d'effets indésirables.

Les Japonais ont même développé des peluches robots capables de rire, remuer la queue, se blottir contre la personne ... environ 300 actions possibles !

Ces poupées empathiques permettraient de renforcer le lien social et ainsi soulager les aidants.

Cela reste un accompagnement et non une thérapie à part entière.

On estime que seul un tiers des résidents y sont réceptifs, ce n'est qu'une partie minime de la prise en charge, il n'y a pas de recette miracle.

5. Aromathérapie

Les huiles essentielles sont efficaces sur presque toutes les cibles pathologiques connues de la maladie d'Alzheimer. Elles possèdent également des potentiels neuroprotecteurs et anti-âge et sont efficaces dans les cas de démence, d'épilepsie, d'anxiété et d'autres troubles neurologiques.⁸⁴

La diffusion atmosphérique des huiles essentielles est le mode d'utilisation à privilégier.

Les principaux constituants⁸⁵ utiles en cas de maladie d'Alzheimer sont :

- Le linalol, le citral pour leur action anticholinestérasique, antioxydante et anti-inflammatoire
- L'angélate d'isobutyle pour calmer une forte anxiété ou une crise d'angoisse, également anti-inflammatoire et antioxydante
- Le D-limonène pour son action très anxiolytique et sédative
- Le carvone pour son action anticholinestérasique, anti-inflammatoire et antioxydante ainsi qu'un effet anxiolytique
- L'acétate de linalyle et le linalol pour se concentrer sur une tâche sans être perturbé par l'environnement
- Le 1-8 cinéole pour son action tonique qui favorise l'éveil

Le romarin est une huile essentielle stimulante, elle est utilisée pour prévenir le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer. Le romarin contient des composés volatils à propriétés mnésiques (activité anticholinestérasique). Des recherches⁸⁶ ont permis de mettre en avant une amélioration des fonctions cognitives après la diffusion d'huile essentielle de romarin. Les performances cognitives étant corrélées au taux de 1,8-cinéole retrouvé dans le sang.

6. Musicothérapie

La musicothérapie consiste à utiliser la musique pour soulager des symptômes. Elle a un potentiel intéressant pour réduire l'agitation, l'agressivité, l'anxiété, améliorer l'humeur ou agir sur le comportement.

Music & Memory (M&M)⁸⁷, un programme de musicothérapie qui a permis de réduire la prise de médicaments et d'améliorer les symptômes. Pour cela, il suffit juste de fournir un mp3 aux résidents, de créer une playlist avec le personnel en fonction de leurs préférences et histoire personnelle.

7. Luminothérapie

La luminothérapie est une thérapie naturelle qui consiste à exposer l'œil à une lumière spécifique se rapprochant du spectre de la lumière du soleil. C'est la lumière dite visible, dépourvue de rayons infrarouges et ultraviolets qui est utilisée afin de garantir une totale sécurité dans le traitement.

Les troubles cognitifs et les perturbations des cycles éveil/sommeil sont dus à une dégénérescence des cellules de l'horloge biologique liée à la maladie.

Les maladies dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer altèrent peu à peu l'horloge biologique, ce qui altère les rythmes éveil/sommeil. Le confinement et l'isolement liés à ces maladies ne font que renforcer les troubles du sommeil et plus précisément les troubles du rythme circadien. Le besoin de combler ce manque de lumière fait de la luminothérapie, une thérapie indispensable pour les nombreuses structures de prise en charge de ces pathologies.

En début de maladie, lorsque l'horloge biologique est encore active, on peut espérer améliorer l'état général du patient en l'exposant à une séance matinale de luminothérapie. La lumière améliore la synchronisation des rythmes biologiques.

Des études⁸⁸ ont démontré qu'une exposition à la lumière programmée peut consolider et améliorer l'efficacité du sommeil nocturne, augmenter l'éveil du jour et réduire l'agitation en soirée sans les effets indésirables des solutions pharmacologiques.

En revanche, les scientifiques contre-indiquent la luminothérapie aux personnes souffrant de troubles oculaires (cataracte, rétinite, glaucome ...) ou de maladies psychologiques (autisme, paranoïa, schizophrénie ...)

8. Orthophoniste⁸⁹

L'orthophonie peut être réalisée à domicile ou en cabinet, cela ne consiste pas à réapprendre un langage, mais plutôt à nouer un lien privilégié avec le patient atteint de la maladie d'Alzheimer.

Il s'agit de repérer les mécanismes de compensation mis en place, de les valoriser et de permettre une interprétation fonctionnelle de ce langage parfois très étrange pour les interlocuteurs. Cette action précoce et systémique permet au sujet d'exprimer ses attentes, ses désirs, ses besoins comme ses difficultés. L'orthophonie permet le maintien d'une communication, ce qui prévient les tensions familiales ou sociales pouvant conduire à un isolement social, ou à la dégradation de l'image de soi.

Cette expertise permet à l'entourage et aux soignants (notamment à l'auxiliaire de vie) du malade d'adapter le discours et les attitudes permettant d'entrer et de maintenir un dialogue apaisé avec le patient.

9. Psychomotricien⁸⁹

Le psychomotricien est le spécialiste des communications non verbales, il évalue les fonctions sensorimotrices, perceptivo-motrices, tonico-émotionnelles et

psychomotrices du patient, ainsi que l'impact de l'environnement, de l'entourage. Il s'agit d'une approche globale motrice, psychique et sensorielle. Les techniques de stimulation et d'apaisement psychomotrices sont choisies en fonction du stade de la maladie et adaptées au diagnostic lésionnel. Elles ont un rôle important dans la perception et la prévention des troubles du comportement. En effet, pour les psychomotriciens, les troubles psycho-comportementaux sont d'abord et avant tout un mode d'expression.

Aux premiers stades de la maladie, le psychomotricien utilise des méthodes de **stimulation proprioceptives et vestibulaires**, comme le yoga, ce qui renforce l'équilibre et prévient les chutes. Il associera un travail de gestion du stress et de prise en charge de l'anxiété.

Aux stades modérés de la maladie, le psychomotricien utilise des techniques de **stimulations sensorielles**, ce qui renforce la compréhension de l'environnement.

Aux stades sévères de la maladie, le psychomotricien centre ces techniques sur les perceptions et l'approche sensori-motrice. L'observation du tonus musculaire facilite la compréhension des émotions du patient et participe à l'évaluation de la douleur. Cette expertise est élargie à l'entourage et à la relation aidant/aidé, et permet ainsi d'améliorer les compétences de l'entourage en matière de communication non verbale et contribue à atténuer l'impact des troubles du comportement.

10. Ergothérapeute⁸⁹

L'ergothérapeute évalue l'impact des troubles cognitifs sur les actes de la vie quotidienne, sur les facteurs psychosociaux et environnementaux qui influencent la capacité d'agir de la personne au quotidien. Pour cela, il s'intéresse aussi bien au malade qu'à l'aidant. Il se centre sur les activités ayant pour particularité de procurer un haut niveau de bien être : maîtrise, plaisir et satisfaction de la personne dans le cadre de ses activités sont prioritaires.

L'ergothérapeute utilise des thérapies de réhabilitation pour renforcer certains apprentissages, et permettre d'en réaliser de nouveaux. Il procède pour cela à l'entraînement par la répétition selon une procédure personnalisée, toujours identique.

Le soutien de l'entourage est important pour l'ensemble du travail de réhabilitation et pour maintenir les acquis. Les mises en situation concrètes proposées par l'ergothérapeute renseignent l'entourage sur le niveau d'aide à apporter à son proche.

L'ergothérapeute s'attache à comprendre dans quelle perspective l'aidant intervient, quel sens il attribue au comportement de la personne, ses limites aussi bien dans la compréhension de la maladie, que dans la connaissance des attitudes adaptées.

11. Kinésithérapeute

Son objectif principal est de maintenir les fonctions motrices, notamment la marche et l'équilibre afin de prévenir les chutes.

12. Autres

D'autres thérapeutiques alternatives existent : le salon de coiffure.



Salon de coiffure aux maisonnées à Tourcoing

L'animatrice prend soin des résidents, aux maisonnées, un salon de coiffure a été créée, avec permanentes, couleurs, coupes ... afin que les résidents puissent prendre soin d'eux sans devoir sortir de la résidence. Cela leur permet de s'apprêter avant la visite de leur famille par exemple.

Ceci les rend beaucoup plus agréables, ils apprennent à s'aimer, car certains ont du mal à se sentir bien dans leur peau avec la vieillesse, d'autres n'ont jamais eu l'occasion de pouvoir faire ce genre de soin durant leur vie active.

Ces thérapies non médicamenteuses permettent un apaisement, facilitent la toilette, les repas, et font chuter de moitié le recours aux médicaments contre l'anxiété. Malgré cela, le personnel de santé peut avoir recours à des traitements pour faire face à des troubles du comportement : antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques.

C. Traitement des troubles comportementaux

La HAS a mis en place des recommandations⁹⁰ sur la prise en charge des troubles du comportement jugés par l'entourage (aidants et proches, professionnels intervenant auprès du patient, autres patients, etc...) comme dérangeants, perturbateurs, dangereux, que ce soit pour le patient ou pour autrui (opposition, agitation, agressivité, comportements moteurs aberrants, désinhibition, cris, idées délirantes, hallucinations, troubles du rythme veille-sommeil).

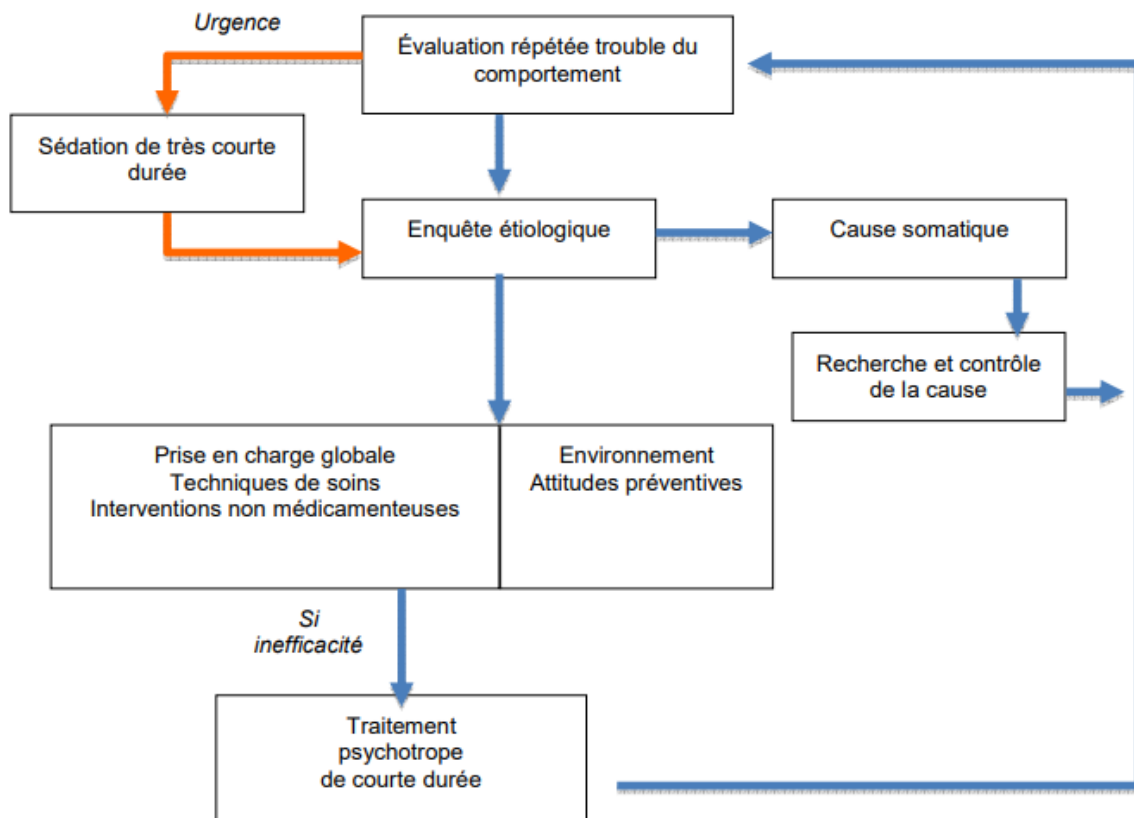
Recommandations de la HAS

Homogénéiser les pratiques en termes de diagnostic, de prévention et de traitement des troubles du comportement perturbateurs

Promouvoir les techniques de soins non médicamenteuses

Éviter les prescriptions inappropriées, systématiques ou prolongées de psychotropes, en particulier de sédatifs et de neuroleptiques

Les troubles du comportement déficitaires ou de retrait (apathie, repli sur soi, dépression), également fréquents au cours de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, et leur prise en charge ne sont pas traités dans ces recommandations des bonnes pratiques.



Arbre décisionnel du traitement des troubles du comportement perturbateurs⁹¹

La prescription d'un traitement médicamenteux doit se faire uniquement :

- Si le trouble psychotique est sévère et non contrôlable
- Après échec des mesures non médicamenteuses
- En cas d'urgence

Recommandations⁹²

Privilégier la monothérapie

Evaluer la balance bénéfique/risque

Démarrer à petite dose, augmenter par paliers, et maintenir le traitement à la dose efficace la mieux tolérée

Adapter la galénique en fonction de l'acceptation du patient (l'injectable n'est recommandé qu'en cas d'urgence)

Prescrire pour la plus courte durée possible, à l'exception des antidépresseurs

Ne modifier qu'un seul traitement à la fois

1. Antidépresseurs

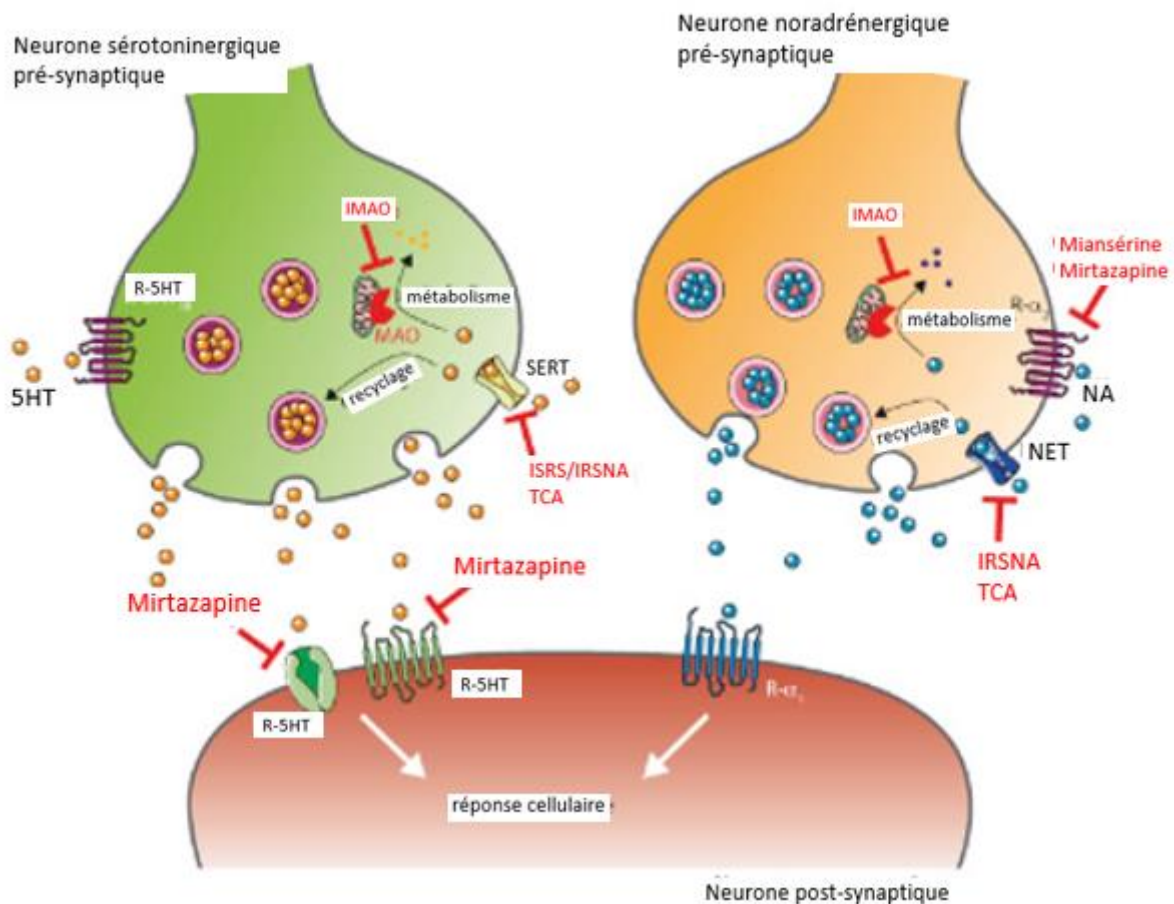
Les antidépresseurs sont indiqués chez la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer, en cas de trouble du comportement révélateur d'un épisode dépressif : instabilité émotionnelle, anxiété, impulsivité, agitation ou encore idées délirantes.

