

Université de Lille  
Année Universitaire 2020/2021  
Faculté de Pharmacie de Lille

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

**Soutenue publiquement le 25 octobre 2021  
Par Mme DECOENE Agathe**

---

**La maladie d'Alzheimer et sa prise en charge à l'officine : options thérapeutiques  
actuelles et perspectives ciblant le microbiote intestinal**

---

**Membres du jury :**

**Président, Directeur et conseiller de thèse :** M. Foligné Benoit, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille de Bactériologie et Virologie.

**Assesseure :** Mme Standaert Annie, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** M. Pruvost Alexis, Docteur en pharmacie, Saint-Martin-Lez-Tatinghem



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

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

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

## **Remerciements**

A Monsieur Foligné,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse : merci de m'avoir accompagné sur ce long travail et de m'avoir, à travers vos cours, transmis votre attrait sur le microbiote intestinal et ses thérapies attenantes,

A Mme Standaert,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse : durant mes dernières années d'études vous avez su éveiller mon intérêt pour la pratique officinale dans des moments de doute sur mon avenir. Merci pour votre disponibilité et votre dévouement pour les étudiants de la filière officinale,

A toi Alexis,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ; ta passion pour la chimie et le monde officinal sont communicatifs et ont réussi à me faire comprendre les liens étroits entre chimie et biologie,

A l'ensemble de l'équipe pédagogique de la faculté,

Merci pour votre implication et la qualité de vos cours,

A Madame Baron, Magalie et toute l'équipe de la pharmacie des Sarts,

Merci pour votre accueil chaleureux durant mes 6 mois de stage officinal, vous avez été de réels soutiens durant mes moments de doute,

Votre confiance en moi, votre patience et votre bienveillance m'ont été d'une aide inégalable,

Merci également pour la relecture de cette thèse, je suis ravie de vous compter dorénavant parmi mes pairs,

A mes parents,

Merci d'avoir toujours cru en moi dans des moments où j'en étais incapable, votre amour et votre soutien sans faille,

Papa, ta force et ton combat m'inspirent au quotidien, j'espère avoir ta force de caractère,

Maman, ton optimisme, ton énergie et ton courage résonnent en moi et me guident journallement,

Je ne vous remercierai jamais assez d'être les parents que vous êtes et d'avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui,

A mes frères, Elodie et Jeanne,

Merci de m'avoir supporté dans des moments difficiles, de m'avoir fait rire dans les bons comme les mauvais moments, nos liens sont désormais plus unis que jamais,

A Clément,

Une nouvelle vie s'offre à nous, merci pour ces beaux moments partagés, merci de faire partie de ma vie, merci pour ton amour,

A ma famille,

Merci pour votre présence et vos encouragements pendant ces six années,

A mes amis,

Que de belles rencontres, je suis heureuse de vous avoir à mes côtés, merci pour ces moments de rires et de partage, merci pour votre amitié.

## Tables des matières

<b>Liste des figures</b>	- 16 -
<b>Liste des abréviations</b>	- 18 -
<b>Introduction</b>	- 21 -
<b><u>PARTIE 1 : la maladie d'Alzheimer</u></b>	- 22 -
A.Caractéristiques de la maladie d'Alzheimer	- 22 -
1.Données épidémiologiques (1–6)	- 22 -
a.Dans le monde	- 22 -
b.En France	- 23 -
2.Données étiologiques (4)	- 25 -
a.Maladie d'Alzheimer typique ou LOAD (late-onset Alzheimer Disease)	- 25 -
b.Forme précoce ou EOAD (Early Onset Alzheimer Disease)	- 26 -
3.Physiopathologie / Anatomopathologie (4,7,8)	- 27 -
a.Lésions cérébrales	- 27 -
i. Dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF)	- 28 -
ii. Accumulation pathologie de plaques séniles	- 29 -
iii. Atrophie cérébrale	- 30 -
iv. Gliose réactionnelle	- 30 -
b.Atteintes des systèmes de neurotransmetteurs	- 32 -
i. Système cholinergique	- 32 -
ii. Autres systèmes de neurotransmetteurs	- 32 -
4.Pathogenèse (4,10)	- 32 -
a.Hypothèse amyloïde	- 32 -
b.Hypothèse microbienne ou hypothèse inflammatoire (10)	- 35 -
5.Facteurs de risques et facteurs protecteurs (1,10,11)	- 37 -
a.Facteurs protecteurs	- 37 -
i. Régime alimentaire	- 37 -
ii. Activité physique	- 38 -
iii. Activité intellectuelle et niveau d'instruction	- 38 -
b.Facteurs de risques(1,6,11–13)	- 38 -
i. Facteurs de risques non génétiques	- 38 -
ii. Facteurs de risques génétiques	- 43 -
6.Clinique (6,13–19)	- 45 -
a.Signes précliniques	- 45 -
b.Evolution	- 46 -
c.Signes cliniques	- 46 -
i. Troubles mnésiques	- 46 -
ii. Syndrome aphaso-aproxo-agnosique	- 47 -
iii. Troubles des fonctions exécutives	- 47 -

iv. Apathie	- 48 -
d.Symptômes psycho comportementaux liés à la démence	- 49 -
B.Diagnostic	- 50 -
1.Dépistage (6,16,20–22)	- 50 -
a.En population générale	- 50 -
b.Pour une population cible	- 51 -
c.Repérage des premiers signes d'un trouble neurocognitif	- 51 -
d.Rôle du pharmacien	- 52 -
2.Evaluation initiale et examen clinique	- 53 -
3.Evaluation cognitive globale	- 53 -
a.Test de l'horloge	- 53 -
b.Test MMSE	- 54 -
c.Test MoCA (Montreal Cognitive Assessment)	- 54 -
4.Bilan biologique	- 54 -
5.Test paraclinique (1,23,24)	- 55 -
c.IRM structurelle	- 55 -
d.Tomographie par émission de positions (TEP-scan)	- 56 -
6.Autres	- 56 -
a.Ponction lombaire	- 56 -
b.Tests génétiques	- 57 -
7.Annonce du diagnostic (18)	- 57 -
C.Prise en charge actuelle	- 58 -
1.Prise en charge médicamenteuse (25–31)	- 59 -
a.Traitements symptomatiques spécifiques	- 59 -
i. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	- 61 -
ii. Antagonistes des récepteurs NMDA: Mémantine (EBIXA®)	- 65 -
iii. Stratégie thérapeutique	- 67 -
b.Traitement symptomatique des troubles du comportement	- 68 -
i. Evaluation préalable par inventaire neuropsychiatrique	- 68 -
ii. Conditions de mise en place du traitement et règles de prescription	- 69 -
iii. Stratégie pharmacologique	- 71 -
2.Prise en charge non médicamenteuse (32,33)	- 72 -
a.Mise en place d'un plan d'aide médicosocial	- 72 -
b.Prise en charge des troubles psychocomportementaux	- 72 -
D.Soutien des aidants	- 73 -
1.L'aidant face à la maladie (33–36)	- 73 -
a.Qu'est-ce qu'un aidant ?	- 73 -
b.Accompagnement de l'aidant	- 74 -
2.L'accompagnement par le pharmacien d'officine (15,37,38)	- 75 -

E.Mise en place de fiches conseils à l'officine	- 77 -
F.Stratégies de prévention (20,22)	- 78 -
<b><u>PARTIE 2 : modifications physiologiques et pathologiques du microbiote avec le vieillissement</u></b>	- 79 -
A.Présentation du microbiote	- 79 -
1.Microbiome et microbiotes	- 79 -
a.Microbiote cutané (40–43)	- 80 -
b.Microbiote vaginal (42,44–46)	- 82 -
c.Microbiote respiratoire (42,47,48)	- 83 -
i. Voies aériennes supérieures (VAS)	- 84 -
ii. Voies aériennes inférieures (VAI)	- 84 -
d.Microbiote intestinal (39,42,44,49)	- 84 -
2.Rôle et fonctions physiologiques du microbiote intestinal (39,42,51–54)	- 87 -
a.Rôle dans le métabolisme intestinal	- 88 -
i. Synthèses	- 88 -
ii. Dégradations	- 88 -
iii. Transformations : acides biliaires et xénobiotiques	- 90 -
b.Rôle défensif	- 90 -
i. Effet barrière	- 90 -
ii. Stimulation du système immunitaire	- 90 -
B.Modifications physiologiques du microbiote intestinal	- 91 -
1.Microbiote du nouveau-né (55–58)	- 91 -
a.Etablissement de la flore digestive chez le nouveau-né	- 91 -
b.Mise en place du système immunitaire	- 92 -
c.Facteurs influençant l'établissement du microbiote	- 94 -
i. Mode d'accouchement	- 94 -
ii. Mode d'alimentation	- 94 -
iii. Terme de naissance	- 95 -
iv. Antibiothérapie	- 95 -
d.Conséquences cliniques d'une perturbation de flore	- 96 -
2.Microbiote de l'enfant (58–60)	- 97 -
3.Microbiote de l'adulte (58–60)	- 98 -
a.Cas particulier de la femme enceinte	- 98 -
4.Microbiote de la personne âgée : phénomène d'aging (49,58,62,63)	- 99 -
a. Point de vue immunologique : inflammation de bas grade	- 100 -
b. Acides gras à chaîne courte (AGCC)	- 101 -
c. Cas particulier des centenaires	- 102 -
C.Modifications du microbiote intestinal	- 103 -
1.Facteurs de risques (44,49,58,62)	- 103 -
a.Régime alimentaire	- 103 -

i. Liés à l'âge	- 103 -
ii. Régime riche en graisses saturées	- 104 -
iii. En cas d'obésité	- 105 -
b.Prise d'antibiotiques	- 105 -
c.Facteurs inflammatoires	- 106 -
2.Facteurs protecteurs (10,49,58,64)	- 106 -
a.Prise de probiotiques	- 106 -
b.Activité physique	- 108 -
c.Apport en acides gras insaturés : mono et polyinsaturés	- 108 -
i. AGPI	- 108 -
ii. AGMI	- 109 -
d.Régime méditerranéen	- 110 -
e.Restriction calorique	- 110 -
<b><u>PARTIE 3 : Microbiote intestinal et pathologies neurologiques : axe cerveau-intestin-microbiote</u></b>	<b>- 111 -</b>
A.Rôle du microbiote intestinal dans la pathologie neurologique	- 111 -
1.Définition de l'axe intestin-cerveau ou gut-brain-axis (GBA) (65–67)	- 111 -
a.Rôle du nerf vague : voie nerveuse	- 112 -
b.Axe hypothalamo-hypophysaire : voie endocrine	- 112 -
2.Implication du microbiote dans le GBA (62,67–69)	- 115 -
a.Réponse au stress : axe corticotrope	- 115 -
b.Métabolites microbiens	- 116 -
c.Production de neurotransmetteurs	- 116 -
d.Inflammation	- 116 -
3.Exemple de la maladie de Parkinson (MP) (70)	- 118 -
4.Exemple de la maladie d'Alzheimer	- 119 -
b.Fibrillogénèse amyloïde	- 120 -
i. Exposition au peptide amyloïde bactérien (68,70,72)	- 120 -
ii. Exposition au LPS (68,71)	- 121 -
iii. Diffusion de l'amyloïde (70,72)	- 122 -
c.Métabolites	- 122 -
i. Neurotransmetteurs (73)	- 122 -
ii. Acides gras à chaînes courtes (AGCC) (71–73)	- 122 -
d.Inflammation (68)	- 123 -
i. Intestinale	- 123 -
ii. Cérébrale	- 123 -
B.Voies d'action	- 124 -
1.Microbiote ⇔ cerveau	- 124 -
a.Probiotiques et prébiotiques (10,49,62,73–75)	- 124 -
b.Transplantation fécale (58,62,76)	- 125 -

c.Régime alimentaire (49)	- 126 -
d.Activité physique (74)	- 126 -
2.Cerveau ↔ microbiote	- 127 -
<b>Conclusion</b>	- 129 -
<b>Références bibliographiques</b>	- 130 -
<b>Annexes</b>	- 135 -