Il existe plusieurs classes d'antidépresseurs : imipraminiques, IRSNA, ISRS, agonistes mélatoninergiques, IMAO. Certains de ces antidépresseurs peuvent être utilisés dans les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Recommandations

Prescrire un antidépresseur sans effet cholinergique

Eviter les co-prescriptions, notamment à visée sédatrice ou anxiolytique



Différentes classes d'antidépresseurs agissant sur les neurones pré-synaptiques afin d'augmenter l'activité psychique.⁹³

a. Les antidépresseurs imipraminiques tricycliques ou apparentés

Les antidépresseurs tricycliques doivent être évités chez les patients atteints de démence en raison d'effets secondaires fréquents liés à leur activité anticholinergique (confusion) et alpha-adrénergique (hypotension orthostatique), ce qui pourrait aggraver les déficits cognitifs.

b. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Venlafaxine : Effexor*

La Venlafaxine inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, elle est sélective, ce qui induit une meilleure tolérance.

Elle est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs, les douleurs neuropathiques diabétique périphériques, les troubles anxieux généralisés (TAG), les troubles de panique avec ou sans agoraphobie, la récurrence dépressive en cas de troubles unipolaire.

Les IRSNA sont contre-indiqués en cas de grossesse, d'allaitement, chez les enfants de moins de 15 ans, en association avec les IMAO.

c. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Fluoxétine : Prozac*
Paroxétine : Deroxat*
Sertraline : Zoloft*
Citalopram : Seropram*

Ces ISRS sont des antidépresseurs sérotoninergiques purs, sans effet anticholinergique, ni de toxicité cardiaque.

Ils sont indiqués dans les épisodes dépressifs majeurs, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de panique avec ou sans agoraphobie, les troubles anxieux généralisés (TAG), l'irritabilité, l'impulsivité, l'agitation, les idées délirantes.

Les ISRS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère, d'allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (Citalopram), de grossesse ou d'allaitement (Fluoxétine), en association aux IMAO.

Les ISRS doivent être proposés à dose progressive, en augmentant la dose par palier toutes les semaines par exemple.

d. Mirtazapine : Norset*

C'est un antidépresseur sédatif.

Il est indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs et en cas d'anxiété.

La Mirtazapine est contre-indiquée en cas de porphyries, en association aux IMAO.

Durant les premiers mois de traitement, il faut surveiller l'hémogramme et arrêter immédiatement le traitement en cas de neutropénie.

e. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) sélectifs de type A

Les IMAO ont un intérêt chez la personne âgée, car la MAO augmente avec l'âge. Il est préférable d'utiliser les IMAO de seconde génération dits sélectifs.

Moclobémide : Moclamine*

Il est indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs, l'apathie.

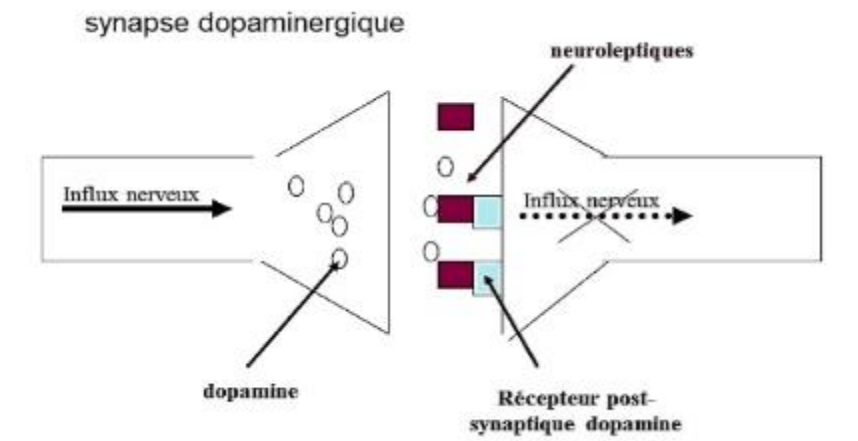
Le Moclobémide est contre-indiqué en cas de porphyries, d'états confusionnels aigus, de grossesse, d'allaitement, chez les enfants de moins de 15 ans, en association aux IMAO non sélectifs.

Il est à utiliser avec prudence chez le sujet sous antihypertenseur, ou neuroleptique.

Si le patient a une insuffisance hépatique sévère, il faudra réduire la posologie de 30 à 50%.

2. Neuroleptiques (NL)

Les neuroleptiques sont aussi appelés antipsychotiques, ce sont des médicaments agissant sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau, afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique (activité mentale)



Mécanisme d'action des neuroleptiques⁹⁴

Leur usage est déconseillé chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée. En cas de prescription d'un antipsychotique, un traitement d'une durée très limitée et à faible posologie de l'une des deux molécules les plus étudiées dans ce domaine peut être envisagé : Risperidone à une posologie de 0,25 mg à 1 mg par jour ou Olanzapine à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour (hors AMM).

Recommandations⁹²

Ils sont indiqués en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable (agitation, d'agressivité, d'idées délirantes, d'hallucinations), après échec des mesures non médicamenteuses ou en cas d'urgence (danger pour le patient ou pour autrui).

Réaliser un ECG avant l'instauration du traitement (risque d'allongement du QT)

La durée de prescription est très limitée, le traitement est arrêté dès que l'état clinique le permet ou que les autres mesures thérapeutiques sont devenues efficaces.

Une réévaluation au moins toutes les semaines de la tolérance physique, neurologique et cognitive et de l'efficacité est conseillée.

Plusieurs neuroleptiques peuvent être utilisés dans la maladie d'Alzheimer :

- Butyrophénones (1^{ère} génération)

Halopéridol : Haldol*, c'est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques

- Benzisoxazoles (2^{ème} génération)

Rispéridone : Risperdal*, c'est un neuroleptique atypique

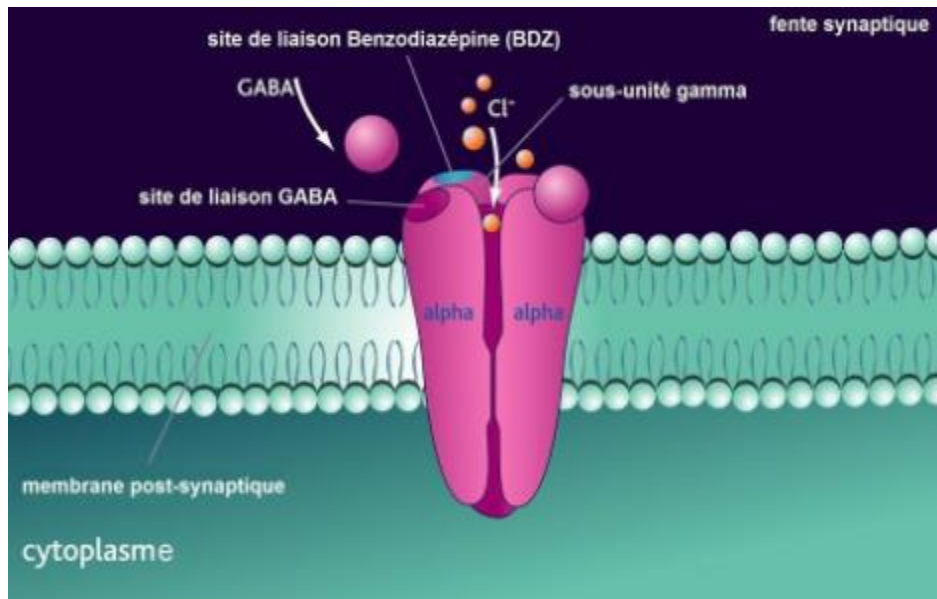
C'est un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT₃ et dopaminergique D₂

- Dibenzoxazépines (2^{ème} génération)

Olanzapine : Zyprexa*, c'est un neuroleptique atypique

C'est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂.

3. Anxiolytiques



Mécanisme d'action des benzodiazépines⁹⁵

Leur prescription doit être limitée aux situations de crise ou doit être de courte durée après correction des causes : somatiques, relationnelles, psychologiques ou iatrogéniques. Il est recommandé d'utiliser des molécules à demi-vie courte (< 20h) et sans métabolite actif.⁹⁶

Clotiazépam : Veratran* (demi vie 4h)

Oxazépam : Seresta* (demi vie 8h)

Alprazolam : Xanax* (demi vie entre 10h et 20h)

Lorazépam : Temesta* (demi vie entre 10h et 20h)

Ce sont des benzodiazépines, elles favorisent le système inhibiteur GABAergique et possèdent des propriétés anxiolytiques, anti-convulsivantes, myorelaxantes, hypnotiques et sédatives.

Leur prescription est limitée à 12 semaines.

Ne pas associer 2 benzodiazépines, ou 1 benzodiazépine et 1 hypnotique.⁹²

Elles sont indiquées dans l'anxiété aiguë en cas de stress aigu, transitoire, dans l'insomnie d'endormissement, le sevrage alcoolique. Il existe aussi des formes injectables pouvant être utilisées si la voie orale n'est pas possible, en cas de délirium tremens, d'agitation ou d'agressivité.

Ces benzodiazépines sont contre-indiquées en cas d'apnée du sommeil, d'insuffisance respiratoire, de myasthénie, d'insuffisance hépatique sévère, de porphyries, d'hypersensibilité aux benzodiazépines, de toxicomanie.

L'arrêt du traitement par une benzodiazépine doit se faire progressivement car il y a une accoutumance. La dose est diminuée par paliers. Si le patient souhaite arrêter son traitement, il ne doit en aucun cas le faire du jour au lendemain, mais en parler à son médecin ou pharmacien afin d'établir une diminution du dosage progressive.

4. Hypnotiques

Zopiclone : Imovane* (famille des Cyclopyrrolones)

Zolpidem : Stilnox* (famille des Imidazopyridines)

Ce sont des molécules non benzodiazépiniques à durée d'action courte, ils diminuent l'activité psychique.

Leur prescription est limitée à 4 semaines, au-delà de cette durée, ils ont un effet moindre. Suite à des usages abusifs, en Avril 2017 le Zolpidem (Stilnox*) est devenu un assimilé stupéfiant, c'est-à-dire qu'il doit maintenant être prescrit sur une ordonnance sécurisée (carré en bas à droite remplit avec le nombre de médicaments prescrits sur l'ordonnance), écrit en toutes lettres, pas de chevauchement autorisé. En revanche, il n'y a pas de nécessité de le ranger avec les autres stupéfiants, ni de garder les ordonnances pendant 3 ans, il suffit juste d'inscrire la délivrance dans l'ordonnancier des stupéfiants afin de garder un suivi.

Ils sont indiqués dans les troubles sévères du sommeil.

Leur utilisation est contre-indiquée en cas d'apnée du sommeil, d'insuffisance respiratoire ou hépatique sévère, de myasthénie, d'allergie au blé, de grossesse, d'allaitement.

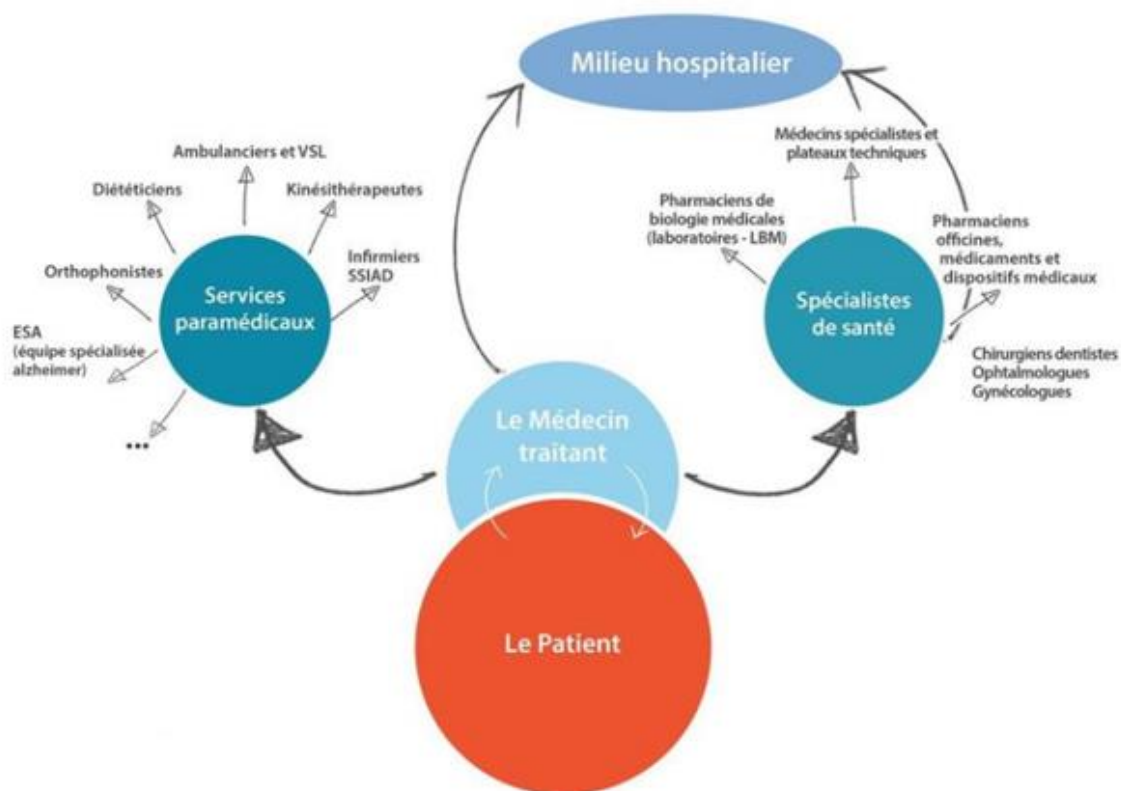
Les hypnotiques qui contiennent dans leur composition une molécule neuroleptique (Théralène®, Noctran®, Mépronizine®) ne doivent pas être utilisés dans ce contexte.