## Liste des figures

- FIGURE 1 : Prévalence globale de la démence dans le monde
- FIGURE 2 : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine
- FIGURE 3 : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en France métropolitaine en 2020 et 2040
- FIGURE 4 : Aperçu des gènes impliqués dans la MA
- FIGURE 5 : Mise en évidence des lésions par immunohistochimie
- FIGURE 6 : Représentation schématique de la pathologie neurofibrillaire
- FIGURE 7 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la MA
- FIGURE 8 : Hypothèse amyloïde de la pathogenèse de la MA
- FIGURE 9 : Mécanismes potentiels reliant les pathologies vasculaires à la MA
- FIGURE 10 : Schéma étiologique proposé pour la MA
- FIGURE 11 : Fréquence des symptômes psychologiques et comportementaux évalués avec l'inventaire neuropsychiatriques dans la MA
- FIGURE 12 : IRM cérébrale pour le diagnostic positif de la MA
- FIGURE 13 : Visualisation par TEP de la charge en  $\beta$ -amyloïde de deux cerveaux
- FIGURE 14 : Prise en charge personnalisée et graduée selon la sévérité de la maladie
- FIGURE 15 : Schématisation du mode d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- FIGURE 16 : Schématisation du mode d'action de la mémantine
- FIGURE 17 : Stratégie pharmacologique selon l'atteinte de la MA
- FIGURE 18 : Stratégie pharmacologique en cas d'agitation chez le patient atteint de MA
- FIGURE 19 : Flore normale humaine bactérienne prédominante dans divers compartiments
- FIGURE 20 : Façonnement des communautés microbiennes cutanées selon les caractéristiques physiologiques de l'individu
- FIGURE 21 : Arbre phylogénétique des phyla bactériens composant le microbiote intestinal

- FIGURE 22 : Bactéries retrouvées dans le colon humain classées par rang d'incidence
- FIGURE 23 : Composition de la flore intestinale selon le mode d'alimentation
- FIGURE 24 : Evolution de la composition de la flore bactérienne digestive selon l'âge
- FIGURE 25 : Modifications des microbiotes durant la grossesse
- FIGURE 26 : Transformation de la barrière intestinale avec l'âge
- FIGURE 27 : Evolution de la répartition des phyla bactériens selon l'âge
- FIGURE 28 : Impact des acides gras sur le microbiote
- FIGURE 29 : Représentation schématique de l'axe intestin-cerveau
- FIGURE 30 : Schématisation des voies de communication connues entre le microbiote intestinal et le cerveau
- FIGURE 31 : (A) Des facteurs divers influencent la dysbiose qui est une altération de la flore intestinale (B) Des techniques diverses de modulation du microbiote induisent une eubiose qui est la restauration de la composition intestinale altérée (C) Diagramme schématique représentant l'interface entre la dysbiose et la MA

## Liste des abréviations

- MA = Maladie d'Alzheimer
- MAMA = Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées
- LOAD = late-onset Alzheimer Disease = maladie d'Alzheimer d'apparition tardive
- EOAD = Early Onset Alzheimer Disease = maladie d'Alzheimer d'apparition précoce
- APP = protéine précurseur de l'amyloïde
- DNF = Dégénérescence neurofibrillaire
- ChAT = acétylcholine-transférase
- GABA = acide gamma amino butyrique
- AGPI = acides gras polyinsaturés
- CDK5 = kinase dépendante des cyclines
- DT2 = diabète de type 2
- AVC = accident vasculaire cérébral
- IDE = enzyme dégradant l'insuline
- APO = apolipoprotéine E
- ABCA7 = ATP-binding cassette subfamily A membre 7
- SORL1 = récepteur lié à la sortiline 1
- nAChR = nicotinic acetylcholine receptor
- PSEN = préséniline
- TREM = Triggerring receptor expressed on myeloid cells
- HAS = haute autorité de santé
- NPI = neuropsychiatric inventory = inventaire neuropsychiatrique
- IA = inventaire apathie
- TNC = troubles neurocognitifs
- IADL = instrumental activities of daily living = échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne
- MMSE = Mini-mental state examination
- MoCA = Montreal cognitive assesment
- TSH = thyroestimuline
- CRP = protéine C-réactive
- IRM = imagerie par résonance magnétique nucléaire
- TEP = tomodensitométrie par émission de positons
- SPECT = Tomodensitométrie par émission de photons uniques
- ALD = affection de longue durée
- MDPH = maison départementale des personnes handicapées
- CMP = centre médicopsychologique pour adultes
- CLIC = centres locaux d'information et de coordination gérontologique
- MAIA = méthode d'action intégration autonomie
- Ach = acétylcholine
- ECG = électrocardiogramme
- FC = fréquence cardiaque
- AchE = inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- NMDA = N-méthyl-D-aspartate

- EHPAD = Etablissement *d'hébergement pour personnes âgées dépendantes*
- PASA = pôles d'activités et de soins adaptés
- UHR = unités d'hébergement renforcées
- USLD = unités de soins de longues durées
- IST = infections sexuellement transmissibles
- VAS = voies aériennes supérieures
- VAI = voies aériennes inférieures
- SI = système immunitaire
- AGCC = acides gras à chaîne courte
- GALT = gut-associated lymphoid tissue = tissu lymphoïde associé au tube digestif
- PRR = pathogen recognition receptors
- LPS = lipopolysaccharide
- OMS = Organisation mondiale de la santé
- LDL = lipoprotéine de basse densité
- HDL = lipoprotéine de haute densité
- IMC = indice de masse corporelle
- AGPI = acides gras polyinsaturés
- AGMI = acides gras mono-insaturés
- ALA = acide  $\alpha$ -linoléique
- EPA = eicosapentaénoïque
- DHA = acide docosahexaénoïque
- GBA = gut-brain axis = axe intestin-cerveau
- SNC = système nerveux central
- SNA = système nerveux autonome
- SII = syndrome intestin irritable
- MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- HPA = hypothalamic pituitary adrenal axis
- CRF = corticotropin-releasing factor
- ACTH = adrenocorticotrop hormone = hormone adrénocorticotrope
- HPA = hypothalamic pituitary adrenal axis = axe surrénal-hypothalamo-hypophysaire
- GBMA = gut-brain-microbiota-axis = axe intestin-cerveau-microbiote
- BCAAs = branched chains amino acids = acides aminés à chaînes ramifiées
- MP = Maladie de Parkinson
- LPS = lipopolysaccharide
- FMT = fecal microbiota transplant = transplantation de microbiote fécal
- OOG1 = 8-oxoguanine-ADN-glycosylase

## **Introduction**

Si le lien entre le microbiote intestinal et les pathologies neurodégénératives n'est à première vue pas évident, il n'en demeure pas moins que notre cerveau et notre intestin interagissent. Cette idée ne date pas d'hier et remonte même à l'antiquité. A l'époque, selon la théorie des humeurs, base de la médecine antique européenne, un excès de bile noire, issu de la rate, pouvait être à l'origine de troubles mentaux.

Cet axe « intestin-cerveau » est dorénavant bien défini mais c'est seulement depuis une dizaine d'années que les chercheurs s'intéressent réellement au rôle du microbiote et son implication éventuelle dans le développement des maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer. Ceci constitue une nouvelle piste de recherche et donc un nouvel espoir pour les malades et leurs aidants.

Dans une première partie nous décrivons la maladie d'Alzheimer : sa pathogenèse, ses facteurs de risques et facteurs protecteurs, ses symptômes cliniques, son diagnostic, ses traitements actuellement disponibles et son évolution.

Ensuite nous étudierons les modifications physiologiques mais également pathologiques du microbiote intestinal, de la naissance au vieillissement, ainsi que les facteurs précipitants ou retardant ces modifications.

C'est dans une troisième et dernière partie que nous examinerons le rôle que joue précisément le microbiote dans les pathologies neurodégénératives et les voies d'action existantes de l'intestin vers le cerveau.

Le microbiote humain correspond à l'ensemble des microorganismes colonisant et cohabitant sous forme d'une communauté complexe avec l'ensemble du corps humain. En échange d'un abri et de nourriture, les microorganismes contribuent au développement et au maintien de nombreuses fonctions physiologiques de son hôte, c'est-à-dire l'être humain.

On y retrouve principalement des bactéries mais également des levures, des virus et des protozoaires en proportions différentes selon la surface colonisée ; on ne doit donc pas parler d'un microbiote humain mais de microbiotes multiples. On considère différents microbiotes dont le microbiote intestinal, anciennement appelée flore

intestinale, qui est, de loin, le microbiote le plus étendu du corps humain, avec  $10^{14}$  microorganismes. On peut également citer le microbiote cutané, vaginal, urinaire, respiratoire ou ORL.

La diversité des microbiotes entre les individus et au cours de la vie peut être considérablement impactée par différents facteurs tels que le régime alimentaire, le stress, ou certains agents chimiques : ainsi une perturbation de sa composition pourrait être à l'origine de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

De nombreuses hypothèses concernant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ont été émises mais son étiologie exacte n'est pas encore établie même s'il semblerait que les modifications du microbiome en soit la pierre angulaire.

La maladie d'Alzheimer constitue la première cause de démence des personnes âgées dans le monde. C'est une pathologie neurodégénérative menant à un déclin progressif des facultés cognitives et mémorielles : avec le temps le malade a de plus en plus de difficultés à mémoriser les événements, à reconnaître objets et visages mêmes familiers, et à exercer son jugement. La neurodégénérescence est irréversible et la maladie d'Alzheimer reste à ce jour sans solution thérapeutique en dépit des avancées majeures en termes de compréhension de la maladie depuis la description d'Aloïs Alzheimer en 1906. Elle est aujourd'hui l'un des problèmes de santé publique majeurs de la France, touchant à la fois les malades, mais également leurs aidants, qui s'oublient et s'épuisent au fur et à mesure de la progression de la maladie.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons aux liens étroits entre la maladie d'Alzheimer et le microbiote intestinal ainsi qu'aux thérapeutiques existantes mais aussi futures, ciblant l'axe intestin-cerveau.

## **PARTIE 1 : la maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer fut décrite pour la première fois en 1906 par Aloïs Alzheimer, médecin allemand, suite à l'examen d'une patiente présentant des troubles de la mémoire, des hallucinations et une forte désorientation. Cette patiente était âgée de 51 ans, le neurologue qualifia donc son trouble de démence présénile. C'est uniquement à son décès, après avoir autopsié le cerveau de sa patiente qu'il constata une atrophie corticale et la présence de plaques séniles. Les mécanismes physiopathologiques sont aujourd'hui bien décrits. Cependant leurs origines et modes de développement restent incertains. On distingue les formes jeunes, qui débutent avant l'âge de 65 ans et qui représentent 1 à 5% des cas et les formes classiques, plus tardives qui débutent après 65 ans qui représentent plus de 95% des cas. Bien que des traitements symptomatiques existent, ceux-ci n'ont démontrés qu'un intérêt limité, avec une balance bénéfice-risque défavorable menant à leur déremboursement. De grands espoirs sont donc portés par la recherche, qui s'oriente vers de nouvelles cibles thérapeutiques.

### **A. Caractéristiques de la maladie d'Alzheimer**

#### **1. Données épidémiologiques (1–6)**

##### **a. Dans le monde**

En 2012, l'OMS estimait que la prévalence globale des démences dans le monde était de 36 millions de personnes, ce chiffre devant plus que doubler au cours des 20 prochaines années pour quadrupler d'ici 2050, tandis que l'incidence des démences en 2015 était évaluée à 9,9 millions, soit 1 nouveau cas toutes les 3 secondes. 70% d'entre elles sont attribuables à la maladie d'Alzheimer (MA), qui est alors la première cause de démence.

A travers les populations de plus de 60 ans, celles provenant de l'Amérique du Nord et de l'Europe de l'ouest présentent la plus haute prévalence et le plus haut taux d'incidence de démence, suivies par les populations d'Amérique latine, de Chine, et de ses voisins du Pacifique (cf. FIGURE 1 : Prévalence globale de la démence dans le monde). Parmi toutes ces populations, le taux d'incidence des démences augmente exponentiellement avec l'âge, la plus prononcée des augmentations se situant aux 7<sup>èmes</sup>

et 8<sup>èmes</sup> décennies. La maladie d'Alzheimer respecte également ce schéma. On estimait en 2015 à 44 millions le nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans le monde, ce nombre devant plus que tripler pour atteindre 115 millions d'individus touchés en 2050. La maladie touche globalement plus les femmes que les hommes (60% des individus atteints sont des femmes).

Toutes les études épidémiologiques actuelles démontrent qu'il existe des différences dans les taux de démence à travers les groupes ethniques de populations et les zones géographiques.

Ainsi, en comparaison avec des pays occidentalisés tels que la France ou l'Amérique du Nord, des taux plus bas sont retrouvés dans des zones telles que l'Afrique, et Asie spécifiquement Singapour, le Japon, la Chine, le Nigeria, et l'Inde.

Aux Etats-Unis par exemple, la prévalence de la MA est de 1,6% chez les 65-74 ans, de 19% chez les 75-84 ans et augmente jusqu'à 42% chez les plus de 85 ans : on peut donc facilement conclure que l'âge est un facteur de risque déterminant du développement de la maladie.

Dans les années à venir, la plus forte augmentation de la prévalence de la démence est attendue dans les pays à revenu faible et intermédiaire, qui montrent par ailleurs une tendance à la hausse des maladies cardiovasculaires, d'hypertension et de diabète.

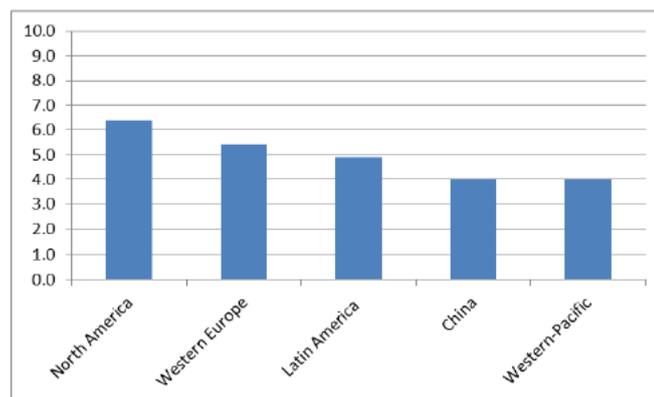


FIGURE 1 : prévalence globale de la démence dans le monde en % (1)

### *b.* En France

La maladie d'Alzheimer et ses maladies apparentées ((MAMA) représentées par les autres causes de démences) représentent un problème majeur de santé public. Elle prétend ainsi au titre de priorité de santé publique par les autorités sanitaires européennes, ce qui est la condition nécessaire pour que des moyens soient mobilisés

pour une meilleure prise en charge. Ceci est justifié par des éléments notamment épidémiologiques : on décompterait actuellement en France environ 900 000 malades, environ 225 000 personnes diagnostiquées par an soit 1 cas toutes les 3 minutes (cf FIGURE 2 : estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine). Elle représente la 1<sup>ère</sup> cause de dépendance lourde du sujet âgé, 1<sup>ère</sup> cause d'entrée en institution (Alzheimer et apparentées) et est la crainte principale des français après 50 ans en matière de santé, devant le cancer, ceci étant principalement lié au fait que les français et leurs médecins ne comprennent pas clairement ce qu'est la MA.

On évalue à 2,1 millions le nombre de malades en 2040 chez les plus de 65 ans (cf FIGURE 3 : estimation du nombre de personnes atteintes de démences en France métropolitaine en 2020 et 2040 (dans l'hypothèse d'une prévalence constante de la démence)), ceci étant dû à la fois à une amélioration de la prise en charge ainsi qu'à une augmentation du nombre de personnes âgées (grâce à l'espérance de vie croissante) car la majorité des cas se développe après 65 voire 75 ans. La prévalence de la maladie est estimée à 15% de la population chez les plus de 80 ans.

On peut donc en conclure que l'âge est un des facteurs de risque de la maladie. La population vieillissante en France participe donc à la future augmentation de la prévalence dans notre pays. Au total ce sont 2 à 3 millions de personnes directement concernées par la maladie si on inclut les aidants.

Âge	Hommes	Femmes	Total
65-69	9 149	16 561	25 710
70-74	19 711	44 816	64 527
75-79	65 798	71 349	137 147
80-84	71 217	164 112	235 329
85-89	40 491	121 165	161 656
> 90	31 841	200 452	232 293
Total > 65	238 207	618 455	856 662
Total > 75	209 347	557 078	766 425

FIGURE 2 : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine (5)

Âge	Hommes		Femmes		Total	
	2020	2040	2020	2040	2020	2040
65-69	13 511	14 215	23 978	24 441	37 489	38 656
70-74	27 972	31 131	57 851	63 997	85 823	95 128
75-79	72 183	119 925	67 480	110 730	139 663	230 655
80-84	88 063	155 024	177 088	289 551	265 151	444 575
85-89	101 356	194 337	254 758	418 838	356 114	613 175
> 90	61 785	142 395	330 122	592 034	391 907	734 429
Total > 65	364 870	657 027	911 277	1 499 591	1 276 147	2 156 618
Total > 75	323 387	611 681	829 448	1 411 153	1 152 835	2 022 834

FIGURE 3 : Estimation du nombre de personnes atteintes de démences en France métropolitaine en 2020 et 2040 (dans l'hypothèse d'une prévalence constante de la démence) (5)

## 2. Données étiologiques (4)

### a. Maladie d'Alzheimer typique ou LOAD (late-onset Alzheimer Disease)

Les formes classiques de maladie d'Alzheimer débutent après 60 ans et représentent 95% des cas.

L'apparition tardive «typique» d'une MA résulte d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux. On estime qu'environ 70% du risque de MA est imputable à des facteurs génétiques. Des études d'association pangénomique ont identifié plus de 20 facteurs de risques génétiques, impliquant des voies inflammatoires, le métabolisme du cholestérol et les voies endosomales mais surtout l'activation microgliale. Celle-ci se fait en réponse au dépôt du peptide amyloïde et elle est désormais reconnue pour jouer un rôle clé dans la pathogenèse de la MA. Ces gènes sont relativement communs et ne confèrent chacun qu'un très faible risque accru de développer la maladie, mais ils peuvent presque doubler les chances de survenue lorsqu'ils sont combinés.

Les gènes impliqués dans les formes classiques augmentent le risque de la maladie dans un modèle non mendélien. Il existe cependant une composante génétique non négligeable, les parents du premier degré des patients atteint d'une maladie d'Alzheimer classique ayant deux fois le risque attendu des personnes sans parents du premier degré atteints.

Le gène APOE, qui comporte trois variantes, e2, e3 et e4, constitue le plus gros risque de MA sporadique. Des approches génétiques ciblées et des études utilisant le séquençage de nouvelle génération ont également révélé un certain nombre d'autres gènes de basse fréquence présentant un risque relativement élevé de MA, qui à leur tour fournissent un aperçu de la pathogenèse (cf FIGURE 4 : aperçu des gènes impliqués dans la MA).

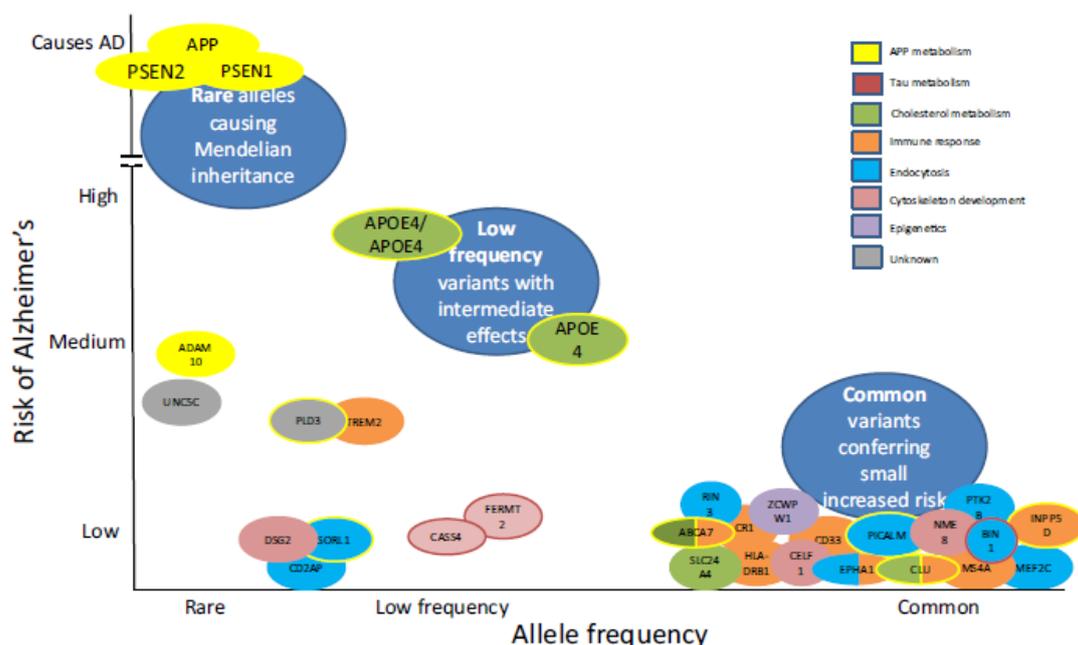


FIGURE 4 : Aperçu des gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Là où il y a deux couleurs, le gène est impliqué dans plus d'une voie. Les gènes entourés en jaune influencent également le métabolisme de l'APP, tandis que les gènes entourés en rouge influencent le métabolisme de la protéine tau. (4)

*b. Forme précoce ou EOAD (Early Onset Alzheimer Disease)*

Alors que la grande majorité des maladies d'Alzheimer se produit sur une base apparemment sporadique, des mutations dans trois gènes (protéine précurseur de l'amyloïde (APP), préséniline 1 (PSEN1) et préséniline 2 (PSEN2)) provoquent la forme rare et familiale de la maladie d'Alzheimer.

Les formes précoces représentent 1-5% des malades d'Alzheimer : les symptômes se développent plus tôt que dans la MA sporadique, généralement entre 30 et 50 ans, avec une progression plus rapide.

Sa transmission suit un schéma mendélien où les mutations liées à la MA ont une haute pénétrance (>85%), sont transmises de façon autosomale dominante et mènent à

des agrégations du peptide amyloïde A- $\beta$ . Par conséquent, ils sont considérés comme des biomarqueurs diagnostiques de la maladie précoce.

### 3. Physiopathologie / Anatomopathologie (4,7,8)

#### a. Lésions cérébrales

La maladie d'Alzheimer résulte d'un processus neurodégénératif à l'origine de la destruction de toutes les fonctions intellectuelles ; elle est caractérisée par des lésions singulières que sont les enchevêtrements neurofibrillaires et les dépôts de peptide amyloïde A- $\beta$  en plaques amyloïdes.

Parallèlement à ces lésions, il est possible d'observer des modifications cérébrales à la fois macroscopiques (atrophie ou dilatation ventriculaires) et microscopiques (pertes neuronales et synaptiques, réaction gliale et microgiale, altération de micro-vaisseaux).

La plaque sénile est une lésion composée d'un dépôt (le cœur) et de lésions neurofibrillaires disposées en couronne (cf. FIGURE 5 : Mise en évidence des lésions par immunohistochimie). Celles-ci sont présentes en grande quantité dans l'isocortex cérébral et dans l'hippocampe des malades. Elles sont d'abord asymptomatiques, pendant près d'une dizaine d'années puis deviennent symptomatiques avec la survenue de modifications macroscopiques qu'est l'atrophie cérébrale.

En outre, on peut également retrouver des fils de neuropile, des neurites dystrophiques, une astroglie, une activation microgiale, et une angiopathie amyloïde cérébrale.

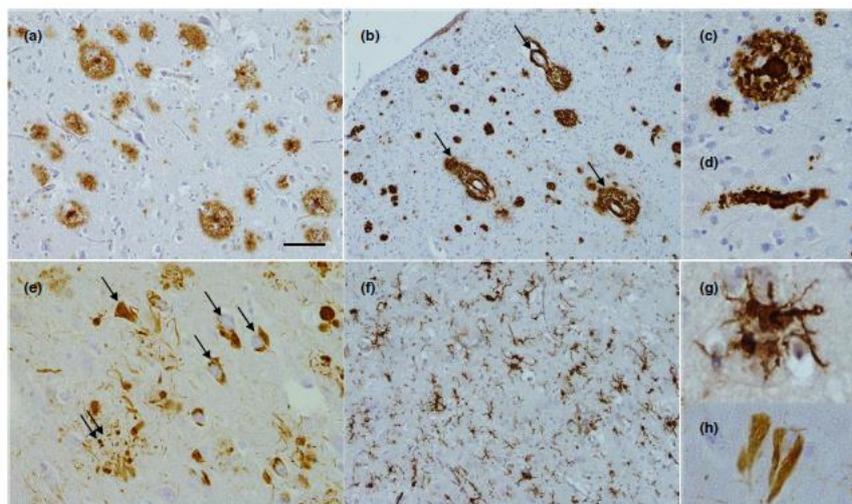


FIGURE 5 : Mise en évidence des lésions par immunohistochimie : plaques A- $\beta$  dans le cortex frontal (a) ; angiopathie cérébrale amyloïde ou A- $\beta$  s'accumulant dans les vaisseaux sanguins (flèches de l'image b) ; plaque sénile (c) ; en cas d'angiopathie

cérébrale amyloïde, l'A- $\beta$  s'accumule dans les capillaires (d) ; enchevêtrements neurofibrillaires (e et h) ; microgliose due à la neuroinflammation (f) (4)

#### i. Dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF)

Dans le neurone normal, les protéines Tau servent à stabiliser les microtubules, filaments du cytosquelette permettant le transport intraneuronal. Au cours de la maladie d'Alzheimer, ces protéines tau vont s'aggréger sous forme de filaments hélicoïdaux appariés et seront anormalement hyperphosphorylés. La dégénérescence neurofibrillaire correspond à l'accumulation intraneuronale, dans le corps cellulaire, de ces filaments. Ces prolongements sont également visibles dans les plaques séniles dont ils forment la couronne.