III. Parcours de soin

Que ce soit ses proches ou des professionnels de santé, la personne Alzheimer est encadrée dès les premiers symptômes de la maladie. Le gouvernement aussi attache une importance à la maladie, et développe des plans nationaux de santé publique, afin d'améliorer la qualité de vie des malades et des aidants, de mieux connaître la maladie pour agir, et de se mobiliser pour un enjeu de société.

A. Rôle des professionnels de santé

La prise en charge d'un patient Alzheimer est multidisciplinaire, le médecin généraliste est le pivot, mais d'autres professionnels de santé peuvent intervenir : neurologue, pharmacien...



Parcours de soin des personnes Alzheimer⁹⁷

1. Médecin généraliste⁹⁸

Le médecin généraliste est la première personne à aller voir en cas de suspicion de maladie d'Alzheimer. Le généraliste va donc procéder à certains tests. S'il est certain du diagnostic, il pourra alors vous l'annoncer.

Toutefois, en général, il vous redirigera vers un neurologue pour des tests complémentaires. C'est alors le neurologue qui fera l'annonce et enverra un compte rendu de la consultation d'annonce au médecin traitant sous huit jours.

L'annonce doit être faite dans un lieu approprié permettant un entretien singulier et une écoute facilitée (absence de passage, impératif de confidentialité, lieu calme, etc.). Le médecin doit être disponible (absence de sollicitations extérieures).

Le médecin généraliste évalue la bonne compréhension par le patient de l'annonce qui lui a été faite lors d'une consultation longue et spécifique, lui demande ce qu'il sait et ce qu'il croit sur sa maladie et, à partir de ce recueil d'informations et du compte rendu écrit qui lui a été transmis, il reformule, explicite le diagnostic et répond aux questions.

Le médecin généraliste effectue le suivi du patient, toujours en lien avec un spécialiste, il peut mettre en place un plan de soins et d'aides, dont le contenu varie en fonction

de la situation clinique et sociale du patient. A cet effet, il a la possibilité de se faire aider par un professionnel de la coordination qui peut être :

- Un infirmier libéral ou coordinateur d'un réseau de santé
- Un gestionnaire d'une maison pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (MAIA)
- Un membre d'une équipe spécialisée Alzheimer (ESA)

Au long court, le généraliste joue un rôle majeur pour juger de l'adéquation entre les moyens mis en place et les besoins du patient et de son entourage.

2. Médecin spécialiste

Le médecin spécialiste peut être un neurologue, un gériatre, un psychiatre.

Le neurologue peut effectuer des tests de mémoire qui pourront être plus précis s'ils sont réalisés chez un neuropsychologue.

3. Pharmacien

Le pharmacien a un rôle très important dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. C'est lui qui délivre le traitement au patient, il doit alors s'assurer que le traitement est bien compris par le patient et/ou par son aidant afin d'être sûr qu'il soit bien pris.

Le médecin peut être amené à changer un médicament sur l'ordonnance du patient, le pharmacien a alors pour rôle de vérifier qu'il n'y ait pas d'interaction médicamenteuse. Il accordera une surveillance particulière aux traitements anti-thrombotiques, antihypertenseurs (diurétiques), hypoglycémifiants, opiacés et psychotropes.

Le médecin peut aussi changer un dosage, arrêter un médicament, le pharmacien discutera alors avec le patient pour savoir s'il reste des comprimés de ces traitements arrêtés ou avec l'ancien dosage chez lui, afin d'éviter les erreurs. Lui dire qu'il peut ramener les anciens traitements en pharmacie pour les recycler dans le cyclamed.

Si le patient vient seul à la pharmacie, le pharmacien peut discuter avec lui afin de savoir si une infirmière vient à domicile, si quelqu'un de son entourage l'aide dans la prise de son traitement, s'il a bien compris l'ordonnance et pourquoi le médecin lui avait prescrit ce traitement, s'il a des questions tout simplement. Il faut savoir le mettre dans un climat de confiance de sorte qu'il puisse se confier plus facilement.

L'aidant peut aussi venir chercher le traitement d'un proche, le pharmacien essaiera de l'accompagner au mieux dans cette démarche difficile à supporter, et surtout à accepter. Car si l'aidant vient seul à la pharmacie, c'est sûrement que le patient est déjà à un stade avancé de la maladie. Le pharmacien pourra l'orienter vers des

structures de soutien psychologique, des accueils de jour, des plateformes de repit. Il ne faut pas qu'il hésite à demander de l'aide.

Le pharmacien est donc un interlocuteur privilégié, il a une disponibilité d'écoute quasi permanente, il éduque, conseille, rassure, accompagne, répond aux interrogations et encourage l'observance.

B. Aidants⁹⁹

L'aidant est généralement une personne proche du malade (enfant, conjoint) et leur aide est souvent considérée comme normale, naturelle. Or, ils doivent être présents 7j/7 et 24h/24, ce qui demande beaucoup d'énergie.

Personne ne choisit d'être aidant, on le devient malgré soi. Devenir aidant peut avoir un impact sur sa vie, aussi bien professionnelle que sociale, sur la santé physique et psychique, sur l'évolution des relations qui unissaient auparavant la personne malade et son proche devenu aidant.

Dès l'annonce du diagnostic, il est important d'accompagner et de soutenir l'aidant.

Il est nécessaire de proposer aux aidants :

- Une information claire et complète sur la maladie et ses conséquences
- Une sensibilisation et un accompagnement leur permettant d'améliorer la gestion de leurs émotions, de leurs relations avec le parent malade comme avec les intervenants professionnels et d'améliorer leurs connaissances pour mieux anticiper les crises et les ruptures
- Des conseils et des accompagnements administratifs et juridiques

La HAS recommande depuis 2015, une consultation annuelle dédiée à la santé physique et psychique de l'aidant, car la relation d'aide est souvent vécue comme une charge ou un fardeau. Cette aide apportée au proche atteint de la maladie d'Alzheimer sera soutenable dans la durée si des temps de pause sont aménagés : accueil de jour, accueil de nuit, hébergement temporaire en EHPAD ou famille d'accueil, services itinérants à domicile (accompagnement de la personne en consultation médicale par exemple), mais aussi activités de loisirs.

L'aidant pourra donc être orienté vers des plateformes de repit, tel que la maison des aidants Féron-Vrau par exemple (Lille et Roubaix). Dans ces maisons d'accompagnement, il n'y a que des professionnels de santé, ne portant pas de blouse afin d'instaurer un climat de repos. On peut même y prendre le café. L'aidant y vient pour discuter, et surtout échanger et se rendre compte qu'il n'est pas seul dans cette situation.

La maison des aidants propose des activités en couple (aidant/patient) comme le chant, la cuisine, le goûter, des visites etc... afin que tout le monde passe un bon moment en groupe et surtout avec son proche.

Des relayeuses sont également disponibles, ce sont des assistantes de soin en gérontologie venant au domicile pour 4€ de l'heure en journée, et 6€ de l'heure la nuit et les weekends. Elles viennent s'occuper de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer et ainsi laisser du temps libre à l'aidant pour vaquer à ces occupations. Les relayeuses viennent entre 4 heures minimum et 10 heures maximum par jour.

Les aidants se rendent compte surtout des capacités que la personne Alzheimer a perdu, mais il faut changer et regarder ce qu'il reste et le mettre à profit pour profiter ensemble et non se battre pour essayer de lui faire retenir quelque chose qu'il a oublié et ne retiendra pas, même si on lui répète 40 fois.

C. Plans nationaux de santé publique

Des plans nationaux de santé publique ont été lancés en France depuis 2001, suite au nombre grandissant de personnes touchées par la maladie d'Alzheimer, afin de lutter contre cette maladie.

Tout d'abord, nous avons eu le lancement des plans 2001-2005 et 2004-2007 qui ont eu pour but de faciliter le diagnostic, la prise en charge, et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Le plan Alzheimer 2008-2012 a suivi pour lutter contre la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées. Et enfin en décembre 2014, le gouvernement a lancé un nouveau plan dédié aux maladies neurodégénératives, en y intégrant la maladie de Parkinson et la Sclérose en plaques.

1. Plan 2008-2012¹⁰⁰

Il a été lancé par Nicolas Sarkozy le **1er Février 2008** et agit selon 3 axes, **santé**, **recherche** et **solidarité**.

Ce plan a pour but d'**Améliorer la qualité de vie des malades et de leur famille/aidant**.

Il y a différents objectifs :

- a. Apporter un soutien accru aux aidants

Développement et diversification des structures de répit

Pour cela, des structures de répit seront développées en accord avec les besoins des patients et les attentes des aidants, une prise en charge de qualité sera assurée pour la personne atteinte, tout en garantissant un temps de répit pour l'aidant.

Consolidation des droits et de la formation des aidants

Ce sont souvent les aidants qui subissent les conséquences de la maladie d'Alzheimer, leur vie quotidienne est perturbée, ils souffrent psychologiquement et leur état de santé se dégrade. France Alzheimer a été créé en 1985 pour essayer de rompre l'isolement des aidants et permettre de leur donner des informations.

La mise en place de 2 jours de formation par an va permettre aux aidants de comprendre les difficultés du malade, d'adapter l'environnement et de maintenir une relation.

Une aide financière à la reprise d'activité pourra être proposée aux aidants ayant abandonné leur activité professionnelle pour s'occuper du proche atteint de la MA.

Amélioration du suivi sanitaire des aidants naturels

Les aidants doivent faire face à de nombreuses difficultés, notamment lors de l'annonce du diagnostic, puis pour l'organisation de la PEC, ainsi que la gestion des crises. Il est donc essentiel de prendre en compte l'état de santé de l'aidant. Il y a alors eu la mise en place d'une consultation par an pour l'aidant, prise en charge par l'assurance maladie.

- b. Renforcer la coordination entre tous les intervenants

Environ trois professionnels de santé sont nécessaires pour s'occuper d'une personne âgée dépendante. Mais un quart d'entre elles bénéficie d'une intervention de six professionnels de santé, voire plus.

Labellisation sur tout le territoire de « portes d'entrée unique » les « Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer » (MAIA)

Ces MAIA permettent d'orienter la prise en charge du patient. Des médecins, des assistants sociaux et des coordonnateurs permettent de personnaliser la prise en charge. Ces professionnels de santé sont présents en permanence, ce qui permet une prise en charge multidisciplinaire. Ils permettent d'informer les familles sur les solutions temporaires d'hébergement.

Lorsque le diagnostic est posé, les aidants et les patients peuvent joindre les MAIA par téléphone, ainsi que les coordonnateurs grâce à un numéro national unique. Ce numéro permet d'assurer un lien, d'éviter aux familles de se sentir abandonnées, seules face à la complexité du système, et ainsi faciliter le soutien à domicile.

Mise en place de « coordonnateurs » sur l'ensemble du territoire

Le coordonnateur permettra de faire le lien entre le patient et le médecin traitant, il gère la prise en charge médico-sociale et sanitaire, et établit le lien entre les équipes.

Il assure une prise en charge multidisciplinaire en fonction des besoins de chacun.

Le coordonnateur pourra être une infirmière libérale, une infirmière coordinatrice de services de soins à domicile, un acteur des réseaux de santé, un travailleur social etc...

- c. Permettre aux personnes atteintes et à leurs proches de choisir le soutien à domicile

Une grande majorité des personnes âgées dépendantes veut rester à domicile, le gouvernement met tout en œuvre pour que cela soit possible.

Renforcement du soutien à domicile, en favorisant l'intervention de personnels spécialisés

Le gouvernement prévoit de renforcer les services de soins et d'aide à domicile en recrutant du personnel spécialement formé. Le patient a alors la possibilité de recourir à un ergothérapeute ou un psychomotricien à domicile, ce qui est le gage d'une véritable amélioration de la prise en charge à domicile.

Amélioration du soutien à domicile grâce aux nouvelles technologies

Réussir à adapter le logement des personnes à handicap cognitif grâce aux nouvelles technologies afin de compenser la perte d'orientation et d'autonomie caractéristiques de la maladie.

- d. Améliorer l'accès au diagnostic et optimiser le parcours de soins

Elaboration et mise en œuvre d'un dispositif d'annonce et d'accompagnement

Lors du diagnostic, il est important qu'il y ait un dispositif d'informations pour le patient et sa famille. Cette information porte sur la maladie, sur la mise en œuvre du plan de soins et d'un éventuel accompagnement social sur une longue durée.

Expérimentations de nouveaux modes de rémunération pour les professionnels de santé

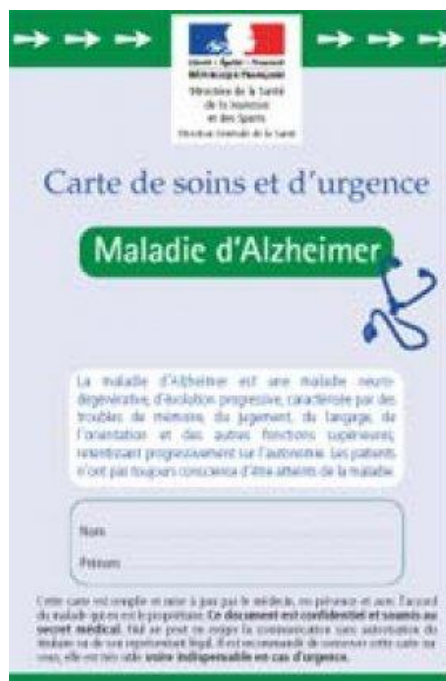
La prise en charge sanitaire des patients atteints de la maladie d'Alzheimer tourne autour du médecin traitant, il est en lien permanent avec les coordonnateurs de la MAIA. Cette prise en charge sera le plus souvent pluridisciplinaire.

Actuellement, les professionnels de santé libéraux sont payés à l'acte et au forfait concernant les affections longue durée : c'est la double rémunération. Reste à vérifier si elle est adaptée.

La mise en place d'un forfait par pathologie, incitation à l'atteinte d'objectifs individuels ou encore salarial pourra être expérimenté.

Création d'une carte d'information « Maladie d'Alzheimer » pour chaque malade

La prise en charge urgente de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peut être améliorée par la mise en place d'un outil d'information partagé entre les professionnels de santé, les malades et les aidants.



Carte de soins et d'urgence¹⁰¹

Afin d'améliorer la prise en charge de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, le gouvernement met à disposition des malades qui le souhaitent, une « carte personnel de soins et d'informations » qui sera au format portefeuille. Elle sera proposée, complétée, signée et expliquée au malade et son aidant par le médecin assurant la coordination de la prise en charge, dans le cadre d'une consultation d'annonce ou du suivi.

Elle comporte deux volets, l'un destiné au malade et à l'aidant avec des informations sur la maladie et des conseils, et l'autre destiné aux professionnels de santé avec des informations sur le malade, la personne de confiance, des recommandations sur la prise en charge en urgence.

Création des consultations mémoire dans les zones non pourvues

Faire en sorte que chaque territoire de santé dispose d'une consultation mémoire.

Création de « centres mémoire de ressources et de recherche » (CMRR) dans les zones non pourvues

Le CMRR est un site spécialisé permettant le diagnostic des cas les plus complexes et des formes les plus précoces. Il assure la recherche clinique, la formation et traite l'ensemble des questions éthiques posées par la MA.

Renforcement des consultations mémoire à forte activité

Ce renforcement vise à garantir la qualité de l'annonce de la maladie, et à raccourcir les délais d'attente des bilans spécialisés mémoire.