La dégénérescence neurofibrillaire s'installe progressivement : elle commence généralement dans l'allocortex du lobe temporal médian (cortex entorhinal et hippocampe) avant de se propager à l'isocortex associatif (cf. FIGURE 6 : Représentation schématique de la progression de la pathologie neurofibrillaire). Les zones sensorielles, motrices et visuelles primaires ont tendance à être relativement épargnées. La perte neuronale et synaptique correspond généralement à un enchevêtrement parallèle.

La phase clinique correspond à la présence de dégénérescence neurofibrillaire dans les régions corticales associatives polymodales soit dans le lobe temporal supérieur, dans le pôle frontal et dans le cortex pariétal. Aux derniers stades de la maladie, cette perte peut envahir la totalité des aires cérébrales ainsi que de nombreux noyaux sous corticaux.

On peut affirmer que les caractéristiques cliniques et la gravité de la MA sont assez en corrélation avec la pathologie-tau : la dégénérescence neurofibrillaire est un excellent marqueur ultrastructural du processus neurodégénératif.

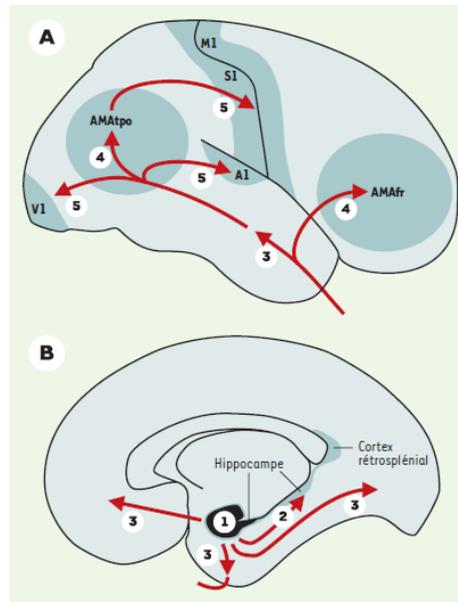


FIGURE 6 : Représentation schématique de la progression de la pathologie neurofibrillaire (7)

A : vue latérale

B : vue médiale

La première aire corticale à être affectée par les dégénérescences neurofibrillaires est le cortex entorhinal ①. A l'étape suivante, les lésions sont observées dans l'hippocampe ② et le cortex rétrospécial. La pathologie neurofibrillaire intéresse ensuite la partie antérieure du lobe temporal ③. Les aires associatives uni puis multimodales frontales (AMAfr) et temporo-pariéto-occipitales (AMAtpo) sont concernées à l'étape suivante ④. Les aires primaires (motrice (M1), somesthésique (S1), auditive (A1) et visuelles (V1) sont atteintes en dernier lieu ⑤.

## ii. Accumulation pathologie de plaques séniles

Les plaques amyloïdes sont des accumulations extracellulaires composées principalement de peptide A- $\beta$  anormalement replié avec 40 ou 42 acides aminés (A $\beta$  40 et A $\beta$ 42), qui sont deux sous-produits du métabolisme de l'APP. L'A $\beta$ 42 est plus abondant que l'A $\beta$ 40 dans les plaques en raison de son taux plus élevé de fibrillation et d'insolubilité. Les dépôts d'amyloïde ne suivent pas toujours un schéma de progression stéréotypé mais se développent de manière générale dans l'isocortex et n'affectent que tardivement les structures sous-corticales, et ce y compris dans les zones dépourvues de dégénérescence neurofibrillaire. Contrairement aux amas/enchevêtrements neurofibrillaires, les plaques amyloïdes impliquent le cortex entorhinal et les formations de l'hippocampe dans une moindre mesure. Elles restent longtemps asymptomatiques

et sont souvent associées à des modifications macroscopiques telles que l'atrophie : en effet la pathologie amyloïde atteint un plateau au début de la phase symptomatique de la maladie. Le peptide A- $\beta$  s'accumule également à des taux variables dans la paroi des artérioles et des capillaires pour former l'angiopathie amyloïde.

Certaines plaques amyloïdes sont entourées d'une couronne de neurites en dégénérescence neurofibrillaire, elles sont alors nommées plaques séniles ou neuritiques : c'est une lésion composite, comprenant à la fois un dépôt de 10 à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre (le cœur, chargé en peptide A- $\beta$ ) et des lésions neurofibrillaires (la couronne, prolongements chargés en protéine tau). A l'échelle moléculaire, d'autres protéines y sont présentes et démontrent la présence d'une réaction inflammatoire : antiprotéases ( $\alpha$ -1-antichymotrypsine), facteurs du complément (C1q, MAC), ...

### iii. Atrophie cérébrale

La perte neuronale est difficile à quantifier malgré qu'elle soit considérée comme l'un des signes principaux de la maladie. La mort neuronale serait liée soit à la toxicité du peptide A- $\beta$ , soit à une altération des fonctions physiologiques de l'APP, où l'amyloïde A- $\beta$  ne serait que la conséquence de ce dysfonctionnement. Elle est en réalité liée à la présence de dégénérescence neurofibrillaire donc elle est le plus souvent tardive dans la mesure où celle-ci n'apparaît qu'aux derniers stades de la maladie. Elle sera en revanche plus précoce dans les régions les plus touchées par la dégénérescence neurofibrillaire comme dans le cortex entorhinal ou dans l'hippocampe, où pourront être observés des « fantômes » qui correspondent en fait à la dégénérescence neurofibrillaire subsistant à la mort neuronale. L'atrophie corticale est la conséquence de la perte neuronale : elle n'est pas homogène et prédomine sur les aires parasagittales et le lobe temporal, région atrophiée lorsque la maladie d'Alzheimer débute tardivement (après 80 ans). L'atrophie temporale interne (hippocampe et parahippocampe), sera détectée par neuroimagerie : l'atrophie hippocampique pourra atteindre 50% dans les formes sévères de la maladie.

L'atrophie cérébrale induit une dilatation du système ventriculaire, un agrandissement des espaces périvasculaires et un élargissement des sillons corticaux.

### iv. Gliose réactionnelle

Conjointement à la perte neuronale on observe la présence d'astrocytes hypertrophiques et une augmentation des taux de glial fibrillary acidic protein (protéine des filaments gliaux).

Le rôle des astrocytes mais aussi des cellules microgliales lors de la gliose est de phagocytter les neurones morts d'où leur importante concentration, ceci participant à la réaction inflammatoire.

La FIGURE 7 résume la physiopathologie de la MA.

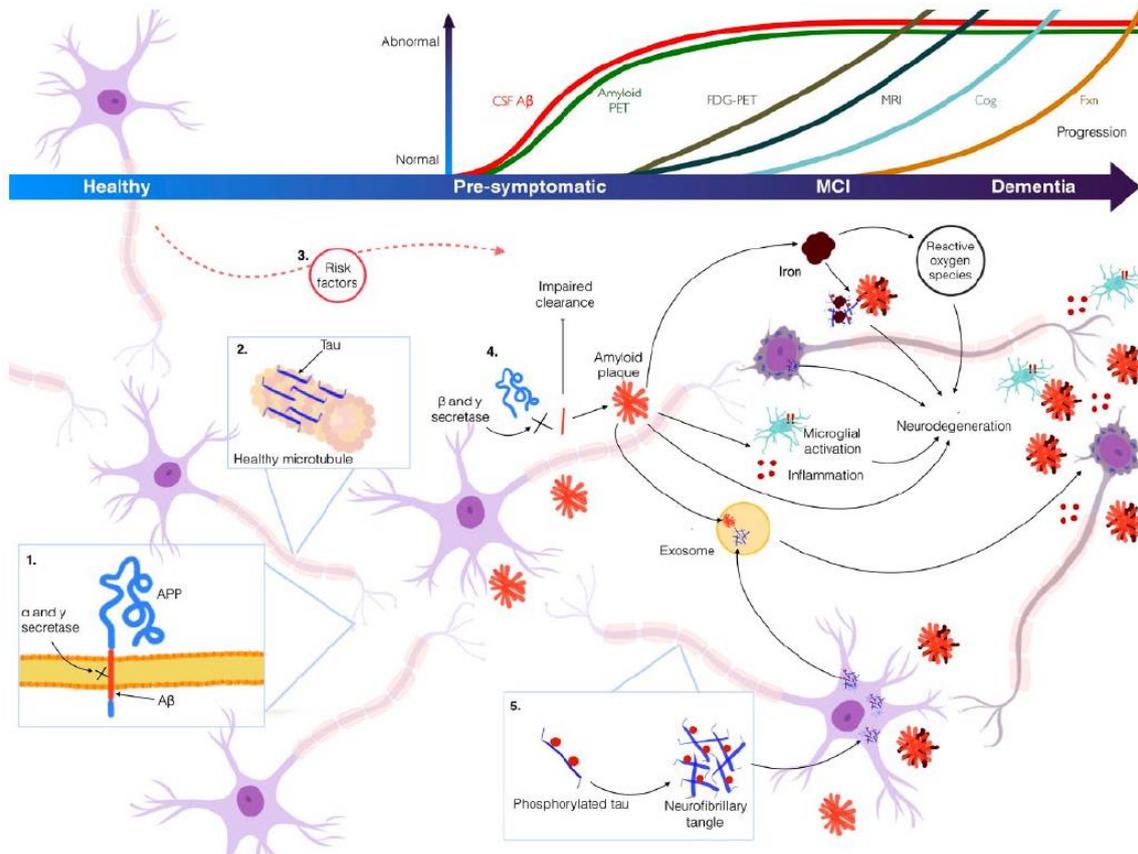


FIGURE 7 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer (9)

1. En situation physiologique, la protéine précurseur amyloïde (APP) et la  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) existent en tant que protéines transmembranaires principalement trouvée dans les synapses qui, dans un traitement non amyloïdogène sain, sont clivées par l' $\alpha$ -sécrétase suivie de la  $\gamma$ -sécrétase et traitées et éliminées en conséquence.
2. A l'état sain, tau fonctionne comme une protéine stabilisatrice du microtubule dans les axones neuronaux.
3. Il existe de multiples facteurs de risque génétiques et non génétiques
4. Dans une cascade amyloïdogène anormale, l'APP est traitée par la  $\beta$ -sécrétase suivie de la  $\gamma$ -sécrétase, ce qui donne des fragments  $A\beta$  ( $A\beta_{42}$  en particulier). Cette accumulation accrue, associée à une clairance altérée, entraîne des agrégations sous forme de plaques extracellulaires. Une clairance et une accumulation anormales d' $A\beta$

sont connues pour se produire des décennies avant l'apparition des symptômes cliniques.

5. Dans l'état anormal, il y a hyperphosphorylation de tau, entraînant une déstabilisation du microtubule et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires, qui se trouvent principalement dans le corps neuronal.

#### *b.* Atteintes des systèmes de neurotransmetteurs

##### *i.* Système cholinergique

Le système cholinergique est le plus précocement atteint : l'activité de la ChAT (acétylcholine-transférase, enzyme qui synthétise l'acétylcholine) est anormalement basse dans le cerveau des malades, et surtout dans les régions les plus touchées par la maladie (hippocampe et cortex).

Ceci explique que des molécules ayant pour but d'augmenter les taux d'acétylcholine (rivastigmine, donépézil, galantamine) constituent la base du traitement symptomatique contre la MA. Il semble exister un lien entre les métabolismes de l'APP et de l'acétylcholine.

##### *ii.* Autres systèmes de neurotransmetteurs

La neurodégénérescence fibrillaire s'étendant rapidement aux régions corticales et sous corticales, les autres systèmes de neurotransmetteurs sont atteints : glutamatergique, monoaminergique et GABA-ergique (acide-gamma-amino-butérique).

Au total, on aura un effondrement progressif des systèmes de neurotransmetteurs, ceci suivant la progression du processus dégénératif.

### **4.** Pathogenèse (4,10)

#### *a.* Hypothèse amyloïde

L'hypothèse amyloïde est la théorie la plus répandue concernant la pathogenèse de la MA. Elle suggère que l'accumulation de formes pathologiques de l'A- $\beta$  produites par le clivage séquentiel de l'APP par les enzymes b- et c-sécrétase dans le cerveau est le processus pathologique principal, entraînant alors un déséquilibre entre la production et l'élimination de A- $\beta$ . La formation d'enchevêtrements neurofibrillaires, les

dysfonctionnements neuronaux et la neurodégénérescence consécutifs, peut-être induits par l'inflammation, seraient des processus en aval (cf. FIGURE 8 : hypothèse amyloïde de la pathogénèse de la MA).

Cette théorie est notamment corroborée par le rôle central d'A- $\beta$  dans la génétique : toutes les mutations de la EOAD sont impliquées dans la production ou le traitement de l'A- $\beta$  et conduisent à une surproduction relative de formes toxiques de  $\beta$ -amyloïde. Inversement, une mutation faux-sens de l'APP (A673T) entraîne une diminution du clivage de l'APP par la  $\beta$ -sécrétase qui entraîne une réduction du risque de MA.

Dans les maladies sporadiques, ApoE participe à la clairance de l'amyloïde, à l'instar de nombreux autres gènes.

Si on sait désormais que l'amyloïde fibrillaire dans les plaques à cœur dense est initialement considérée comme essentielle au développement de la MA, on pense maintenant que les oligomères A- $\beta$  solubles pourraient être les formes les plus pathologiques. En effet les oligomères purifiés provenant de cerveaux souffrant de MA appliqués à des neurones in vitro inhibent la potentialisation, causent un dysfonctionnement synaptique, endommagent les épines dendritiques et causent la mort neuronale, induisent également une hyperphosphorylation de la protéine tau et la dystrophie neuritique dans les neurones en culture.

Les plaques peuvent jouer le rôle de «réservoir» à partir duquel les oligomères amyloïdes diffusent, ou même servir de mécanisme de protection pour séquestrer A- $\beta$  toxique jusqu'à ce qu'elles atteignent leur point de saturation physiologique. Cependant le dépôt amyloïde est un processus nécessaire mais non suffisant au développement de la démence à Alzheimer puisqu'il a été montré qu'une proportion significative de personnes âgées décède avec des dépôts importants de  $\beta$ -amyloïde sans symptômes.

La protéine-tau est clairement une partie vitale du processus conduisant à la MA, comme en témoignent l'exigence des pathologies à la fois A- $\beta$  et tau pour le diagnostic de la MA et le lien étroit qui existe entre la neurodégénérescence et la charge de la protéine tau. Les mutations du gène tau entraînent une accumulation de tau et de diverses démences neurodégénératives dans le spectre de la démence frontotemporale, mais contrairement aux mutations des gènes de la  $\beta$ -amyloïde, les mutations de tau ne provoquent pas de MA.

L'étude des biomarqueurs de la pathologie A- $\beta$  et tau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et la tomographie à émission de positons (TEP) ont démontré que la

pathologie amyloïde se développe de nombreuses années avant les symptômes cliniques et précède les modifications des protéines-tau. Alors qu'il existe de nombreuses données suggérant que la pathologie  $\beta$ -amyloïde est en amont de la pathologie-tau dans la MA, certains individus âgés en bonne santé montrent des signes de pathologie-tau sans la pathologie  $\beta$ -amyloïde, qui pourraient faire partie du processus de vieillissement normal ou refléter une voie neurodégénérative non liée à la MA.

A- $\beta$  et tau anormalement pliées peuvent être transférées de manière trans-synaptique d'un neurone à un autre. Le site de l'événement pathologique d'origine pourrait alors déterminer quels réseaux corticaux sont affectés ce qui pourrait expliquer la diversité phénotypique observée dans la maladie d'Alzheimer. La pathologie amyloïde et tau sont clairement définies dans la pathogenèse de la MA mais la manière dont les deux sont liées mécaniquement n'est pas claire. Un certain nombre d'éléments de preuve suggèrent que le système immunitaire inné joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la MA. Un certain nombre de gènes à risque de MA, dont CR1, CD33 et TREM2, sont impliqués dans les voies du système immunitaire. Les études cliniques utilisant des ligands de PET qui se lient à la microglie activée fournissent une preuve supplémentaire in vivo du rôle de la neuroinflammation dans la MA. La question de savoir si (ou quand) la neuroinflammation est protectrice, préjudiciable ou peut-être les deux, peut bien dépendre du stade de la maladie et des génotypes et doit encore être élucidée.

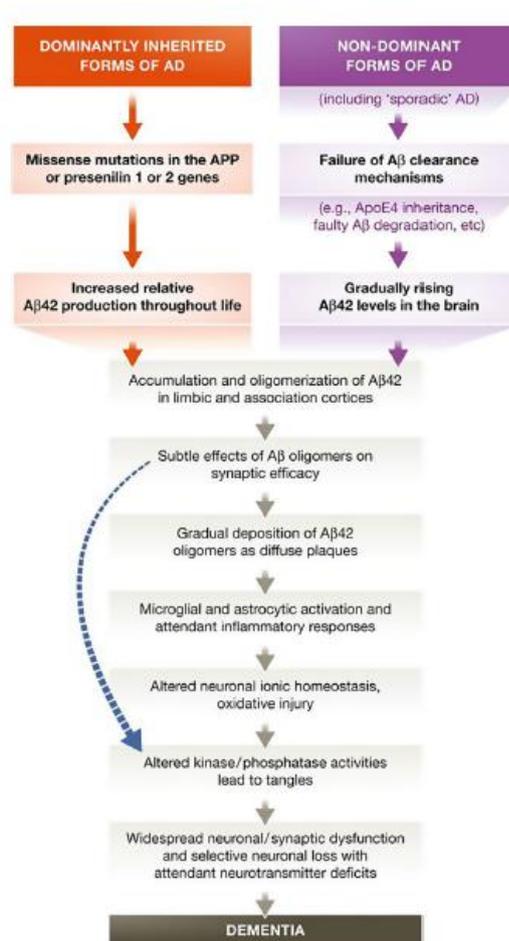


FIGURE 8 : Hypothèse amyloïde de la pathogénèse de la MA (4)

Un aperçu des événements pathogéniques majeurs menant à la maladie d'Alzheimer selon l'hypothèse amyloïde. La flèche incurvée bleue indique que les oligomères A $\beta$  pourraient causer directement des dommages synaptiques et neuronaux et induire une hyperphosphorylation tau, en plus d'activer une cascade inflammatoire.

*b.* Hypothèse microbienne ou hypothèse inflammatoire (10)

On a récemment émis l'hypothèse que la maladie d'Alzheimer pouvait être associée à une dysbiose des microorganismes intestinaux : cette hypothèse est liée au fait que la flore intestinale est capable d'influencer l'activité cérébrale et causer des dysfonctionnements. Autant de preuves grandissantes en ce domaine mènent à la définition de l'axe cerveau-intestin tel que nous le verrons en partie 3. L'association entre le microbiote intestinal et la MA est également en lien avec le rôle central de l'inflammation dans le développement et le cours de la maladie.

Le lien entre microbiote intestinal et MA a été envisagé du fait du rôle de l'inflammation dans cette pathologie : le cerveau est capable d'initier une réponse

immunitaire face à différents agresseurs tels que les pathogènes ou tout autre évènement nocif. Sous des conditions normales, cette réponse immune est conduite par la microglie et se termine par l'élimination des pathogènes, des cellules mortes ou d'autres débris cellulaires et par la restauration du tissu. En revanche, dans certaines conditions pathologiques où l'agresseur persiste ou bien en cas de réponse immune altérée, un processus chronique d'inflammation peut être délétère pour les neurones : ceux-ci relarguent des substances qui maintiennent le processus inflammatoire et la réponse immunitaire, à l'origine d'une neuro-inflammation. Cette réponse immune peut avoir lieu soit au bénéfice soit au détriment du cerveau, selon la force de leur activation. Une neuro-inflammation prolongée a montré être la cause ou la conséquence de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. En particulier, des hauts taux sériques de cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL1, IL6 TNF  $\alpha$  et TGF  $\beta$ , ayant un rôle central dans la neuro-inflammation ont été observés chez des patients malades. Le relargage constant de cytokines par la microglie et les astrocytes semble être dû au dépôt continu du peptide A- $\beta$  dans l'espace extracellulaire. En lien avec l'hypothèse de la cascade amyloïde, ces dépôts mènent à un dysfonctionnement synaptique à l'origine des symptômes cliniques de la démence observés dans la MA. Néanmoins, cette hypothèse a été remise en cause par des échecs répétés d'essais cliniques avec des molécules ciblant le A- $\beta$ . Il est alors assez évident que la dyshoméostasie a lieu en amont des altérations des autres protéines et que divers types cellulaires contribuent au phénotype cognitif de la maladie d'Alzheimer. Le rôle de l'activation de la microglie, en réponse au dépôt A- $\beta$ , a émergé tel un important facteur dans la pathogenèse de la maladie.

Certains gènes encodant des protéines dans la réponse immunitaire innée ont été identifiés comme des éléments clefs de sa physiopathologie. Parmi eux, le récepteur du complément-1, CD33 et Trem2 semblent être impliqués directement ou indirectement dans la réponse de la microglie au dépôt A- $\beta$  : comme montré chez des modèles animaux transgénique, les altérations de ces gènes mènent à une réponse dysfonctionnelle de la microglie.

De plus, des données récentes indiquent que A- $\beta$  lui-même, alors qu'on pensait qu'il était un peptide pro-inflammatoire, apparaît avoir une activité antimicrobienne innée. Ainsi le processus de la neuro-inflammation pourrait être la cause et non la conséquence du processus neurodégénératif dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, il n'est pas encore défini si l'inflammation est l'évènement primaire dans la MA comme de nombreuses études semblent le montrer car de certaines ont affirmé que le dépôt d'A $\beta$  pourrait précéder la microgliose.

Les dernières hypothèses suggèrent un cercle vicieux entre l'accumulation d'A- $\beta$  et l'activation de la microglie dans le cerveau des patients atteints de MA et que la neuro-inflammation induite sur la microglie pourrait être une cible potentielle de molécules anti-Alzheimer. Dans ce contexte, l'idée a été développée qu'une altération du microbiote intestinal (appelé dysbiose) pourrait être un facteur contribuant au processus neuro-inflammatoire observé dans la MA.

## 5. Facteurs de risques et facteurs protecteurs (1,10,11)

### a. Facteurs protecteurs

#### i. Régime alimentaire

L'adoption du régime méditerranéen, caractérisé par un apport riche en poissons et aliments végétaux, avec de l'huile olive comme la première source de graisses monoinsaturés, un faible apport en viande rouge et en volailles et une consommation modérée de vin, semble être associé à une incidence réduite de la MA et des déficiences cognitives légères et ce, indépendamment des niveaux d'activité physique et des comorbidités vasculaires mais également à une progression ralentie de la maladie et à des améliorations des fonctions cognitives, particulièrement sur la mémoire, les fonctions exécutives et la vision.

Les régimes riches en poissons, fruits et végétaux sont riches en antioxydants et en acides gras polyinsaturés (AGPI). Les espèces réactives de l'oxygène sont clairement associées à des dommages neuronaux dans la MA mais les processus neurotoxiques restent flous (on ne sait pas si c'est un événement primaire ou secondaire du processus). Les dépôts A- $\beta$  mènent à une décroissance des concentrations en fer et en cuivre cérébral menant à un stress oxydatif et à des dommages neuronaux. Des études in vitro ont démontré que la vitamine E réduit la peroxydation des lipides associés à A- $\beta$  et l'apoptose. Le carotène et la vitamine C protègent contre la peroxydation des lipides et la vitamine C réduit la formation des nitrosamines et pourrait affecter la synthèse des catécholamines. Leurs effets en population restent cependant incertains.

Il est également possible que l'apport en antioxydants réduise le risque de MA en diminuant le risque de pathologie cérébro-vasculaire.

En dehors de leurs effets sur le stress oxydatif, les AGPI ont des effets bénéfiques sur les fonctions neuronales et vasculaires et sur les processus inflammatoires. Il a par

ailleurs été prouvé qu'un régime méditerranéen supplémenté en huile d'olives et noix améliorerait les fonctions cognitives.