Surveillance des accidents iatrogènes médicamenteux

C'est la mise en place d'un réseau de pharmacovigilance des effets iatrogènes chez la personne âgée atteinte de la maladie d'Alzheimer.

Il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance sur l'hexagone (CRPV). Ces CRPV recueillent les effets indésirables, puis créent des formations dans le cursus des professionnels de santé.

Amélioration du bon usage des médicaments

Chez la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer, de plus en plus de psychotropes sont prescrits à cause des troubles comportementaux présents dans certaines phases de la maladie. C'est alors que la personne âgée a un risque important d'accoutumance et d'accident iatrogène.

- e. Améliorer l'accueil en établissement pour une meilleure qualité de vie des personnes atteintes de la maladie

Création ou identification, au sein des EHPAD, d'unités adaptées pour les patients souffrant de troubles comportementaux

Les patients ayant des troubles du comportement modérés pourront bénéficier durant la journée, de soins et d'activités adaptés au sein d'un environnement rassurant.

Concernant les patients ayant des troubles du comportement très importants, des structures renforcées seront développées pouvant accueillir une douzaine de patients jour et nuit.

L'aménagement et l'architecture de ces unités devront aussi être adaptés à la prise en charge des patients. Il y aura la création d'un « prix d'architecture » afin de récompenser l'EHPAD le plus innovant.

Création d'unités spécialisées au sein des services de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) pour malades atteints d'Alzheimer

Ces soins de suite et de réadaptation permettent d'assurer des programmes de rééducation cognitive afin d'améliorer l'adaptation aux actes de la vie quotidienne. Ils sont nécessaires car dans la maladie d'Alzheimer, il peut y avoir des périodes de crise d'origine multifactorielle qui se traduisent souvent par l'apparition ou l'exacerbation de troubles du comportement. C'est alors qu'une hospitalisation peut être programmée.

Hébergement des malades jeunes

Certains patients jeunes atteints de la maladie d'Alzheimer ont une perte d'autonomie et ne peuvent plus rester à domicile, ni être admis dans des structures de soin habituelles, il faut alors créer des unités dédiées spécifiquement aux jeunes patients.

Identification d'un « centre national de référence pour les jeunes malades Alzheimer »

Ce centre national de référence pour les jeunes malades Alzheimer va permettre d'améliorer l'accès au diagnostic, la qualité et la PEC de ces malades.

- f. Valoriser les compétences et développer les formations des professionnels

Un plan de développement de métiers et de compétences spécifiques pour la maladie d'Alzheimer

- Création d'une formation qualifiante pour les coordonnateurs
- Amélioration de la PEC des malades grâce aux compétences professionnelles nouvelles

Mieux connaître la maladie pour agir :

- a. Fournir un effort sans précédent pour la recherche

Création d'une Fondation de Coopération Scientifique (FCS) pour stimuler et coordonner la recherche scientifique

La création de la FCS permet d'assurer une continuité de la recherche fondamentale à la recherche clinique et aux soins innovants, au profit du progrès médical.

La constitution d'un réseau national d'excellence permettra le regroupement de toutes les équipes de recherche française, de réputation internationale, publiques ou privées et rapprochera ainsi la recherche fondamentale, la recherche clinique et les sciences sociales.

Développement de la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer et amélioration de l'évaluation des thérapies non-médicamenteuses

L'objectif est de soutenir la recherche des équipes hospitalières en augmentant significativement les moyens du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC).

Allocations doctorales et post-doctorales

La recherche sur la maladie d'Alzheimer peut être renforcée en attirant de jeunes chercheurs qui viendront soutenir des projets de recherche sélectionnés par des appels à projets (AAP). Proposition de financer 20 doctorants et 10 post-doctorants par année pendant toute la durée du plan Alzheimer.

Postes de chefs de clinique assistants et assistants hospitalo-universitaires

Les équipes de recherche françaises sont insuffisamment mobilisées sur cette thématique, il est urgent d'inciter les jeunes à développer leur carrière sur le long terme sur cette problématique. L'objectif est ici d'organiser le travail des jeunes médecins, pharmaciens, scientifiques afin qu'ils participent peu, mais efficacement aux soins et à l'enseignement.

Recherche en sciences humaines et sociales

La neuropsychologie a permis d'acquérir de nouvelles connaissances sur la fonction cognitive. Les sciences sociales disposent d'analyses sur les systèmes de santé, les solidarités familiales ou la perception des malades qui peuvent être mobilisés et adaptées aux spécificités de la maladie d'Alzheimer.

Ce domaine de recherche est peu développé en France, il faut donc favoriser ces disciplines.

Soutien de groupes de recherche sur des approches innovantes

Des groupes de recherche sur la maladie d'Alzheimer sont constitués pour mettre en commun des compétences ou des approches complémentaires.

Soutien de groupes de recherche en méthodologie et Sciences Humaines et Sociales (SHS)

Le but est de mettre en place un réseau thématique avec un programme de recherche de SHS ainsi qu'un groupe de recherche clinique composé de chercheurs, de malades et d'industriels.

Création d'un centre de recherche sur le traitement automatisé de l'image

L'IRM est un élément essentiel pour mieux connaître l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Actuellement en France, on ne retrouve qu'une seule IRM à très haut champs (7 Teslas), le but étant d'en installer deux nouveaux. Les sites d'implantation seront nommés par la Fondation de Coopération Scientifique suite à une évaluation précise des besoins.

Études et suivi dans le temps d'importantes populations de malades (cohortes)

Ces études viennent en complément d'essais thérapeutiques, elles permettront la mise en place d'études de génotypage.

Génotypage à haut débit

Ce génotypage à haut débit devrait permettre de mettre en évidence des traits génétiques de susceptibilité à la MA.

Exploitation du séquençage du génome du microcèbe

Le microcèbe est un petit lémurien. Dans cette population, entre 20 et 30% développe une affection comparable à la maladie d'Alzheimer. Il serait donc intéressant de comparer le génome du microcèbe aux données recueillies lors du génotypage à haut débit.

Formation à l'épidémiologie clinique

Dans la maladie d'Alzheimer, le diagnostic est difficile surtout si le patient se trouve en gériatrie ou en neurologie. La recherche, les études et les tests diagnostic évoluent continuellement, c'est pour cela qu'il faut mettre en place des formations pour les médecins des consultations spécialisées.

Développement des liens entre la recherche publique et l'industrie

Lorsqu'une pathologie est particulièrement complexe, il est préférable d'échanger entre les différentes recherches en cours, notamment entre la recherche publique et la recherche privée. Certaines formations sensibilisant au monde de l'industrie pourront être proposées aux étudiants en médecine.

b. Organiser un suivi épidémiologique

Mise en place d'un suivi épidémiologique

Chaque région doit disposer de certaines données comme le nombre de patients examinés, le nombre de nouveaux patients, le diagnostic porté, la gravité de la maladie, le soutien au malade, la qualité de la prise en charge.

Calliope est un dossier informatisé commun, mais seulement trois régions le possèdent pour l'instant.

Se mobiliser pour un enjeu de société :

a. Informer et sensibiliser le grand public

Mise en place d'un numéro unique et d'un site internet d'information et d'orientation locale

La mise en place d'un numéro national, le 0811 112 112 permet de joindre toutes les associations du réseau France Alzheimer pour avoir un conseil, un soutien, des renseignements, une écoute.

Le portail internet permet d'avoir des informations sur les droits, les lieux d'accompagnements.

Tenues d'assises régionales pour accompagner la mise en œuvre du plan

Des assises régionales seront organisées et médiatisées en réunissant les différents intervenants et le grand public.

Connaissance du regard porté sur la maladie

La maladie d'Alzheimer n'est pas encore bien connue du grand public. Le but de cette mesure va être de sensibiliser le grand public afin qu'il évite de porter un jugement sur les malades et leur proche.

- b. Promouvoir une réflexion et une démarche éthique

Création d'un espace de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer

La création de cet espace de réflexion se fera au sein d'un Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ou au sein d'un espace éthique régional existant. Le but de cet espace est de dynamiser la réflexion, d'approfondir les questions spécifiques à la MA, d'avoir accès à de la documentation pour les équipes qui le demande, de faire une synthèse de toutes les réflexions et de la diffuser.

Lancement d'une réflexion sur le statut juridique de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer en établissement

Au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, une dépendance se crée et les différents intervenants peuvent être amenés à restreindre les libertés de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. Or cette privation de liberté doit être encadrée juridiquement, ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle.

Par cette mesure, chaque malade peut rédiger un mandat de protection futur, ce qui permet de confier à la personne de son choix, le soin de s'occuper de lui et de ses affaires le jour où il ne sera plus apte à le faire seul.

Organisation régulière de rencontres autour de la thématique de l'autonomie de la personne souffrant d'une maladie d'Alzheimer

Il y a ici deux mesures, la première porte sur l'utilisation d'un bracelet GPS pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Et la deuxième porte sur la représentation de la personne (personne de confiance, famille, tuteur, aidant).

Un groupe de travail est chargé d'organiser des rencontres afin de discuter de ces mesures en réunissant des experts, professionnels, représentants d'associations, le grand public.

Information des malades et leurs proches sur les protocoles thérapeutiques en cours en France

Afin que les patients et leur famille souhaitant participer à des essais cliniques aient accès aux informations, un dossier sur le site de l'ONRA (Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer) sera créé et présentera les recherches actuelles en France, ainsi que les conditions pour y participer.

c. Faire de la maladie d'Alzheimer une priorité européenne

Inscription de la lutte contre la maladie d'Alzheimer comme priorité de l'Union Européenne lors de la présidence française

Le but est d'améliorer la coopération au plan européen pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

Valorisation et promotion de la recherche au plan européen

La présidence française doit être l'occasion de valoriser et promouvoir les actions de recherche sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées.

Tenue d'une conférence européenne

Cette conférence européenne permet de concrétiser le partage d'expériences comme l'amélioration du diagnostic, la PEC médico-sociale, l'intégration des soins et services, les stratégies médicamenteuses, la qualité de vie des aidants et des malades.

Le Plan Alzheimer 2008-2012, regroupait 44 mesures spécifiques, dont 15 dédiées à la recherche. Ce Plan s'est accompagné d'un investissement public massif de 1,6 milliard d'euros sur 5 ans, réparti en 3, avec **1,2 milliard €** pour le volet social, **200 millions €** pour le volet médical et **200 millions €** pour le volet recherche.

d. Rapport d'évaluation du plan Alzheimer¹⁰²

Le rapport d'évaluation du plan Alzheimer 2008-2012, réalisé par les professeurs Joël Ankri et Christine Van Broeckhoven, met en évidence des avancées importantes en matière scientifique, dans le diagnostic, la prise en charge des malades et l'accompagnement des familles.

2. Plan 2015-2019¹⁰³

Après le Plan Alzheimer 2008-2012, deux années blanches (2013-2014), deux années pendant lesquelles la maladie, elle, n'est pas resté en suspens, deux années pendant lesquelles elle a continué sa progression, inexorablement.

Le Nouveau Plan 2015-2019 ressemble à une simple extension du Plan Alzheimer 2008-2012, aux personnes atteintes par d'autres pathologies neuro-dégénératives, telles que la maladie de Parkinson, la Sclérose en plaque, la maladie de Huntington, **qu'un plan de nouvelles actions concrètes en faveur des personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer.**

Lancé le **18 novembre 2014**, par Madame Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Madame Geneviève Fioraso, Secrétaire d'Etat chargée de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et Madame Laurence Rossignol, Secrétaire d'Etat chargée de la Famille, des Personnes âgées et de l'Autonomie.

Le Plan 2015-2019 possède 96 mesures pour 470 millions d'euros de budget.

Le plan national Maladies Neuro-Dégénératives 2015-2019 comprend 3 grandes priorités :

- Améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades

Mise en place d'une coordination renforcée entre le médecin traitant et le neurologue

Mise en place de 100 nouveaux dispositifs MAIA

Développement de l'éducation thérapeutique pour les patients et leurs aidants

- Assurer la qualité de vie des malades et de leurs aidants

Priorité accordée au maintien à l'emploi ou à la réinsertion professionnelle pour les jeunes malades

Mise en place d'applications smartphone afin d'améliorer l'autonomie des patients

Augmenter l'accompagnement à domicile avec 74 nouvelles équipes spécialisées Alzheimer (ESA)

Renforcer le soutien aux aidants avec 65 nouvelles plateformes d'accompagnement et de répit

- Développer et coordonner la recherche

Renforcer les outils de connaissances afin d'agir efficacement sur les maladies neuro-dégénératives

La présidence du comité de suivi du plan maladies neuro-dégénératives a été confiée au Professeur Michel Clanet, spécialiste mondialement reconnu de la Sclérose en plaques, la vice-présidence au Professeur Joël Ankri, gériatre et spécialiste de santé publique, et l'axe Recherche, au Professeur Etienne Hirsch, spécialiste de la maladie de Parkinson.

IV. Prévention⁴²

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) présente des recommandations afin qu'une stratégie de prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA) puisse être mise en œuvre en France.

Le HCSP recommande 4 axes d'actions pour la prévention¹⁰⁴

Sensibiliser la communauté et les professionnels de la santé aux MAMA et aux possibilités de prévention,

Promouvoir des actions de prévention des MAMA à des moments cibles et pour des publics cibles,

Intégrer la démence dans la Stratégie nationale de santé et le futur Plan national de santé publique,

Promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention de ces maladies.

L'absence de traitement rend prioritaire l'action de prévention de la maladie d'Alzheimer.

En effet, chacun d'entre nous a un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie à travers l'exécution :

- **d'activités intellectuelles** : sur le long terme, une activité cérébrale fréquente permet de garder en forme notre mémoire, en lisant, en jouant à des jeux tels que des mots croisés, le scrabble, le bridge, les échecs ... on estime que cette pratique régulière d'activités intellectuelles pourrait diminuer de moitié le risque de développer la maladie d'Alzheimer, que ces activités soient commencées à 20 ou à 70 ans
- **d'exercice physique** : régulier et adapté à la personne en fonction de son état de santé et de ses envies
- **d'un lien social** et d'échanges variés avec les autres
- la **consommation modérée de vin** : les flavonoïdes ont un rôle protecteur
- **d'un régime méditerranéen** : alimentation riche en antioxydants, en vitamines C et E, en favorisant des apports élevés en légumes, fruits, graisses insaturées comme l'huile d'olive, modérément élevés en poisson, moyens en produits laitiers, et faibles en viandes et volailles.
- **d'un bon sommeil¹⁰⁵** : le manque de sommeil, ainsi que l'apnée du sommeil peuvent provoquer des problèmes de concentration et de mémoire. Il est important d'avoir un bon sommeil, car c'est à ce moment précis que le

cerveau évacue ses déchets, notamment les protéines bêta-amyloïdes. Les experts en sommeil recommandent de dormir 7h par nuit minimum et de respecter le cycle veille/sommeil. De nombreux experts en sommeil conseillent la lecture avant le coucher pour apaiser l'esprit et préparer le corps au sommeil.

La prévention de la maladie passe aussi par une prise en charge des risques cardiovasculaires comme l'hypertension, et le diabète.

Tous ces facteurs ont des effets protecteurs sur le déclin des fonctions cognitives. La qualité de notre mode de vie apparaît fondamentale dans le risque de développer une démence.

A. Avoir une activité mentale soutenue par des exercices intellectuellement stimulants

Plus le cerveau est sollicité, plus les synapses se forment et relient entre elles les cellules nerveuses.

La réserve cognitive est la capacité à utiliser des réseaux de neurones alternatifs, ou des réseaux plus performants en cas de lésion. Elle permet de protéger du déclin cognitif, et peut même se créer par la pratique régulière d'activités cérébrales.

Cette réserve cognitive peut être stimulée par :

- Des jeux de cartes
- Des jeux de plateau
- La lecture du journal
- L'apprentissage d'une langue étrangère
- La mémorisation des principales nouvelles de la journée
- La mémorisation de chansons ou de textes (chorale, théâtre)
- La pratique de jeux d'énigmes
- La pratique de la peinture, bricolage, broderie, musique
- La sollicitation de vos sens : ouïe, vue, odorat, toucher, goût
- Le voyage
- Un cours d'informatique

B. Pratiquer une activité physique adaptée et régulière

Si vous pratiquez une activité physique, continuez si elle vous convient. En revanche, si l'activité physique que vous pratiquez est trop intense, n'arrêtez pas le sport pour autant, trouvez une activité physique moins fatigante et adaptée à votre condition physique.

Les spécialistes préconisent 30 min 3 fois par semaine : marche à pieds, promenade, randonnée, cyclisme, natation, danse, gymnastique, montée d'escalier ...

Le fait de faire du sport permet aussi de rencontrer du monde, et donc d'entretenir des relations sociales qui sont bonnes pour la santé de votre mémoire.

C. Maintien des liens sociaux et amicaux

Lorsqu'on vieillit, malheureusement, on perd des êtres chers (conjoint, parents...), c'est alors que le cercle social diminue. Il faut renouveler son cercle de connaissances car le contact et les échanges sont primordiaux pour le cerveau. C'est alors que l'on peut rejoindre le premier point en s'inscrivant dans des activités aussi bien physiques qu'intellectuelles, afin de rencontrer de nouvelles personnes.

D. Avoir une alimentation saine

Le régime crétois ou méditerranéen comme décrit plus haut, est protecteur des maladies cardio-vasculaires.

Les fruits et les légumes sont riches en anti-oxydants actifs comme les vitamines C et E. On sait que si le fruit est cuit, trempé dans l'eau, desséché ou non consommé rapidement après sa cueillette, la teneur en vitamines diminue fortement.

On sait que les agrumes (orange, pamplemousse...) sont riches en vitamines C, tout comme les choux (vert, rouge ou blanc). L'huile de tournesol, l'huile d'olive et l'huile de germe de blé sont riches en vitamines E.

Le curcuma a une action antioxydante surtout s'il est mélangé à de l'huile d'olive et du poivre noir.

L'anthocyane, un antioxydant présent dans la myrtille ou le cassis renforce le cerveau. On le retrouve aussi dans le raisin noir, l'aubergine, la prune, les fruits rouges etc...

Le thé contient des substances antioxydantes qui protègent les cellules contre les radicaux libres.

Un verre de vin rouge par jour est bénéfique pour le cerveau, c'est d'ailleurs le seul alcool ayant cette action préventive.

Boire au moins 1,5L d'eau par jour.

E. Eviter les facteurs de risque

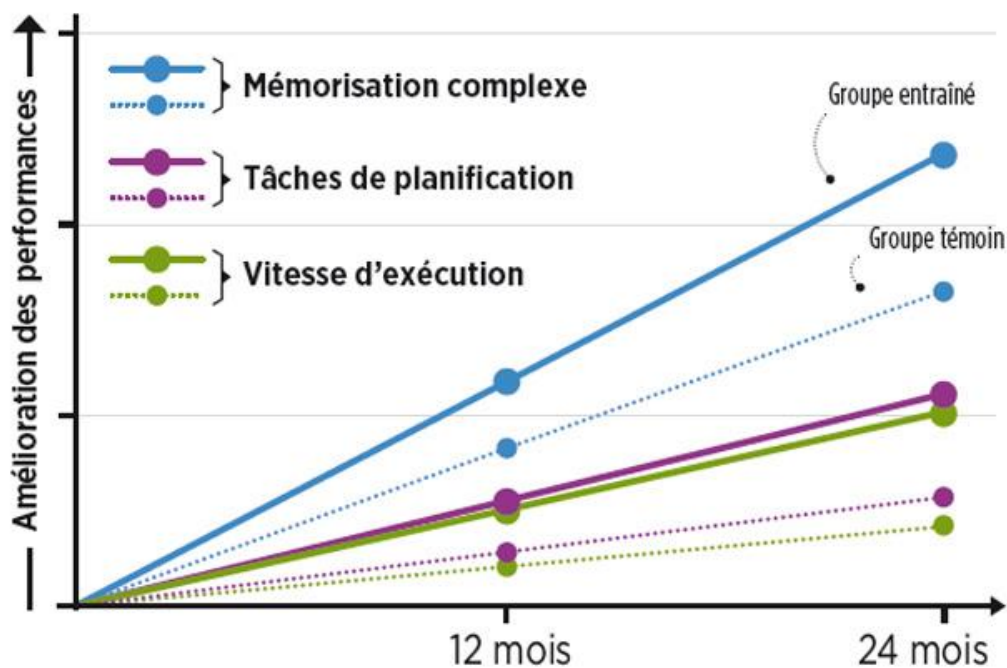
Les maladies cardio-vasculaires, ainsi que la maladie d'Alzheimer détruisent les fonctions cognitives. Si une personne est sujette aux maladies cardio-vasculaires, elle est plus à même de faire un AVC. Cet AVC engendre un risque accru de développer une démence. Il est donc important de surveiller sa tension, son cholestérol, son

diabète, son poids et d'éviter le tabac. Si ces facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont évincés, chacun peut éviter de faire un AVC et donc par la suite une démence.

En résumé, il faut adopter une alimentation saine, avoir des loisirs et activités, être curieux et ouverts aux rencontres, rester actifs le plus possible.

Une étude finlandaise (FINGER)¹⁰⁶ a permis de suivre 1260 personnes âgées de 60 à 77 ans durant 2 années. 629 personnes faisaient partie du groupe « contrôle » et 631 personnes du groupe « intervention ». Le groupe « contrôle » n'a eu aucune recommandation, contrairement au groupe « intervention » qui a suivi un mode de vie sain combinant une bonne nutrition, la pratique d'activités physiques hebdomadaires et la réalisation d'une stimulation cognitive en groupe ou individuellement.

L'efficacité prouvée de l'entraînement



Graphique montrant l'évolution de la cognition par l'entraînement multi-domaine¹⁰⁷

Cette étude¹⁰⁶ montre qu'après 2 ans, le groupe traité a une meilleure cognition que le groupe témoin, on a constaté une amélioration de la mémorisation, de la planification de tâches et de la vitesse d'exécution.

L'étude FINGER est la première étude à démontrer qu'une intervention multi-domaine peut maintenir ou améliorer le fonctionnement cognitif en réduisant le risque du déclin cognitif chez les personnes de 60 à 77 ans, saines, mais exposées au déclin cognitif naturel et au risque de développer une démence.

V. Nouvelles cibles thérapeutiques en recherches

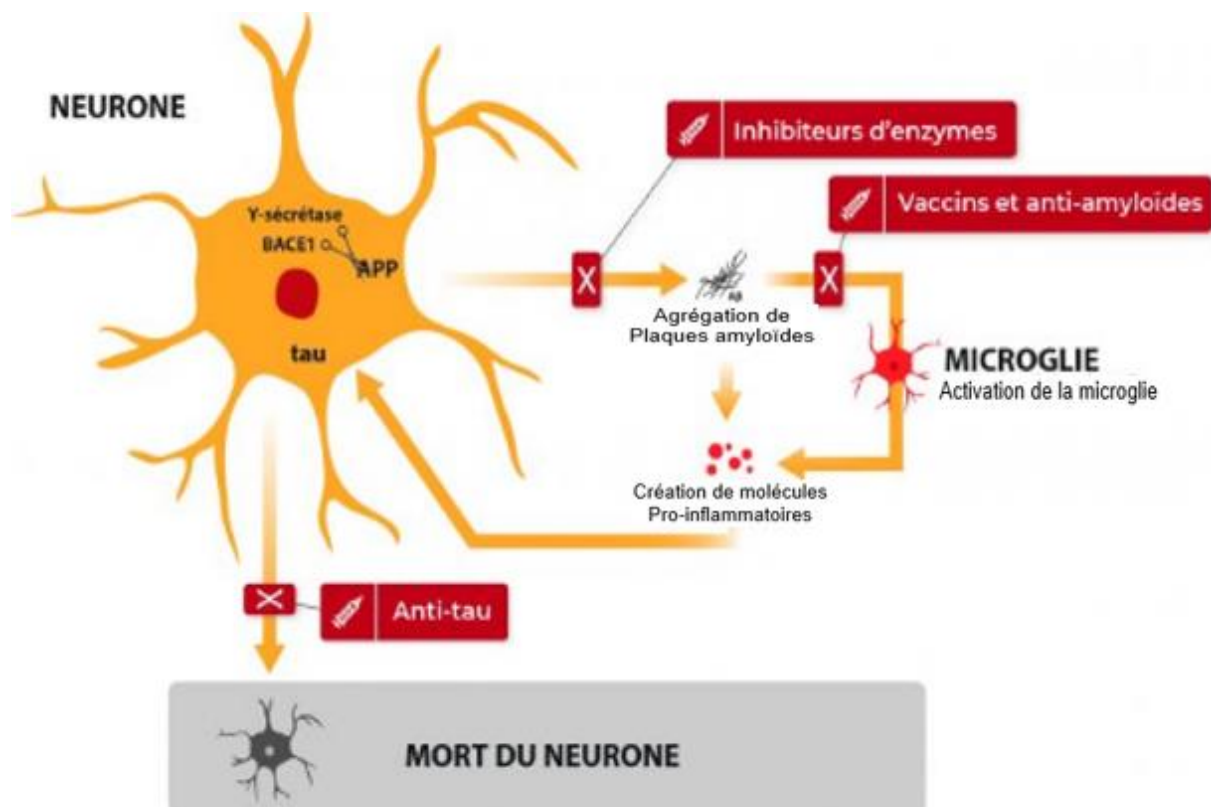
« Seule une compréhension des mécanismes impliqués, et de leurs dysfonctions, permettra d'identifier des pistes pharmacologiques visant à bloquer le développement de la pathologie ou, tout au moins, d'interférer dans sa progression »

Face à l'absence de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer, il reste beaucoup à faire en matière de recherche pour trouver de nouvelles molécules plus efficaces.

D'après les scientifiques, la mise en place d'un diagnostic précoce, ainsi qu'une thérapie débutant aux stades légers de la maladie d'Alzheimer pourraient prévenir et retarder l'apparition de celle-ci.

Plusieurs pistes de recherche¹⁰⁸ permettent d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Actuellement, des recherches sont faites sur les principales lésions retrouvées dans la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire la **protéine A β** , la **protéine tau** et la **dégénérescence neurofibrillaire**. On agirait ainsi sur la formation des lésions cérébrales afin de réussir à retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

L'inflammation pourrait aussi jouer un rôle dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer.



Les pistes majeures dans le développement des thérapeutiques et leurs modes d'action¹⁰⁹

A. Agir sur la pathologie liée à la protéine A β ¹¹⁰

La pathologie amyloïde est l'accumulation de peptides amyloïdes dans le cerveau des patients à l'extérieur des neurones. Ces peptides sont formés à partir du précurseur amyloïde. Des dépôts amyloïdes puis des plaques séniles se forment.

1. Diminuer sa production en agissant sur les enzymes qui la produisent : secrétases β et γ

Les enzymes impliquées dans la cascade amyloïde sont les β secrétases et les γ secrétases.

Le laboratoire Eli-Lilly a tenté de développer un inhibiteur de γ secrétases, mais les résultats se sont avérés négatifs avec de nombreux effets indésirables, notamment au niveau cutané (cancer de la peau). Ces inhibiteurs de γ secrétases inhibent une étape importante de la régulation cellulaire (NOTCH).

Les scientifiques ont donc essayé de développer d'autres inhibiteurs : les inhibiteurs de β secrétases qui ont une affinité moindre pour NOTCH, et sont donc mieux tolérés. On les appelle les inhibiteurs de BACE.

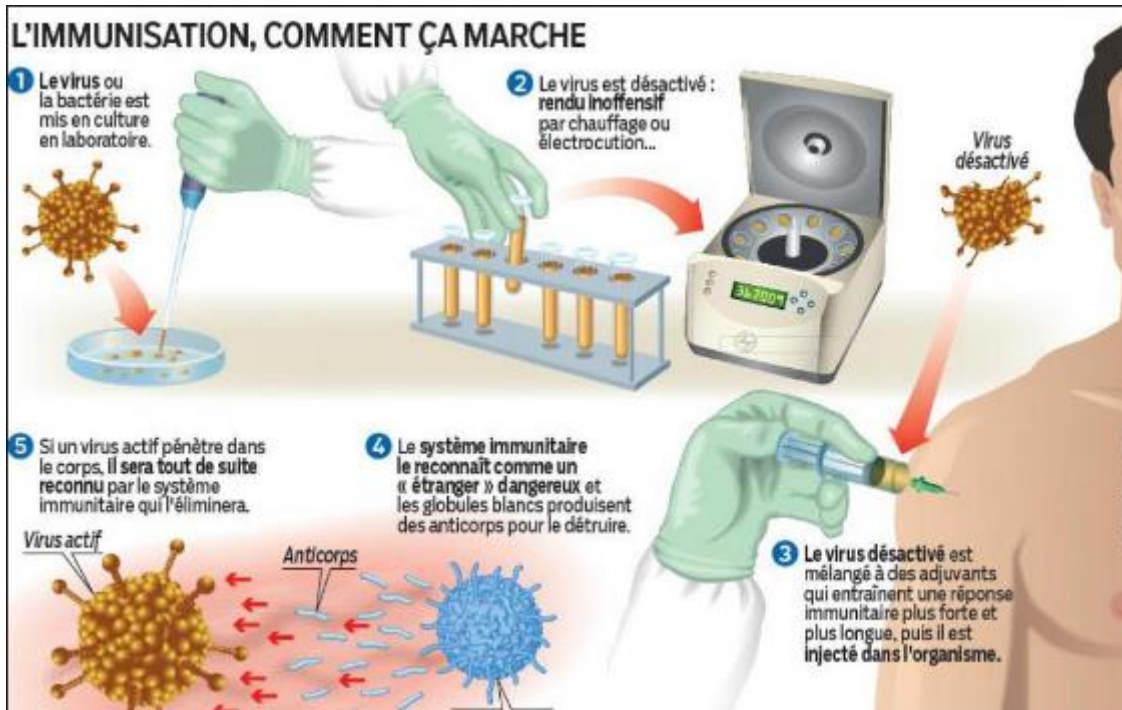
L'étude commence en 2013 avec les essais de phase 2 et 3 chez des patients ayant des troubles cognitifs légers à modérés. Le médicament testé est le Lanabecestat, un inhibiteur de BACE. Malheureusement, en juin 2018, le laboratoire annonce l'arrêt des essais sur cette molécule, faute d'efficacité.

2. Agir par l'immunothérapie active ou passive contre l'A β

Il existe deux types d'immunothérapie : l'immunothérapie active qui stimule le système immunitaire pour qu'il élimine la protéine anormale ; et l'immunothérapie passive qui consiste à administrer des anticorps afin d'activer la dégradation des agrégats d'amyloïde.

a. Immunothérapie active

C'est la stimulation du système immunitaire par l'injection d'un antigène à faible dose, afin qu'il élimine la protéine anormale.