## ii. Activité physique

Des études épidémiologiques et données expérimentales suggèrent que l'activité physique (AP) pourrait promouvoir la santé cérébrale. En comparaison avec des individus sédentaires, les individus pratiquant une activité physique régulière ont montré une diminution du risque de MA de moitié (RR=0,72 pour tout type de démence et =0,55 pour la MA). L'activité physique pourrait impacter la cognition en augmentant le flux cérébral sanguin, l'extraction de l'oxygène et l'utilisation du glucose ainsi que l'activation de facteurs de croissance promouvant les changements de structure cérébrale comme une augmentation de la densité capillaire. Des études chez les rongeurs ont montré que l'activité physique diminuait le taux de formation de plaques amyloïdes.

A contrario, le manque d'activité physique est associé à un facteur de risque de démence.

## iii. Activité intellectuelle et niveau d'instruction

Les personnes qui sont engagées dans des activités stimulant la cognition telles que la lecture, l'apprentissage ou les jeux cérébraux sont moins à-mêmes de développer des démences que les individus qui ne pratiquent pas ces activités (RR= 0,54) et ce d'autant plus en cas de haut niveau d'instruction. Ceci permettrait aux personnes atteintes de mieux résister aux dommages neuropathologiques. 19% des cas de maladie d'Alzheimer sont ainsi potentiellement attribuables à un faible niveau éducatif, ce qui en fait le facteur de risque responsable de la plus forte proportion de cas.

## b. Facteurs de risques(1,6,11–13)

### i. Facteurs de risques non génétiques

La maladie d'Alzheimer est une maladie du sujet âgé, cependant on commence à s'intéresser de plus en plus, non pas aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic, mais plus globalement à la vie entière du sujet, en particulier la période « midlife », vers 40-50 ans. Les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la

vie et se cumuler tout au long de celle-ci et avoir des effets différents selon les périodes de la vie.

## Pathologies cérébro-vasculaires

Les changements cérébrovasculaires tels que les infarctus hémorragiques, les ischémies corticales, les vasculopathies ou les modifications de la substance blanche augmentent le risque de démence mais les mécanismes spécifiques qui sous-tendent cette relation restent flous (cf. FIGURE 9 : Mécanismes potentiels reliant les pathologies vasculaires à la MA).

Les infarctus ou les hyperdensités de la substance blanche pourraient mener directement à des lésions des régions cérébrales importantes aux fonctions mémorielles, tels que le thalamus ou la projection thalamo-corticale.

En outre, ils pourraient également augmenter le dépôt de A- $\beta$ , qui, comme vu précédemment, mène à un déclin cognitif ou peut induire des réponses inflammatoires impactant les fonctions cognitives.

L'hypoperfusion cérébrale peut mener à une surexpression de la kinase dépendante des cyclines (CDK5), qui est une sérine-thréonine kinase critique dans la formation des synapses et dans la plasticité synaptique. Une activation exagérée de CDK5 est associée à une apoptose neuronale donc à une mort neuronale. Cette kinase pourrait également être impliquée dans la phosphorylation anormale de la protéine tau, contribuant à la formation d'enchevêtrement neurofibrillaires reliant ainsi les amas neurofibrillaires aux plaques amyloïdes.

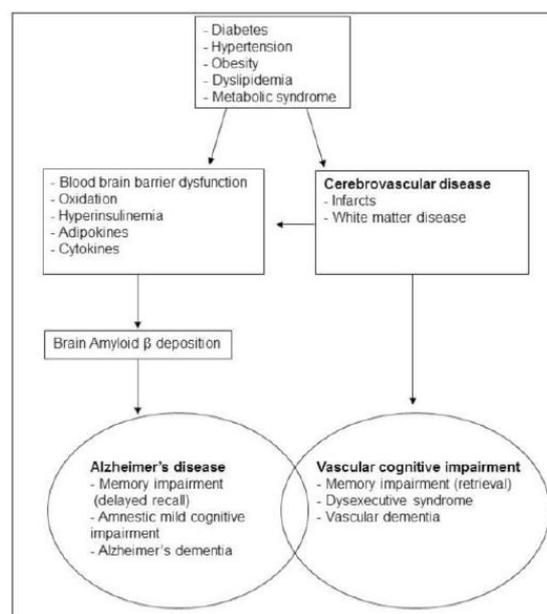


FIGURE 9 : Mécanismes potentiels reliant les pathologies vasculaires à la maladie d'Alzheimer (1)

### Pression artérielle

Les données concernant les études liant les pressions artérielles à un déclin cognitif et à une démence restent incohérentes. Cependant, l'association entre les tensions artérielles élevées au milieu de la vie (40 à 60 ans) et un déclin cognitif plus tardif a été démontré à travers plusieurs études de cohortes : ainsi une tension artérielle élevée au milieu de la vie augmente le risque de 50% dans la vie ultérieure de troubles cognitifs, de démence et de maladie d'Alzheimer. L'hypertension pourrait augmenter le risque de maladie d'Alzheimer en altérant la barrière hématoencéphalique menant à une extravasation de protéines dans le tissu cérébral. Celle-ci provoque alors des dommages cellulaires, une réduction des fonctions neuronales et synaptiques, une apoptose et une augmentation de l'accumulation A- $\beta$  menant à des troubles cognitifs.

Avec l'âge qui augmente, les effets de la tension artérielle élevée sur la maladie d'Alzheimer diminuent et peuvent même s'invertir (devenant un facteur protecteur après un certain âge...). Ceci s'explique par le fait que lors de la mise en place de la maladie, la pression artérielle diminue, possiblement due à un raidissement des vaisseaux, une perte de poids et des changements dans la régulation autonome du flux sanguin.

### Diabète de type 2

Il semblerait que le diabète de type 2 (DT2) pourrait presque doubler le risque de MA (RR =1,39). Les mécanismes liant le DT2 à la MA sont flous mais pourraient inclure des mécanismes cérébrovasculaires et non-cérébrovasculaires.

Les mécanismes cérébrovasculaires sont basés sur le fait que le diabète de type 2 est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et est le plus souvent accompagné d'autres pathologies vasculaires à risque dont l'hypertension et la dyslipidémie. Le diabète de type 2 pouvant être régulièrement associé à des infarctus, ceci suggère que la présence d'infarctus - qui à son tour diminue le seuil d'amyloïde nécessaire pour provoquer une déficience cognitive - peut représenter le principal mécanisme de liaison du diabète de type 2 à la maladie d'Alzheimer d'apparition tardive.

Les mécanismes non cérébrovasculaires liant potentiellement le diabète de type 2 à la maladie d'Alzheimer d'apparition tardive incluent à la fois l'hyperinsulinémie et des produits avancés de la glycosylation. L'hyperinsulinémie précède l'apparition du diabète de type 2, celle-ci est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. L'hyperinsulinémie perturbe la clairance d'A- $\beta$  par phénomène de compétition avec l'IDE (enzyme dégradant l'insuline) donc augmente les concentrations en A- $\beta$ 42 dans le liquide céphalorachidien (marqueur de la clairance cérébrale d'A- $\beta$  et marqueur indirect du risque de MA tardive). L'insuline cérébrale peut donc augmenter les dépôts d'A- $\beta$  et la phosphorylation de la protéine tau, qui sont centrales dans la pathogénèse de la MA typique. De plus, il existe des récepteurs à l'insuline dans le cerveau dont l'hippocampe et le cortex entorhinal, structures qui sont affectées précocement en cas de MA typique.

### Poids du corps

Des études prospectives ont relié un faible et fort poids du corps à un risque accru de déficits cognitifs et de MA. Elles suggèrent ainsi une relation en U qui dépend de l'âge auquel le poids est mesuré et semble découler de l'obésité abdominale. En cas d'obésité, le risque de MA pourrait être accru de 60% : serait en cause une résistance à l'insuline précédant l'apparition ou non d'un diabète de type 2. De plus, l'obésité est largement associée à un risque accru d'hypertension, d'accident vasculaire et de diabète. Les patients en surpoids présentent une atrophie de la substance blanche dans leurs noyaux gris centraux et corona radiata mais le mécanisme par lequel l'obésité provoque ces modifications reste flou.

Par ailleurs, il existe des preuves d'une causalité inverse au cours des années précédant l'apparition de la démence causée par une perte de poids corporel due à la malnutrition pendant la phase prodromique de la démence.

### Taux lipidiques plasmatiques

Les études qui ont analysé la relation entre le taux lipidique sanguin et le risque de MA indiquent tous de dangereux effets. On a ainsi clairement identifié plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol ou de son transport comme des gènes de susceptibilités à la MA : l'apolipoprotéine E (APO-E), l'apolipoprotéine J (APO-J), ATP-binding cassette subfamily A membre 7 (ABCA7), et le récepteur lié à la sortiline (SORL1). Les études fonctionnelles en biologie cellulaire démontrent une implication critique des radeaux lipidiques de cholestérol dans la modulation de la protéine

précurseur de A- $\beta$  par  $\beta$ -sécrétase et  $\gamma$ -sécrétase résultant en une production altérée de A- $\beta$ . En revanche, il existe des faibles échanges entre le cholestérol circulant et le cholestérol cérébral : l'augmentation du taux de cholestérol membranaire est protectrice en inhibant la perte d'intégrité de la membrane par cytotoxicité amyloïde, et le cholestérol cellulaire inhibe la colocalisation de la protéine précurseur de la  $\beta$ -sécrétase 1 et de la A- $\beta$  dans les domaines membranaires non articulés, augmentant ainsi la génération de plasmine, un enzyme dégradant l'A- $\beta$ .

### Tabagisme

De nombreuses études ont démontré que fumer diminuait le risque de maladie d'Alzheimer, tandis que d'autres ont montré que fumer augmentait ce risque ou n'avait pas d'effet sur la probabilité de développer cette pathologie. Le risque relatif serait ainsi compris entre 1,20 et 1,60 mais on estime qu'on peut attribuer 14% des cas au tabagisme (ceci étant dû à sa prévalence élevée).

Quatorze études de cohorte non affiliées aux industries du tabac ont montré une augmentation significative du risque de MA par le tabac. Fumer pourrait affecter le risque de MA notamment par l'augmentation de la production de radicaux libres, menant à un haut stress oxydatif ou encore par affaiblissement du processus d'inflammation du système immunitaire, menant à l'activation de phagocytes et à des dommages oxydatifs. De plus, le tabagisme est connu pour être un facteur de risque de maladies cérébrovasculaires.

En revanche, il existe aussi des éléments de preuve pour un effet protecteur, suggérant que la nicotine induit des augmentations en nAChR (nicotinic acetylcholine receptors) qui pourraient contrebalancer la perte en nAChR observée dans la MA menant à un déficit cholinergique.

### Lésion cérébrale traumatique

Les études rétrospectives ont suggéré que les individus avec des lésions traumatiques cérébrales ont un plus haut risque de démence que les individus sans ces lésions. A travers ces patients, le risque est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Après un tel trauma, les pathologies A- $\beta$  et tau gagnent du terrain à travers le cerveau, les taux d'A- $\beta$  dans le liquide céphalorachidien augmentent et l'APP est surproduit. Le fait que plus d'un tiers des cas de MA soient potentiellement attribuables à

des facteurs de risques modifiables met en lumière le potentiel de réduction des cas dans une stratégie de prévention.

## ii. Facteurs de risques génétiques

Près de 70% des chances de développer la MA pourraient être attribués à la génétique.

La forme familiale et précoce est liée aux mutations des gènes APP, PSEN1 et PSEN2 tandis que la forme tardive, est principalement liée à un polymorphisme du gène de l'apolipoprotéine E sur le chromosome 19q13, et tout particulièrement avec la présence de l'E4.

### Maladie d'Alzheimer d'apparition précoce (EOAD)

Ce sont plus de 30 mutations qui ont déjà été décrites dans le gène de l'APP, situé sur le chromosome 21q21, elles sont associées à 15% des cas d'EOAD. Les mutations du gène de la préséniline 1 (PSEN1, chromosome 14q24.3) et préséniline 2 (PSEN2 chromosome 1q31-q42) sont respectivement associées à 80 et 5% des EOAD. La plupart des mutations dans les gènes APP ou PSEN1 mènent à une augmentation du ratio A- $\beta$  42/ A- $\beta$  40 (soit par diminution d'expression de A- $\beta$ -40, soit par augmentation d'expression de A- $\beta$ -42, soit les deux). Ce déséquilibre favorise le dépôt de A- $\beta$  dans le tissu cérébral, favorisant la cascade amyloïdogène.

### Maladie d'Alzheimer d'apparition tardive (LOAD)

L'ApoE est une protéine liant les lipides qui est exprimée sous 3 isoformes, codée par 3 allèles : APOE $\epsilon$ 2 3 et 4, menant aux isoformes ApoE2/E3 / E4. Leur répartition est variable (E3 est la plus fréquente), et semble répartie de façon différente en population et entre les ethnies.