Le principe de la vaccination¹¹¹

Il existe plusieurs immunothérapies en cours d'essai.

La première tentative a été réalisée en 2001 par le laboratoire Elan Pharmaceutical avec un vaccin actif anti-amyloïde, mais vite arrêtée car certains patients (6%) développaient une méningo-encéphalite.

Lors de l'examen post-mortem de certains patients, les chercheurs ont découvert une clairance des plaques amyloïdes, ce qui les encourage à continuer leurs recherches.

En 2007, les essais de phase III du laboratoire Neurochem pour le médicament Tramiprosate : Alzhemed* se sont révélés décevants car on avait une absence d'efficacité clinique.

Le laboratoire Pfizer lance l'étude Antizim afin d'évaluer la tolérance, ainsi que l'efficacité, sur le plan cognitif et fonctionnel, du vaccin anti-amyloïde β ACC-001. La première étape de la phase II s'est achevée avec un bon profil de tolérance. Les patients restent en suivi durant la phase dite « d'extension ».

Le laboratoire autrichien Affiris a développé un vaccin anti-amyloïde en étude de phase II en double aveugle. En septembre 2013, en France, une phase dite d'extension a eu lieu, durant laquelle tous les patients ont reçu un produit actif.

b. Immunothérapie passive

Cela consiste en l'injection d'un anticorps (Ac) humanisé qui va activer la dégradation d'agrégats amyloïdes.

Bapineuzumab

Les laboratoires Pfizer et Janssen Alzheimer Immunotherapy étaient en essais de phase III en 2012 avec le Bapineuzumab, mais les résultats se sont avérés négatifs. L'objectif de ralentir le déclin cognitif chez des patients porteurs ou non du gène ApoE4, n'a pas été atteint.

Solanezumab

Le laboratoire Eli-Lilly était en essais de phase III du Solanezumab. Malheureusement, l'efficacité clinique attendue n'a pas été démontrée malgré un ralentissement du déclin cognitif dans le groupe de patients au stade léger, traité par Solanezumab. Suite à ces résultats encourageants, une étude de phase 3 a débuté en France en octobre 2013 afin de confirmer l'efficacité du Solanezumab dans le ralentissement du déclin cognitif chez les patients au stade léger de la maladie.

Les recherches se sont stoppées en novembre 2016.

Malgré des résultats en partie négatifs, les essais cliniques du Bapineuzumab et du Solanezumab ont permis de faire avancer la recherche et la compréhension de la maladie.

Gantenerumab

Pour certains chercheurs, il est évident de poursuivre les recherches avec l'immunothérapie. Le grand espoir aujourd'hui est l'étude suivante¹¹², les chercheurs peuvent déjà dire que les analyses intermédiaires de sécurité de cette molécule sont très positives.

Le laboratoire Roche a lancé l'étude Scarlet-Road¹¹³ avec le Gantenerumab, un anticorps monoclonal anti- A β humain. Il se lie avec une grande affinité aux agrégats d'A β . Cette étude comprend 799 patients âgés de 50 à 85-90 ans et présentant un score MMSE supérieur ou égal à 22. Ils reçoivent le placebo ou le Gantenerumab en sous-cutané une fois par mois durant 2 ans.

Cet anticorps a bien été toléré chez les patients Alzheimer présentant de légers troubles cognitifs, et est associé à une réduction dose dépendante de la protéine β amyloïde au niveau cérébral, ainsi que de la protéine tau dans le LCR.

Une étude d'extension de l'étude principale Scarlet-Road est prévue afin de continuer le suivi des patients pendant environ 2 ans. Ceci permettra d'avoir des informations supplémentaires sur la tolérance et l'efficacité du Gantenerumab.

Cette étude devrait s'achever en mai 2023.

Aducanumab

Un autre anticorps est en cours de traitement. Depuis octobre 2017, Biogen collabore avec Eisai pour faire progresser les études cliniques sur l'Aducanumab.

L'Aducanumab, un anticorps monoclonal, pourrait ralentir la neurodégénérescence, donc ralentir la progression de la maladie, en se liant sélectivement aux formes toxiques de l'amyloïde, réduisant ainsi les plaques amyloïdes.

Deux autres essais sont menés par Biogen chez des patients au stade précoce de la MA, ces essais sont nommés ENGAGE¹¹⁴ et EMERGE¹¹⁵.

Ces deux essais visent à évaluer l'efficacité de l'Aducanumab en l'administrant une fois par mois à faible dose en intraveineux durant 78 semaines. Ces essais devraient s'achever en 2022.

Conclusion¹¹⁶

Néanmoins, le rôle du bêta-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer reste controversé, car des plaques amyloïdes peuvent se retrouver en grande quantité dans le cerveau de personnes âgées saines. Il existe une corrélation claire entre bêta-amyloïde et la maladie, mais la corrélation n'est pas causalité. L'enjeu consiste donc à identifier les mécanismes initiaux de la maladie, à ce jour inconnus.

B. Agir sur la pathologie liée à la protéine tau

La pathologie tau est l'accumulation de la protéine tau dans les neurones, ce qui constitue les dégénérescences neurofibrillaires. Il a été démontré que la protéine tau hyperphosphorylée s'agrège.

Il existe plusieurs pistes d'action pour agir sur la pathologie liée à la protéine tau.

1. Inhiber son agrégation grâce à des protéines neuroprotectrices

La protéine Tau est présente dans les dégénérescences neurofibrillaires. L'objectif ici est de bloquer sa phosphorylation, autre phénomène associé à la maladie d'Alzheimer.

Protéine FKBP52

FKBP52 : BP pour Binding Protéine, FK est une appellation japonaise appartenant à la série des drogues immunosuppressives.

L'étude du Pr Etienne-Emile Baulieu¹¹⁷ montre une interaction entre la protéine tau et la protéine FKBP52. Lorsque ces deux protéines interagissent, on a un effet anti-Tau, car FKBP52 empêche la phosphorylation de la protéine tau, donc son effet

pathologique. Ceci implique une action protectrice de FKBP52, et les scientifiques considèrent donc que son insuffisance est pathologique.

Pour vérifier cela, le Pr Baulieu a demandé au directeur de la banque de cerveaux de l'hôpital de la Salpêtrière une comparaison des cerveaux de personnes décédées de la maladie d'Alzheimer avec des cerveaux de personnes du même âge décédées pour d'autres raisons. Il a alors eu la confirmation que les cerveaux de personnes décédées de la maladie d'Alzheimer avaient une concentration cérébrale plus faible en protéine FKBP52.

Afin de confirmer l'effet de la protéine FKBP52 sur la protéine Tau pathogène, l'équipe du Pr Baulieu et des confrères ont étudié les altérations du développement cérébral sur un poisson-zèbre en utilisant la protéine Tau humaine pathologique. Ceci a permis de découvrir l'existence de la protéine FKBP52 chez le poisson-zèbre, et ainsi d'étudier son effet de protection chez l'animal transgénique. La protéine FKBP52 élimine l'activité toxique des formes anormales de la protéine tau dans les neurones en empêchant son hyperphosphorylation. Elle serait donc un moyen de réguler la protéine tau et d'empêcher la tauopathie.

La protéine FKBP52 est présente de façon naturelle chez l'homme, mais si on regarde son taux chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, on remarque qu'il est anormalement bas. Son dosage pourrait alors servir d'indicateur pour des tests de dépistage, et si la protéine FKBP52 est en faible quantité, les scientifiques pourraient augmenter son taux dans le sang des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils pourraient aussi rechercher des médicaments capables de la stimuler.

A ce jour, les recherches sont en cours.

2. Agir par l'immunothérapie active ou passive contre la protéine Tau

a. Immunothérapie active (AADvac1)

Essais de phase I¹¹⁸

Des chercheurs suédois, autrichiens et slovaques ont développé un vaccin actif (AADvac1) pour stimuler la production d'anticorps dirigés contre la protéine tau pathologique. Entre le 9 juin 2013 et le 26 mars 2015, les essais de phase I ont commencé sur 30 patients âgés de 50 à 85 ans et atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces essais se sont déroulés en Autriche, pendant 12 semaines, en double aveugle (vaccin vs placebo).

Une fois par mois durant 3 mois, une dose du vaccin ou du placebo a été injectée en sous-cutané aux patients de l'étude. Sur les 30 patients, 24 ont reçu le vaccin et 6 le placebo. Au total, 29 ont développé une réponse immunitaire contre les IgG.

Le vaccin a une innocuité favorable, aucun effet secondaire grave n'est directement lié au vaccin.

Essais de phase II

L'étude ADAMANT¹¹⁹ menée par AXON Neuroscience est le nom donné aux essais cliniques de phase II. Elle se déroule dans plusieurs pays d'Europe, sur 24 mois, en double aveugle.

Son premier objectif est de confirmer les résultats des essais de phase I, c'est-à-dire évaluer l'innocuité et l'immunogénicité sur une plus large population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (environ 185 patients).

Son deuxième objectif est d'évaluer l'efficacité du vaccin AADvac1 afin de voir s'il ralentit ou stoppe le déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Le vaccin AADvac1 permet de stimuler la production d'anticorps dirigés contre la protéine tau pathologique car c'est l'une des causes principales de la maladie d'Alzheimer. Ces anticorps devraient donc empêcher la protéine tau d'avoir des interactions pathologiques et ainsi faciliter son élimination et ralentir, voir stopper, la progression de la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs estiment qu'une importante production d'anticorps pourrait empêcher le développement des agrégats à l'origine des problèmes neurologiques liés à la maladie d'Alzheimer.

b. Immunothérapie passive (AADvac2)¹²⁰

Le vaccin passif AADvac2 d'AXON Neuroscience est un anticorps monoclonal humanisé qui a été créé comme une véritable empreinte structurelle d'une forme malade de la protéine tau isolée à partir de la maladie d'Alzheimer. L'anticorps a reconnu la zone cible sur la protéine tau, qui joue un rôle important dans la communication pathologique entre les protéines tau dans le cerveau souffrant de la maladie d'Alzheimer.

L'anticorps est en mesure d'inhiber la formation des enchevêtrements neurofibrillaires, qui caractérisent la maladie d'Alzheimer, et élimine la phosphorylation pathologique de la protéine tau.

C. Agir sur la neurodégénérescence

La neurodégénérescence est un processus progressif affectant le cerveau, ou plus globalement, le système nerveux. Ceci entraîne des dommages neuronaux irréversibles qui touchent les connexions entre les neurones ce qui entraîne leur mort.

Il existe plusieurs pistes d'action pour agir sur la pathologie liée à la neurodégénérescence. Les chercheurs ont la possibilité d'agir sur les facteurs neuroprotecteurs (antioxydants, anti-inflammatoires ...) et les facteurs de croissance.

1. Utiliser différents facteurs neuroprotecteurs comme les antioxydants, anti-inflammatoires, anti- cholestérolémiants, anti-hypertenseurs

a. Antioxydants¹²¹

Un antioxydant est une substance qui aide à lutter contre la détérioration de cellules. Cette détérioration est causée par les radicaux libres, qui sont donc neutralisés par les antioxydants afin de retarder le vieillissement.

La vitamine E et le Sélénium aideraient à prévenir la maladie d'Alzheimer grâce à leur action contre le stress oxydatif qui favoriserait l'apparition de troubles dégénératifs.

Une étude (JAMA, 20 mars 2017) a été menée dans une université du Kentucky afin de savoir si le fait de consommer des antioxydants protège de la maladie d'Alzheimer. Le résultat de cette étude sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer ne s'est pas avéré statistiquement plus faible avec la prise d'antioxydants.

b. Anti-inflammatoires

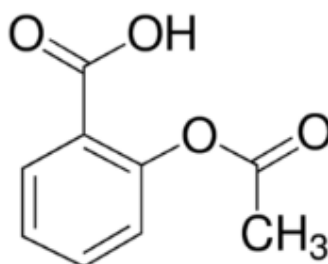
Les chercheurs supposent que l'inflammation joue un rôle important dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Le fait de prendre des anti-inflammatoires quotidiennement aurait un effet bénéfique contre la maladie d'Alzheimer en permettant d'empêcher l'inflammation des neurones.

Trois anti-inflammatoires (aspirine, ibuprofène et acide méfénamique) ont été testés.

Aspirine

L'aspirine pourrait empêcher l'accumulation des plaques amyloïdes entre les neurones. De récentes expériences¹²² faites sur des rongeurs ont révélé que l'aspirine améliore la capacité des lysosomes à éliminer la plaque amyloïde, ou à l'empêcher de se former. Les chercheurs pensent que l'aspirine pourrait avoir les mêmes effets sur l'homme.

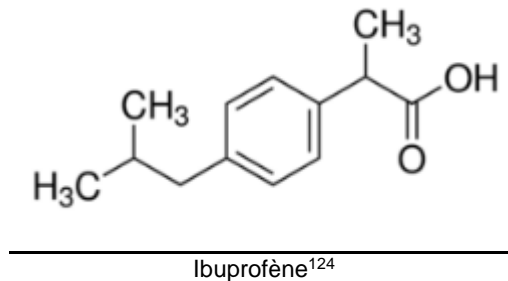
Une méta-analyse¹²³ suggère que l'utilisation régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), y compris l'aspirine, est associée à environ 20% en moins de risque de développer la maladie d'Alzheimer.



Aspirine¹²⁴

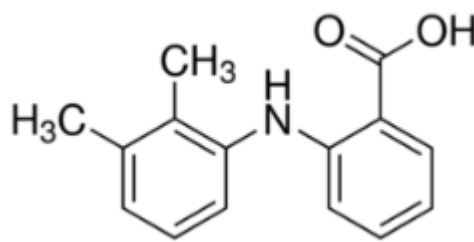
Ibuprofène

Le neuroscientifique McGeer Patrick et son équipe de chercheurs canadiens ont mis en évidence que la prise d'Ibuprofène en traitement préventif contre la maladie d'Alzheimer serait efficace s'il est pris suffisamment tôt.¹²⁵



Acide méfénamique

Une étude¹²⁶ menée par le Dr David Brough montre que l'acide méfénamique, un simple anti-inflammatoire non stéroïdien peut cibler une voie anti-inflammatoire importante appelée NLRP3 inflammasome, qui endommage les cellules du cerveau.



Acide méfénamique¹²⁷

c. Anti-cholestérolémiants et anti-hypertenseurs

L'hypertension artérielle est un facteur de risque des maladies cérébro-vasculaires, tout comme un taux de cholestérol élevé. Il est donc important de surveiller leur évolution et de traiter si besoin par des anti-hypertenseurs et anti-hypercholestérolémiants.

2. Utiliser des facteurs neurotrophiques (ou facteurs de croissance) afin de stimuler la croissance neuronale

Les facteurs neurotrophiques sont des protéines très importantes pour le cerveau. Elles sont sécrétées par les neurones eux-mêmes, leur territoire d'innervation, ou par des cellules extraneuronales. Les facteurs neurotrophiques sont des facteurs de croissance actifs sur les neurones ou les cellules gliales dont ils règlent la croissance, la prolifération et la différenciation. Ces protéines sont donc essentielles au

développement du système nerveux dans son ensemble, ainsi qu'au maintien des fonctions cérébrales.