L'allèle APOE4 est associé à un risque accru multiplié par 2 voire 3, et avoir 2 copies de l'allèle est associé à un risque x5 voire plus. APOE4 est également associé à

des performances cognitives plus faibles en particulier dans le domaine de la mémoire mais aussi à une déficience cognitive légère et avec une tendance à la démence. Alors que le risque attribuable à la population d'APO-E4 est estimé entre 20-50%, la présence d'E4 n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie. A contrario, la présence de l'allèle ε2 réduit le risque de développer la maladie

Les causes de l'association entre ApoE et la maladie ne sont pas encore bien connues même si certains mécanismes ont été proposés : il semblerait que l'isoforme ApoE4 se lie au peptide A-β, favorisant sa polymérisation en fibrilles et donc son dépôt, tandis que ApoE2 et ApoE3 en favorisent la clairance, diminuant les dépôts. Apo E a donc un effet neuroprotecteur et est capable d'agir sur le développement neuronal De plus, les fragments ApoE générés par la protéase ont des effets toxiques, qui mènent à des dégâts sur les neurones et favorisent le dépôt A-β.

Plus récemment il a été observé que de rares altérations dans le gène TREM 2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, 6p21) élevaient le risque de développer la MA de 2,9%, cependant le mécanisme par lequel ce défaut influe sur la MA reste incertain. La TREM2 est une protéine de surface exprimée sur la microglie qui a pour fonction de moduler la phagocytose et les réponses inflammatoires. Ainsi, en cas de déficit TREM2 se produirait une accumulation de débris cellulaires promouvant un microenvironnement inflammatoire (la capacité d'élimination des dépôts peptidiques étant altérée), favorisant le dépôt des plaques amyloïdes.

L'ensemble des facteurs de risque et facteurs protecteurs de la MA sont résumés sur la FIGURE 10.

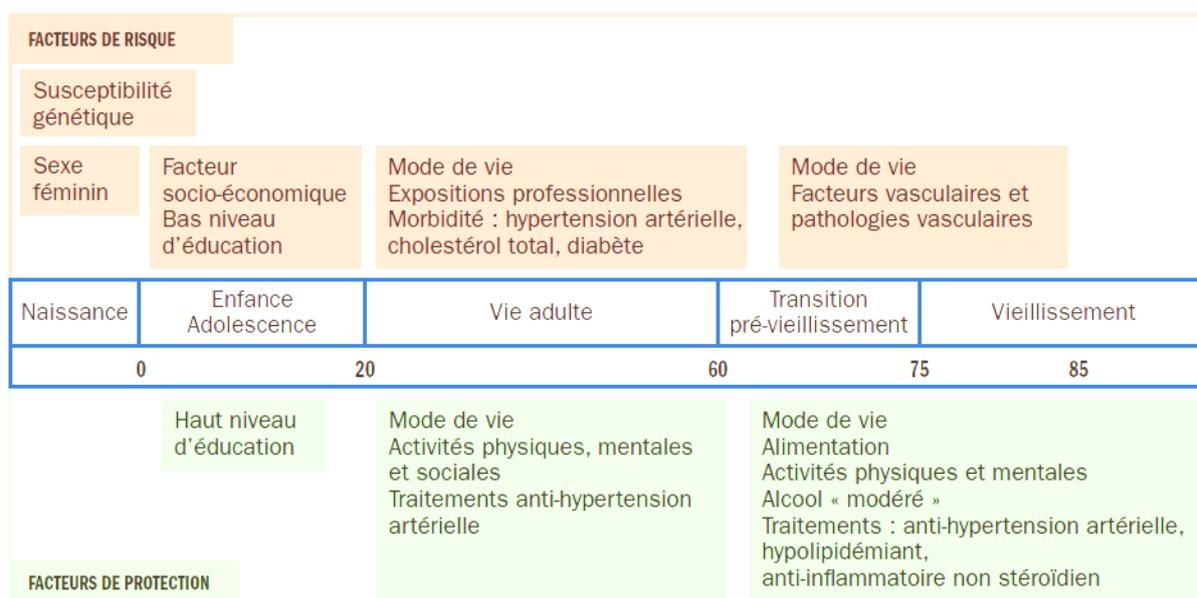


FIGURE 10 : Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer : en rouge, les facteurs de risque ; en vert les facteurs protecteurs (6)

## 6. Clinique (6,13–19)

La présentation la plus courante de la MA est celle d'une personne âgée souffrant de problèmes de mémoire épisodique, insidieux et progressifs. À ce stade, le patient répond à des critères de déficience cognitive légère amnésique. Par la suite, émergent des difficultés topographiques ainsi que des difficultés de réalisation de plusieurs tâches en même temps (difficulté à la multitâche) et une perte de confiance.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, les difficultés cognitives deviennent plus profondes et plus répandues, elles vont donc compromettre les activités de la vie quotidienne ; c'est en général à ce stade que le patient sera diagnostiqué. La dépendance ne cesse de croître. On verra apparaître au fur et à mesure un changement de comportement, une mobilité réduite, des hallucinations voire des convulsions. Le décès survient en moyenne 8,5 ans après le diagnostic.

Un certain nombre de syndromes cliniques atypiques (non-mémoriels) sont également reconnus, en particulier dans les cas plus jeunes. Il s'agit notamment de problèmes visuospatiaux et visuoperceptuels, dyspraxie ou d'aphasie logopénique (recherche de mots, anomies). Même si la MA est considérée comme une pathologie cognitive, la plupart des patients atteints développent des symptômes neuropsychiatriques. De tous, la dépression et l'apathie en sont les plus fréquemment observés et les plus persistants, quelle que soit la phase de la maladie. Après que la maladie ait progressé, des hallucinations et une agressivité deviennent plus courants. Les altérations du rythme veille-sommeil sont également fréquemment décrites. Ces symptômes neuropsychiatriques sont associés à des répercussions délétères majeures sur la vie quotidienne, la qualité de vie et le passage en institution, mais également sur la vie des aidants.

Dans les formes familiales, on verra plutôt une présentation amnésique typique, bien qu'à un âge beaucoup plus jeune. Certaines mutations PSEN1 sont associées à des caractéristiques supplémentaires, notamment une myoclonie prédominante, des convulsions et une paraparésie spastique.

### a. Signes précliniques

Le stade préclinique de la MA est inconstant et aucun symptôme ni signe fiable ne permet de pratiquer un diagnostic précoce avant la manifestation de déficits irréversibles.

La durée de cette phase n'est aujourd'hui pas établie même si certaines études suggèrent que ce stade pourrait durer plusieurs décennies.

## *b.* Evolution

On considère que la maladie évolue en stades : stade prédéméntiel, démence légère, puis démence sévère. Au stade de la démence légère, les difficultés de mémoire déclarative sont fréquentes. La fréquence des symptômes dépressifs est inconstante, mais le patient parvient généralement à vivre seul. La supervision est nécessaire au stade de la démence modérée : d'autres domaines cognitifs sont alors affectés. Les perturbations non cognitives de la pensée, de la perception, de l'affect et du comportement exercent un stress croissant sur les aidants et l'entourage.

La dépendance totale des patients, qui développent fréquemment des troubles neurologiques, est typique du stade avancé de la maladie.

## *c.* Signes cliniques

### *i.* Troubles mnésiques

Les troubles mnésiques sont le symptôme le plus connu et le plus caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Cette perte de mémoire est progressive et affecte en premier lieu la mémoire des faits les plus récents (date, anniversaire à souhaiter, rendez-vous, courses...), appelée mémoire épisodique.

Ensuite sont altérés les faits plus anciens avec la mémoire sémantique et la mémoire à long terme : éléments autobiographiques, événements historiques ... En dernier lieu sont atteints les acquis fondamentaux (culturels, professionnels...). La mémoire procédurale est la plus longtemps préservée (jouer du piano, se servir d'un couteau, ...).

Les pertes mnésiques sont liées à l'atteinte de la région hippocampique, centre de contrôle de la mémorisation.

## ii. Syndrome aphaso-aproxo-agnosique

Le syndrome des 3A ou syndrome aphaso-aproxo-agnosique survient plus tardivement que les troubles mnésiques, il est la combinaison d'une aphasie, d'une apraxie et d'une agnosie.

L'aphasie est une perturbation du langage : le patient cherche ses mots, voit son vocabulaire s'appauvrir et utilise un mot pour un autre. Elle est fréquente et hétérogène. Le manque du mot est souvent le premier symptôme ; puis avec les années le discours devient incohérent. La parole se restreint de plus en plus : la communication non verbale est alors essentielle pour maintenir le contact avec le malade.

L'apraxie est une altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré ses fonctions motrices intactes (sans troubles moteurs ni articulaires) : elle touche d'abord les gestes de précision (type écriture) puis atteint tous les gestes de la vie courante tels que l'habillement ou le repas. Celle-ci constitue une baisse d'autonomie considérable et va nécessiter l'aide d'une personne pour chaque acte du quotidien.

L'agnosie est l'impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets ou des visages malgré des fonctions sensorielles intactes, elle peut également concerner des sons, des odeurs ou même le toucher. L'agnosie visuelle est la plus souvent présente, elle explique de nombreux comportements jugés aberrants, la personne utilise des objets de manière incorrecte car elle les a en réalité mal identifiés. Elle est source de sensation désagréable pour le malade et est souvent mal vécue par les aidants lorsque que celui-ci peine à les reconnaître.

Dans la plupart des cas, le patient sera également anosognosique : il n'aura pas conscience de sa maladie.

## iii. Troubles des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives désignent l'ensemble des processus cognitifs de haut niveau, qui jouent à la fois un rôle de chef d'orchestre (pour organiser les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une action) et permet l'adaptation de l'individu aux nouvelles situations : elles permettent d'effectuer des activités telles que la planification, l'organisation et l'élaboration de stratégies. Ainsi le malade aura des difficultés à initier une action et à l'accomplir jusqu'à sa finalisation. Il abandonnera les tâches les plus complexes car ne saura pas faire face aux difficultés rencontrées.

On aura donc : des troubles de l'attention (celle-ci devient instable, sensible à toute perturbation avec des difficultés à la multitâche), des difficultés de planification et d'organisation, d'autant plus si la tâche est complexe, des difficultés de raisonnement.

#### iv. Apathie

Devant un patient présentant des troubles cognitifs débutants, un diagnostic de dépression est très souvent posé avant le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Cependant, l'apathie est le symptôme comportemental le plus fréquent au stade pré-déméntiel de la maladie.

L'apathie est définie par la HAS comme un « *déficit persistant de la motivation rapporté par le sujet lui-même ou par l'entourage* ». Ce déficit motivationnel contraste avec le niveau antérieur de fonctionnement du sujet ainsi qu'avec les standards d'âge et de culture. L'apathie se manifeste à la fois par une dimension comportementale, cognitive et émotionnelle : il y a baisses des comportements volontaires dirigés vers un but. En clair on observera chez le patient : une perte d'énergie, de motivation, d'initiatives, un désintérêt envers toute activité et un appauvrissement des activités sociales. L'ensemble de ces signes contraste avec le comportement antérieur du malade et persiste plus de 4 semaines. Présent chez 6 patients atteints de la maladie d'Alzheimer sur 10, ce symptôme ne doit pas être confondu avec la dépression. Pourtant, il est souvent mal pris en charge et traité par des antidépresseurs.

Un diagnostic différentiel devra donc être réalisé, sachant qu'aucune substance psychotrope n'a montré d'efficacité dans l'apathie des maladies neurodégénératives. Cette prise en charge devra être pluri et interprofessionnelle.

La HAS recommande d'utiliser l'inventaire neuropsychiatrique (NPI (neuropsychiatric inventory, disponible en ANNEXE 1)), pouvant être réalisé à domicile par un aidant ou un professionnel, ou en établissement spécialisé par un soignant. L'inventaire apathie (IA, disponible en ANNEXE 2) est un test complémentaire permettant une évaluation des composantes symptomatiques de l'apathie.

Il est recommandé de diminuer puis d'arrêter dans la mesure du possible les médicaments pouvant, de par leurs effets secondaires, favoriser l'apathie (antidépresseurs en particulier).

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) et la mémantine ne sont pas recommandés chez des patients apathiques ayant une maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée. Néanmoins, ils peuvent être prescrits dans le cadre de la prise en charge globale d'une maladie d'Alzheimer conformément aux recommandations de la HAS.