Le premier facteur neurotrophique a été mis en évidence dans les années 1950 et a valu à Rita Levi-Montalcini et Stanley Cohen le prix Nobel pour la découverte du NGF (Nerve Growth Factor). Ces chercheurs ont montré que le NGF améliorait la survie de certaines populations neuronales et permettait l'expansion de neurites et leurs connexions avec leurs cibles.¹²⁸

D. Etudier le rôle du système immunitaire¹²⁹

La protéine tau est essentielle pour le fonctionnement des neurones, mais lorsque celle-ci s'accumule, les neurones dysfonctionnent et finissent par mourir.

A l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), les chercheurs s'intéressent à l'activation du système immunitaire dans un modèle murin de tauopathie reproduisant les dégénérescences observées dans la maladie d'Alzheimer.¹³⁰

Les cellules microgliales sont les principales cellules immunitaires du cerveau. Elles produisent des chimiokines au cours de la maladie d'Alzheimer, ce qui provoque une inflammation. Les chimiokines attirent les cellules responsables de la défense de l'organisme vers un site précis, en l'occurrence ici, le cerveau.

Les cellules attirées par ces chimiokines sont des lymphocytes T CD8 positifs. On remarque que cette infiltration de lymphocytes T se retrouve chez les personnes atteintes d'une tauopathie génétique, notamment au niveau de l'hippocampe.

Afin de prouver le rôle néfaste de l'infiltrat de lymphocytes T dans la maladie d'Alzheimer, les chercheurs ont expérimenté l'élimination de ces derniers à l'aide d'anticorps dirigés contre les lymphocytes T qui ont ainsi pu être éliminés. Cette expérience a été réalisée sur des souris, et une fois les lymphocytes T éliminés, on remarque une amélioration de la mémoire des souris atteintes. Ceci permet donc de mettre en évidence l'effet délétère de ces cellules sur la cognition.

Inflammation

Une étude¹³¹ de Cécile Delarasse estime que l'inflammation survenant dans la maladie d'Alzheimer pourrait être diminuée à l'aide du système immunitaire.

Dans la maladie d'Alzheimer, des plaques amyloïdes s'accumulent anormalement dans le cerveau, ce qui entraîne une mort neuronale, puis une démence. Le système immunitaire joue un rôle clef dans cette maladie, notamment en éliminant ces plaques.

La maladie d'Alzheimer survient plus fréquemment chez des personnes âgées qui ont donc un système immunitaire pouvant s'avérer moins efficace. Cécile Delarasse et son équipe ont comparé l'effet de la pathologie et celui de l'âge sur l'activation du système immunitaire pour mettre en évidence une production plus importante de molécules pro-inflammatoires lorsque le patient est atteint de la maladie d'Alzheimer.

C'est cette inflammation trop importante qui aurait un effet néfaste et entraînerait la destruction des neurones.

Le rôle principal du système immunitaire est de se débarrasser des débris et des éléments étrangers grâce à la phagocytose, pour éviter leur accumulation dans le cerveau. Or dans la maladie d'Alzheimer, à un certain stade, le système immunitaire n'arrive plus à phagocyter les plaques amyloïdes qui s'accumulent, ce qui entraîne la mort des neurones. En revanche, au début, le système immunitaire est bénéfique.

Mais pourquoi certaines personnes développent la maladie contrairement à d'autres qui réussissent à gérer l'accumulation de plaques amyloïdes grâce à une réponse adaptée ? Le système immunitaire est peut-être un frein à l'élimination des plaques par le cerveau. Comment peut-on favoriser une réponse adaptée ?

Afin de répondre à ces questions, Cécile Delarasse et son équipe ont comparé l'effet du vieillissement, ainsi que l'effet de la pathologie sur l'activation du SI dans un modèle murin.

Dans le cerveau, le système immunitaire est composé de cellules microgliales résidant dans le cerveau, et de macrophages présents en périphérie.

Les chercheurs ont réussi à démontrer que chez des souris normales, les macrophages présentaient une activation de base contrairement aux cellules microgliales. Alors que chez les souris âgées, on remarque un grand nombre de macrophages activés, et une expression plus importante de protéines impliquées dans la phagocytose. Ceci pourrait être expliqué par le vieillissement, avec une accumulation de plus de débris qu'il faut donc éliminer.

Ce phénomène observé chez les souris âgées est amplifié par la maladie, avec une libération beaucoup plus importante de molécules pro-inflammatoires. On en observe deux en particulier : CD14 et CD36 qui jouent un rôle dans la phagocytose et dans la libération de molécules pro-inflammatoires en fonction de leur niveau d'activation.

L'activation du SI est donc bien bénéfique au début, avec une phagocytose permettant de détruire les plaques nocives, mais une inflammation trop importante aurait un effet néfaste et entraînerait la destruction des neurones.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques, il faudrait par exemple activer la phagocytose afin de détruire les plaques amyloïdes, tout en diminuant la libération de molécules inflammatoires, délétères pour les neurones.

Conclusion

La maladie d'Alzheimer est en constante évolution et avec le vieillissement de la population, elle touche de plus en plus de personnes dans le monde.

Cette maladie neurodégénérative s'exprime par l'apparition de lésions neuropathologiques, soit l'accumulation de plaques amyloïdes en extracellulaire et la dégradation de protéines tau, deux éléments pouvant être détectés au préalable lors du dépistage de la maladie.

Au fur et à mesure de son évolution, le patient subit l'arrivée de nouveaux symptômes, et perd ainsi progressivement son autonomie ce qui nécessite une prise en charge permanente. Cette prise en charge peut être assurée par des professionnels de santé (médecin, neurologue, pharmacien) ou par des proches qui deviennent alors des aidants. Quant au gouvernement, il a mis en place des plans Alzheimer afin d'améliorer la prise en charge des patients dans des structures adaptées avec du personnel formé.

Les traitements proposés, à savoir les anticholinestérasiques (Donépézil, Rivastigmine, Galantamine) et les antagonistes des récepteurs NMDA (Mémantine) ont été déremboursés en 2018 par faible efficacité thérapeutique. Les recherches actuelles tendent à comprendre la physiopathologie du développement de la maladie d'Alzheimer, mais restent pour le moment floues.

Malgré les nombreuses avancées et découvertes sur le sujet, la maladie d'Alzheimer demeure un fléau pour la personne atteinte et son entourage.

Bibliographie

1. Aloïs ALZHEIMER (1864-1915). *Portraits de médecins* Disponible sur: <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/alzheimer.html>. (Consulté le: 21 mars 2019)
2. Historique de la maladie d'Alzheimer. *Fondation Vaincre Alzheimer* Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/historique-maladie-alzheimer/>. (Consulté le: 21 mars 2019)
3. World Alzheimer Report. *The state of the art of dementia research*. (2018).
4. Wortmann M, E. I. *Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des autres formes de démence*. (2013).
5. Alzheimer : une maladie neurodégénérative complexe. *Inserm* (2019). Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>. (Consulté le: 1^{er} avril 2019)
6. Maladie d'Alzheimer : les chiffres de la pathologie. *Fondation Recherche Médicale* Disponible sur: <https://www.frn.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres>. (Consulté le: 4 avril 2019)
7. Société Alzheimer. *Facteurs de risque*. (2018).
8. High blood pressure and dementia. *Alzheimer's Society* Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/high-blood-pressure>. (Consulté le: 24 mars 2019)
9. Prince, M. *et al.* *World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction AN ANALYSIS OF PROTECTIVE AND MODIFIABLE FACTORS SUPPORTED BY Dr Maëlen Guerchet Dr Matthew Prina*. (2014).
10. Corrada, M. M. *et al.* Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old : The 90+ Study. *Alzheimers. Dement.* 2017 : **13**, 103-110.
11. Cholesterol and dementia. *Alzheimer's Society* Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/cholesterol-and-dementia>. (Consulté le: 24 mars 2019)
12. Smoking and dementia. *Alzheimer's Society* Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/smoking-and-dementia>. (Consulté le: 24 mars 2019)
13. Understanding risk factors for dementia. *Alzheimer's Society* Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/research/risk-factors-and-treatments-we-discuss-evidence/understanding-risk-factors-dementia>. (Consulté le: 24 mars 2019)
14. Alcohol and dementia. *Alzheimer's Society* Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and->

- prevention/alcohol. (Consulté le: 24 mars 2019)
15. Yuan, S. H. & Wang, S. G. Alzheimer's Dementia due to Suspected CTE from Subconcussive Head Impact. *Case Rep. Neurol. Med.* 2018 : 10.1155/7890269
 16. Kostev, K., Hadji, P. & Jacob, L. Impact of Osteoporosis on the Risk of Dementia in Almost 60,000 Patients Followed in General Practices in Germany. *J. Alzheimer's Dis.* 2018 : **65**, 401-407.
 17. Mémoire | Une affaire de plasticité synaptique. *Inserm - La science pour la santé* (2019). Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>. (Consulté le: 25 juillet 2018)
 18. Mediterranean diet and dementia. *Alzheimer's Society* (2019). Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/mediterranean-diet-and-dementia>. (Consulté le: 25 mars 2019)
 19. Morris Martha Clare. Caffeine Intake and Dementia Risk—A Health Benefit From One of Life's Simple Pleasures? *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016 : **71**, 1595-1595.
 20. Caffeine and dementia. *Alzheimer's Society* (2019). Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/caffeine-and-dementia>. (Consulté le: 25 juillet 2018)
 21. Physical exercise and dementia. *Alzheimer's Society* (2019). Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/physical-exercise>. (Consulté le: 25 juillet 2018)
 22. Minn, Y.-K. *et al.* Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer's Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *J. Alzheimer's Dis.* 2018 : **66**, 249-261.
 23. Facteurs de risque. *Société Alzheimer du Canada* (2019). Disponible sur: <https://alzheimer.ca/fr/Home/About-dementia/Alzheimer-s-disease/Risk-factors>. (Consulté le: 25 mars 2019)
 24. Lowe V, Lesnick T, Tosakulwong N, Bailey K, Fields J, Shuster L, Zuk S, Senjem M, Mielke M, Clifford J, Rocca W, Miller V, G. C. Estrogen Patch in Newly Postmenopausal Women May Reduce Alzheimer's Risk. *J. Alzheimer's Dis.* (2016).
 25. Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer ? *Alzheimer's Association* (2019). Disponible sur: <https://www.alz.org/fr/quest-ce-que-la-maladie-d-alzheimer.asp>. (Consulté le: 4 mai 2017)
 26. Visite du cerveau. *Alzheimer's Association* (2019). Disponible sur: <https://www.alz.org/fr/visite-du-cerveau.asp>. (Consulté le: 1^{er} avril 2019)
 27. 3 nouvelles avancées sur les ataxies spinocerebelleuses. *Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière* (2014). Disponible sur: <https://icm-institute.org/fr/actualite/3-nouvelles-avancees-sur-les-ataxies-spinocerebelleuses/>. (Consulté le: 1^{er} avril 2019)

28. Mandal A. Quel est le système nerveux ? *News Medical Life Sciences* 5 (2018).
29. Robert Paris. Les neurosciences de l'imagerie cérébrale et de la simulation informatique neuronale et cérébrale. *Matière et Révolution* (2014). Disponible sur: <https://www.matierevolution.fr/spip.php?article3387>. (Consulté le: 1^{er} avril 2019)
30. 5 mesures préventives que vous devez faire pour arrêter la démence avant qu'elle commence !! Disponible sur: <https://protegetasante.net/5-mesures-preventives-que-vous-devez-faire-pour-arreter-la-demence-avant-quelle-commence/>. (Consulté le: 1^{er} avril 2019)
31. Bailly D. Le cerveau à tous les niveaux. Disponible sur: <http://lecerveau.mcgill.ca/flash/alz.html>. (Consulté le: 1^{er} avril 2019)
32. Les plaques amyloïdes. *Inserm* Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques>. (Consulté le: 2 avril 2019)
33. Les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire. *Le cerveau à tous les niveaux* Disponible sur: <http://lecerveau.mcgill.ca/flash/alz.html>. (Consulté le: 2 avril 2019)
34. Huang, Y.-W. A., Zhou, B., Nabet, A. M., Wernig, M. & Südhof, T. Differential Signaling Mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in Human Neurons Parallels Alzheimer's Disease Risk. *bioRxiv* 460899 (2018). doi:10.1101/460899
35. Apolipoprotéine E. *Neuromedia* (2019). Disponible sur: <http://www.neuromedia.ca/apolipoproteine-e/>. (Consulté le: 4 avril 2019)
36. Liu, C.-C., Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H. & Bu, G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2013 : **9**, 106-18.
37. Mohamed, N.-V. La sécrétion de la protéine tau : mécanisme de propagation de la pathologie de tau dans la maladie d'Alzheimer. *Papyrus* (2016).
38. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF). *Institut Français de Education* Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/mise-en-evidence-de-l2019implication-de-la-proteine-tau-hyperphosphorylee>. (Consulté le: 4 avril 2019)
39. Hamelin, L. *et al.* Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease. *Brain* 2016 : **139**, 1252-1264.
40. Michaud, J.-P. & Rivest, S. Anti-inflammatory Signaling in Microglia Exacerbates Alzheimer's Disease-Related Pathology. *Neuron* 2015 : **85**, 450-452.
41. Cheignon, C. *et al.* Oxidative stress and the amyloid beta peptide in

- Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018 : **14**, 450-464.
42. Checler F, M. K. *Prévenir la maladie d'Alzheimer : Est-ce possible ? Que peut-on faire ?* (2010).
 43. Kozlowski, H., Luczkowski, M., Remelli, M. & Valensin, D. Copper, zinc and iron in neurodegenerative diseases. *Coord. Chem. Rev.* 2012 : **256**, 2129-2141.
 44. Cherry K. Discovery and Functions of Acetylcholine. (2018). Disponible sur: <https://www.verywellmind.com/what-is-acetylcholine-2794810>. (Consulté le: 4 avril 2019)
 45. Les synapses. (2016). Disponible sur: https://zestedesavoir.com/tutoriels/835/les-neurosciences-de-zero/1344_les-cellules-du-cerveau-et-leurs-interactions/5323_les-synapses/. (Consulté le: 23 juin 2018)
 46. Les agents bio-chimiques. Disponible sur: <https://rireautjo.weebly.com/les-agents-bio-chimiques-du-rire.html>. (Consulté le: 4 avril 2019)
 47. Mandel P. Acétylcholine. *Encyclopædia Universalis* Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/acetylcholine/3-decomposition-par-les-cholinesterases/>. (Consulté le: 4 avril 2019)
 48. Delrieu J. Traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer Actualités et perspectives. (2017).
 49. Souccar T. Des molécules essentielles : les 6 super-neurotransmetteurs de votre cerveau. *Thierry Souccar Editions* Disponible sur: <https://www.thierrysouccar.com/bien-etre/info/les-6-super-neurotransmetteurs-de-votre-cerveau-388>. (Consulté le: 4 avril 2019)
 50. Le glutamate. Disponible sur: <http://mresch.free.fr/cru3.php>. (Consulté le: 4 avril 2019)
 51. La synapse glutamatergique. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-synapse-glutamatergique_fig1_41407629. (Consulté le: 4 avril 2019)
 52. Oliet, S. H. R. & Papouin, T. De l'importance de la localisation des récepteurs du glutamate NMDA. *Médecine Sci.* 2013 : **29**, 260-262.
 53. Amnésie. *Vulgaris Médical - encyclopédie médicale* (2019). Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/amnésie#>. (Consulté le: 25 mars 2019)
 54. Le Gall, D., Etcharry-Bouyx, F. & Osiurak, F. Les apraxies : synthèse et nouvelles perspectives. *Rev. Neuropsychol.* 2012 : **4**, 174.
 55. Aphasie. *Vulgaris Médical* (2019). Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/aphasie#>. (Consulté le: 26 juillet 2018)
 56. Agnosie. *Vulgaris Médical* (2019). Disponible sur: <https://www.vulgaris->

- medical.com/encyclopedie-medicale/agnosie. (Consulté le: 26 mars 2019)
57. Société Française de Gériatrie et Gérologie. *Les troubles psychologiques et comportementaux*.
 58. 10 symptômes de la maladie d'Alzheimer. *Alzheimer's Association* (2019). Disponible sur: <https://www.alz.org/fr/10-signes-et-symptomes-d-alzheimer.asp>. (Consulté le: 26 mars 2019)
 59. 7 stades de la maladie d'Alzheimer. *Alzheimer's Association* (2019). Disponible sur: <https://www.alz.org/fr/stades-de-la-maladie-d-alzheimer.asp>. (Consulté le: 26 mai 2018)
 60. Schraen, S. *Généralités sur la maladie d'Alzheimer : Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et Aβ1-42 dans le Liquide Céphalospinal : de nouveaux critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer*.
 61. Lehmann, S. *et al.* Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimer's Dement.* 2014 : **10**, S390-S394.e2.
 62. Lehericy S. *La neuroimagerie cérébrale : un outil pour étudier la neurodégénérescence*. (2014).
 63. Le Jeune F. Apport des traceurs de la plaque amyloïde et de la protéine tau dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des autres démences. *Neurol.* n°197 (2017).
 64. *Identification des troubles mnésiques et stratégie d'intervention chez les séniors de 70 ans et plus*. (2014).
 65. Gasnault J. *Quelques tests utiles pour le dépistage des troubles cognitifs*. (2011).
 66. Réseau Gérologique. *Test psychométrique des 4 IADL*. (2016).
 67. Réseau Neuro Psy. *Test de l'horloge*.
 68. *Comprendre la dépression*. Améli (2018).
 69. Améli. *Reconnaître les différents troubles de la mémoire et leurs causes*. (2019).
 70. Comprendre la Maladie d'Alzheimer. *Institut de la maladie d'Alzheimer* (2018). Disponible sur: http://www.imaalzheimer.com/html/mal_comport.htm. (Consulté le: 18 avril 2019)
 71. *LA MALADIE À CORPS DE LEWY*. (2019).
 72. Sellai, F. Les démences sous-corticales. *La Rev. Médecine Interne* 1996 : **17**, 419-424.
 73. Riolacci N, Vincent C, Sachs A, Ghadi V, Dupré-lévêque D, R. M. *Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée*. (2018).

74. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer. *EurekaSanté par VIDAL* (2018). Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer.html?pb=medicaments>. (Consulté le: 21 septembre 2018)
75. Meng, Y.-H., Wang, P.-P., Song, Y.-X. & Wang, J.-H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2019 : **17**, 1611-1624.
76. Matsunaga, S., Kishi, T. & Iwata, N. Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015 : **10**, e0123289.
77. Arrêt de prise en charge par l'Assurance maladie des médicaments dans la maladie d'Alzheimer. *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2018). Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/article/arret-de-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie-des-medicaments-dans-la>. (Consulté le: 1^{er} février 2019)
78. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). *HAS* (2013). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr. (Consulté le: 12 mars 2019)
79. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : la HAS révèle les résultats de sa réévaluation. *HAS* (2011). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1108356/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-la-has-revele-les-resultats-de-sa-reevaluation. (Consulté le: 9 février 2019)
80. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. *HAS* (2016). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale. (Consulté le: 9 février 2019)
81. Alzheimer : de nouvelles mesures pour renforcer la prise en charge non médicamenteuse des patients. *Améli* (2018). Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/actualites/alzheimer-de-nouvelles-mesures-pour-renforcer-la-prise-en-charge-non-medicamenteuse-des-patients>. (Consulté le: 12 février 2019)
82. Marescotti R, G. Y. L'humanité, une philosophie du soin et de la relation. *Génération care* Disponible sur: <https://generationcare.fr/humanite-dans-les-soins-yves-gineste-rosette-marescotti/>. (Consulté le: 12 octobre 2018)
83. Alzheimer : des poupées pour soulager les patients. *France 5* (2018). Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/maladies/cerveau-et-neurologie/maladie-d-alzheimer/alzheimer-des-poupees-pour-soulager-les-patients_24741.html. (Consulté le: 12 octobre 2018)
84. Ayaz, M. *et al.* Neuroprotective and Anti-Aging Potentials of Essential Oils from Aromatic and Medicinal Plants. *Front. Aging Neurosci.* 2017 : **9**, 168.
85. Millet F. Alzheimer, les étonnants pouvoirs des huiles essentielles. *Revue*

- Santé Corps Esprit n°4* (2016).
86. Moss, M. & Oliver, L. Plasma 1,8-cineole correlates with cognitive performance following exposure to rosemary essential oil aroma. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2012 : **2**, 103-113.
 87. Thomas, K. S. *et al.* Individualized Music Program is Associated with Improved Outcomes for U.S. Nursing Home Residents with Dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2017 : **25**, 931-938.
 88. Figueiro, M. G. Light, sleep and circadian rhythms in older adults with Alzheimer's disease and related dementias. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2017 : **7**, 119-145.
 89. Préserver une autonomie fonctionnelle, prise en charge non médicamenteuse. HAS (2018). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_12_tnm_preserver_autonomie_cognitivo-fonctionnelle.pdf. (Consulté le: 12 octobre 2018)
 90. Synthèse des travaux sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. HAS 3 (2018). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/presse_dp_travaux_alzheimer.pdf. (Consulté le: 12 octobre 2018)
 91. Arbre décisionnel du traitement des troubles du comportement perturbateurs. HAS (2013). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/08r07_algo_maladie_alzheimer-troubles_comportement_traitement_2013.pdf. (Consulté le: 18 novembre 2018)
 92. Prise en charge des troubles psycho-comportementaux chez le sujet âgé. OMEDIT (2014). Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/protocole_troubles_psycho_comportementaux_janvier_2014.pdf. (Consulté le: 28 décembre 2018)
 93. Niederhoffer, N., Etienne-Selloum, N. & Faure, S. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actual. Pharm.* 2016 : **55**, 1-10.
 94. Dr Jaoued Emna, Dr Zidi Hana, D. C. M. Médicaments psychotropes. 31 (2017). Disponible sur: <https://www.slideshare.net/palmariumnovembre/mdicaments-psychotropes>. (Consulté le: 11 février 2019)
 95. Benzodiazépines. *Pharmaco médicale* (2018). Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>. (Consulté le: 12 novembre 2018)
 96. Anxiolytiques à demi vie courte. HAS (2011). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/mama_troubles_comportement_encadre_1_anxiolytiques.pdf. (Consulté le: 28 mars 2019)

97. Les soins à domicile. (2015). Disponible sur: <http://silvereconomie.bas-rhin.fr/se-soigner-a-domicile/les-soins-a-domicile/>. (Consulté le: 21 mars 2019)
98. Maladie d'Alzheimer : du diagnostic à la prise en charge. *HAS* (2017). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1341540/fr/maladie-d-alzheimer-du-diagnostic-a-la-prise-en-charge.fr. (Consulté le: 21 mars 2019)
99. Vivre le quotidien, le point de vue de l'aidant. *HAS* (2018). Disponible sur: <http://www.cnsa.fr/actualites-agenda/actualites/le-role-du-gestionnaire-de-cas-maia-explique-en-video>. (Consulté le: 12 mars 2019)
100. Plan « Alzheimer et maladies apparentées ». *CNSA* (2008). Disponible sur: https://www.cnsa.fr/documentation/plan_alzheimer_2008-2012-2.pdf. (Consulté le: 21 mars 2019)
101. Alzheimer : une carte de soins et d'urgence pour les personnes atteintes de la maladie. Disponible sur: https://www.senioractu.com/Alzheimer-une-carte-de-soins-et-d-urgence-pour-les-personnes-atteintes-de-la-maladie_a8821.html. (Consulté le: 13 janvier 2019)
102. Ankri J, Van Broeckhoven C, Hesse C, R. A. *Evaluation du plan Alzheimer 2008-2012 : rapport*. (2013).
103. Clanet M, Ankri J, H. E. Le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019. *Gouvernement* (2018). Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>. (Consulté le: 12 mars 2019)
104. Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. *Haut Conseil de la Santé Publique* (2019). Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=645>. (Consulté le: 12 février 2019)
105. Prévention de la maladie d'Alzheimer. *Fondation sur la recherche Alzheimer* Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/prevention/>. (Consulté le: 13 janvier 2019)
106. Kivipelto, M. *et al.* The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's Dement.* 2013 : **9**, 657-665.
107. Sender E. Alzheimer : la prévention fait ses preuves. *Sciences et avenir* (2017). Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/alzheimer-la-prevention-fait-ses-preuves_115989. (Consulté le: 1^{er} mars 2019)
108. Pistes de recherche Alzheimer. *Fondation Vaincre Alzheimer* Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/pistes-de-recherche-maladie-alzheimer/>. (Consulté le: 13 novembre 2018)
109. Tible M. Les thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer : où en sommes-nous ? *Long Long Life* (2017). Disponible sur: <http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/les-therapeutiques-contre-la-maladie-dalzheimer-ou-en-sommes-nous/>. (Consulté le: 25 juillet 2018)

110. Etat des lieux de la Recherche. *Recherche sur la maladie d'Alzheimer*
Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/1546/etat-des-lieux-de-la-recherche/>. (Consulté le: 13 novembre 2018)
111. Proust C. Vaccination : l'inquiétante défiance. *Le Parisien* 10 (2015).
112. Hoffmann-La Roche. Safety and Efficacy Study of Gantenerumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (AD). *ClinicalTrials.gov* (2019).
113. Dubois, B. *et al.* Résultats d'efficacité, de tolérance et des biomarqueurs de SCarlet RoAD—une étude de phase 3 internationale du gantenerumab chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (MA) à la phase prodromale. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016 : **172**, A5.
114. Biogen. Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (ENGAGE). *ClinicalTrials.gov* (2018).
115. Biogen. Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE). *ClinicalTrials.gov* (2018).
116. Bernardinelli Y. Alzheimer: le casse-tête des chercheurs. *InVivo magazine n°11* (2018).
117. Giustiniani, J. *et al.* Decrease of the Immunophilin FKBP52 Accumulation in Human Brains of Alzheimer's Disease and FTDP-17. *J. Alzheimer's Dis.* 2012 : **29**, 471-483.
118. Novak, P. *et al.* Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet. Neurol.* 2017 : **16**, 123-134.
119. Axon neuroscience. Le vaccin anti-tau novateur d'AXON contre la maladie d'Alzheimer a démarré les essais de phase II. *Business Wire* (2016).
Disponible sur:
<https://www.businesswire.com/news/home/20160622005635/fr/>. (Consulté le: 15 novembre 2018)
120. Axon neuroscience. Immunothérapie passive AADvac2. *BusinessWire* (2015).
Disponible sur: <https://www.biotech-finances.com/le-vaccin-aadvac1-daxon-contre-la-proteine-tau-sera-lun-des-principaux-sujets-de-la-conference-ctad-2015/>. (Consulté le: 15 mars 2019)
121. Roche V. Contre la maladie d'Alzheimer, l'effet limité des antioxydants. *Destination santé* (2017). Disponible sur: <https://destinationsante.com/contre-maladie-dalzheimer-leffet-limite-antioxydants.html>. (Consulté le: 21 mars 2019)
122. Chandra, S., Jana, M. & Pahan, K. Aspirin Induces Lysosomal Biogenesis and Attenuates Amyloid Plaque Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease via PPAR α . *J. Neurosci.* 2018 : **38**, 6682-6699.
123. Zhang, C., Wang, Y., Wang, D., Zhang, J. & Zhang, F. NSAID Exposure and Risk of Alzheimer's Disease: An Updated Meta-Analysis From Cohort Studies. *Front. Aging Neurosci.* 2018 : **10**, 83.

124. Deux molécules distincts : l'aspirine et l'ibuprofène | Medicassimo. *Medicassimo* (2019). Disponible sur: <http://medicassimo.unblog.fr/2014/03/13/deux-molecules-distincts-laspirine-et-libuprofene/>. (Consulté le: 15 février 2019)
125. McGeer, P. L., Guo, J. P., Lee, M., Kennedy, K. & McGeer, E. G. Alzheimer's Disease Can Be Spared by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J. Alzheimer's Dis.* 2018 : **62**, 1219-1222.
126. Daniels, M. J. D. *et al.* Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models. *Nat. Commun.* 2016 : **7**, 12504.
127. Acide méfénamique. *Academic* (2010). Disponible sur: <http://fracademic.com/dic.nsf/frwiki/48989>. (Consulté le: 15 février 2019)
128. Levi-Montalcini, R. The Nerve Growth factor 35 Years Later. *Science* (80-.). 1985 : **229**, 284-287.
129. Laurent, C. *et al.* Hippocampal T cell infiltration promotes neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of tauopathy. *Brain* 2017 : **140**, 184-200.
130. Maladie d'Alzheimer : un effet délétère du système immunitaire ? *Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière* (2016). Disponible sur: <https://icm-institute.org/fr/actualite/maladie-dalzheimer-un-effet-deleterere-du-systeme-immunitaire/>. (Consulté le: 14 novembre 2018)
131. Favoriser une réponse adaptée du système immunitaire dans la maladie d'Alzheimer. *Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière* (2016). Disponible sur: <https://icm-institute.org/fr/actualite/favoriser-une-reponse-adaptee-du-systeme-immunitaire-dans-la-maladie-dalzheimer/>. (Consulté le: 11 novembre 2018)

Annexe

Pour participer à notre manière à la recherche sur le sujet et soutenir les personnes atteintes de cette maladie, il est possible de faire des dons à diverses associations et participer à des groupes de soutien.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Degandt

Prénom : Anne-Laure

Titre de la thèse : La maladie d'Alzheimer et ses thérapeutiques
Pharmacien d'officine

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative dont le facteur de risque principal est l'âge, elle touche 900 000 personnes en France et 50 millions de personnes dans le monde. Elle est caractérisée par l'accumulation de plaques amyloïdes en extracellulaires provoquant une réaction inflammatoire, puis la mort neuronale, ainsi que par la désagrégation des protéines tau entraînant la formation d'enchevêtrements. Ceci entraîne une détérioration progressive des fonctions intellectuelles et comportementales du sujet atteint.

Son diagnostic avec certitude ne peut être réalisé qu'en post-mortem, ce qui rend sa mise en évidence difficile. Un parcours de soin s'organise autour du patient Alzheimer, avec l'intervention de plusieurs professionnels de santé.

En 2018, les médicaments qui étaient sur le marché depuis de nombreuses années (Galantamine, Donépézil, Rivastigmine et Mémantine) ont été déremboursés car la balance bénéfice/risque n'était pas favorable. A ce jour, les recherches sont en cours pour trouver un traitement qui permettrait de ralentir la progression de la maladie. Ces recherches portent sur l'étude de la protéine β amyloïde et de la protéine tau, en s'intéressant à l'immunothérapie active et passive, ainsi que sur l'étude de la neurodégénérescence et du système immunitaire.

Membres du jury :

Président : Mr. Dine Thierry

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Assesseur : Mr. Gressier Bernard

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Mme Malvoisin Lina

Docteur en Pharmacie – Pharmacien assistant – Pharmacie de la Déesse