#### *d. Symptômes psycho comportementaux liés à la démence*

Les troubles du comportement sont au cœur du problème de santé publique. D'une manière globale, la fréquence des symptômes psychologiques et comportementaux des démences est importante puisque plus de 80 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent ce type de symptômes : ils occasionnent une part importante de la souffrance des patients et des aidants, et conditionnent fortement le mode de vie du patient et son parcours de soins (cf. FIGURE 11 : Fréquence des symptômes psychologiques et comportementaux évalués avec l'inventaire neuropsychiatrique dans la MA).

Les troubles du comportement chez le malade d'Alzheimer sont représentés par des comportements, des attitudes, des expressions dérangeantes, perturbatrices ou dangereux pour le malade ou pour autrui. Ils sont très fréquents au cours de la MA et signalent le plus souvent une rupture par rapport au fonctionnement antérieur du patient. Ils fluctuent à la fois en fréquence et en intensité : ils évoluent et s'aggravent avec la progression de la maladie, ils sont souvent à l'origine d'une institutionnalisation du patient.

Ces troubles du comportement s'expriment sur un mode productif (cris, agitation, irritabilité, agressivité, euphorie, comportement d'opposition, hallucinations, délires ...) ou déficitaire (anxiété, dépression, ...).

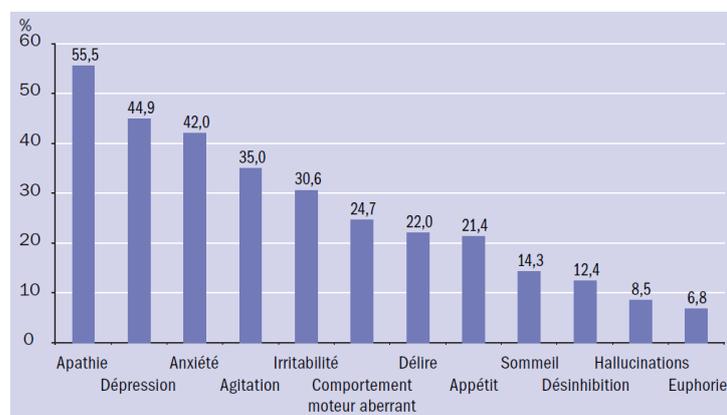


FIGURE 11 : Fréquence des symptômes psychologiques et comportementaux évalués avec l'inventaire neuropsychiatrique dans la maladie d'Alzheimer(6)

Ils sont donc à l'origine d'une part importante des prescriptions de neuroleptiques : leur efficacité pour traiter ou prévenir les troubles du comportement est faible et à l'origine de nombreux effets secondaires voire interactions médicamenteuses.

## **B. Diagnostic**

Avant 2007, un diagnostic de certitude ne pouvait être établi uniquement qu'en post-mortem, grâce à l'étude anatomo-pathologique du cerveau. Aujourd'hui, les moyens mis à notre disposition, grâce aux avancées de la recherche et de la technologie, permettent d'établir un diagnostic non équivoque de maladie d'Alzheimer du vivant du patient.

### **1. Dépistage (6,16,20–22)**

#### **a. En population générale**

Le dépistage de la maladie d'Alzheimer n'est pas recommandé en population générale dans l'état actuel des connaissances et avec les moyens actuels du système de santé car il existe peu de preuves de l'amélioration du pronostic de personnes systématiquement dépistées.

Le diagnostic plus précoce de personnes ayant une plainte doit par contre être encouragé et ce quel que soit l'âge du patient : en effet seuls 20% des plaignants âgés de plus de 85 ans sont adressés vers un spécialiste, alors que ce recours au spécialiste était rencontré pour près de la moitié des sujets âgés de 65 à 74 ans. Après 85 ans 4 malades sur 5 n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées.

### b. Pour une population cible

Le délai entre le début de la démence et le diagnostic est de vingt-quatre mois en moyenne en France : seuls 40 % des patients consultent pour la première fois à un stade de démence légère, tandis que la plus grande part (54 %) est diagnostiquée à un stade modéré et certains uniquement à un stade sévère (7 %). Ce sous diagnostic est à la fois lié au patient, à l'entourage et au médecin. Même s'il n'existe pas de traitement permettant d'empêcher la progression de la maladie, la reconnaître permet une prise en charge qui améliorera la qualité de vie des patients ainsi que celle de leur proche, et permet d'inscrire le patient dans une filière de prise en charge spécifique.

Une démarche diagnostique se doit d'être proposée, surtout en cas de troubles de la mémoire aux personnes se plaignant de ressentir une modification récente de leur cognition ou de leur état psychique ou aux personnes chez lesquelles l'entourage remarque l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs ou un changement psychocomportemental non expliqué par une pathologie psychiatrique. Ceci implique à la fois un accompagnement et une prise en charge : le diagnostic précoce permettrait ainsi une meilleure qualité de vie aux patients et aux aidants sur un temps prolongé, de limiter les situations de crise, et de retarder l'entrée du patient en institution. Il permet au patient et à sa famille d'être informé sur la maladie et d'en devenir l'acteur.

### c. Repérage des premiers signes d'un trouble neurocognitif

La maladie d'Alzheimer est principalement à l'origine de troubles neurocognitifs (TNC). Ceci est un syndrome défini comme un déclin d'une ou plusieurs fonctions cognitives, de façon significative et évolutive, non expliqué par un état confusionnel ou par une maladie mentale. Le TNC était autrefois communément nommée démence. Quel que soit le TNC en jeu (que la maladie soit neurodégénérative ou non) le déficit cognitif résulte en une baisse significative de l'autonomie dans tous les actes du quotidien (faire la vaisselle, ranger les courses, conduite automobile, ...). De ce fait, la présence d'un aidant devient rapidement indispensable.

Comme vu précédemment, les troubles mnésiques sont le l'un des symptômes les plus connus chez les malades d'Alzheimer, cependant tous les troubles mnésiques ne sont pas directement associés à cette maladie. D'autres signes pouvant être liés à des troubles cognitifs seront à surveiller tels que l'attention, le langage, l'orientation les

praxies et gnosies, les fonctions exécutives et la cognition. Le médecin généraliste pourra alors distinguer une plainte mnésique a priori banale d'une autre à plutôt inquiétante. On considère une plainte mnésique comme inquiétante si celle-ci est isolée et persistante et associée à d'autres symptômes tels que des oublis complets d'événements autobiographiques pertinents sans efficacité des indices, des signes anxieux, surtout s'ils sont d'apparition récente, des difficultés d'orientation spatiale, à dater les événements, à trouver ses mots ou des noms connus, des oublis grossiers, des difficultés à utiliser des objets, une modification du caractère ou du comportement (irritabilité ou perte d'initiative), des troubles du sommeil, troubles alimentaires, des difficultés à s'organiser, à planifier, des conduites à risque (erreur sur les médicaments, conduite automobile, etc.)... Ceci pouvant être corroboré par l'entourage (le ou les aidants) témoignant d'un changement de personnalité, de statut cognitif de caractère ou signalant des conduites à risques.

Les symptômes de la MA pouvant parfois être proches de ceux de la dépression, le diagnostic différentiel devra alors être réalisé lors d'une consultation mémoire avec un médecin spécialisé vers qui le médecin traitant devra orienter le patient et/ou l'aidant. Cette consultation mémoire est nécessaire afin de confirmer le diagnostic de TNC puis de définir les objectifs de prise en charge. *Les consultations mémoire* sont menées par une équipe pluridisciplinaire : neurologue ou neuro-psycho-gériatre ou médecin gériatre ou psychiatre et psychologue, neuro-psychologue ou orthophoniste. Elle consiste en une évaluation multidimensionnelle : statut cognitif, physique, fonctionnel, familial, social. Un suivi annuel est recommandé. Le consentement du patient devra être recueilli à chaque étape du diagnostic.

#### d. Rôle du pharmacien

La prise en charge du patient pourra démarrer avant même la pose du diagnostic via la discussion avec le malade ou ses aidants de la mise en place d'un plan d'aides et de soins, ainsi que par la révision de l'ordonnance. C'est dans cette révision de l'ordonnance que le pharmacien a tout un rôle à jouer, ceci pouvant passer par la mise en place d'un Bilan Partagé de Médication. Le pharmacien pourra également conseiller le renforcement de mesures non médicamenteuses permettant de réduire les facteurs de risques neurovasculaires : perte de poids si surpoids ou obésité, arrêt du tabac, pratique d'une activité physique (30 min/jour, 5 jours par semaine), réduction de la sédentarité,

équilibrer son alimentation par la consommation de fruits et légumes et réduction de la consommation de sel, limitation de la consommation d'alcool, surveillance et suivi des traitements et de la tension artérielle, contrôle du diabète et des dyslipidémies et contrôle des paramètres biologiques, réduction de l'exposition au stress...

## 2. Evaluation initiale et examen clinique

Le diagnostic de l'évaluation initiale a lieu en plusieurs étapes, pouvant être réalisées en une ou plusieurs consultations : son but est de mettre en lumière d'éventuels changements de comportement et un retentissement des troubles sur les activités quotidiennes.

Un examen clinique classique appréciant l'état général et cardiovasculaire du patient, son degré de vigilance ainsi que la recherche de déficits sensoriels doit être réalisé, avec une évaluation fonctionnelle par échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL, en ANNEXE 3)

## 3. Evaluation cognitive globale

L'étayage du diagnostic de déclin cognitif consiste en un interrogatoire basé sur de nombreux tests dont le test MMSE, MOCA, 5 mots de Dubois, ... Aucun cependant n'est spécifique de la MA.

Quels qu'en soient les résultats, ils ne seront pas suffisants pour poser le diagnostic.

### a. Test de l'horloge

Le test de l'horloge est un test simple, et rapide d'utilisation : il permet de détecter certains troubles cognitifs tels que la praxie, l'attention, le langage, l'orientation dans le temps et l'espace ainsi que les fonctions exécutives (en ANNEXE 4).

Il s'agit de présenter un cercle avec un point au milieu en expliquant que celui-ci représente le cadran d'une montre ou d'une horloge. L'examineur demandera au patient de noter les chiffres puis d'y ajouter les aiguilles sur une heure précise. L'examineur vérifiera l'emplacement des nombres correspondant à chaque heure, la

bonne représentation des petite et grande aiguilles ainsi que le bon emplacement correspondant à l'heure demandée.

Une ou plusieurs erreurs signe la présence de troubles cognitifs ou de démence.

#### *b.* Test MMSE

Le test MMSE ou mini-mental state examination (mini-examen de l'état mental) est un test ancien, utilisé afin de déterminer les capacités cognitives. C'est un test rapide qui comporte 30 items explorant à la fois l'orientation dans le temps et l'espace, la mémoire immédiate, l'attention, le langage et l'apraxie (en ANNEXE 5).

Une fois effectué on obtient un score sur 30 points : au-dessus de 24, il n'y a pas d'atteinte des fonctions cognitives. Un score inférieur à 24 points reflète une atteinte des fonctions cognitives, à moins que la personne ait un faible niveau d'études (dans ce cas, la note doit être inférieure à 20 points).

Le test MMSE n'est pas suffisant pour poser un diagnostic et n'est pas spécifique de la MA : par exemple, on observe que le score MMSE d'un patient en dépression sévère peut parfois être similaire à celui d'un patient atteint de MA en stade sévère. De même le MMSE peut s'avérer normal chez des patients atteints de MA.

#### *c.* Test MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

Le test MoCA permet de contrôler l'effet plafond pouvant parfois être observé avec le MMSE en cas de difficulté de diagnostic chez des personnes n'ayant qu'une atteinte légère. C'est un court questionnaire incluant quelques tâches à accomplir par le patient (ANNEXE 6). Y sont évaluées : la mémoire à court terme, les habiletés visuospatiales, les fonctions exécutives, l'attention, la concentration, la mémoire de travail, le langage et l'orientation dans le temps et l'espace. Les épreuves qui y sont proposées sont souvent plus complexes que celles retrouvées dans le MMSE.

Un score sur 30 est obtenu et peut être interprété ( $\geq 26/30$  = pas d'atteinte neurocognitive ;  $18-25/30$  = atteinte légère ;  $10-17$  = atteinte modérée ; moins de 10 = atteinte sévère).

### **4. Bilan biologique**

Un bilan biologique pourra être demandé afin d'orienter le médecin traitant vers une possible étiologie. A minima seront réalisés : un dosage de la thyroïdostimuline (TSH), un hémogramme, une CRP, un ionogramme avec la natrémie, une glycémie, une albuminémie, un bilan rénal ; avec selon le contexte un dosage de vitamine B12, B9 (folates), un bilan hépatique, une sérologie syphilitique, VIH et maladie de Lyme. Dans tous les cas une imagerie cérébrale devra être réalisée.

## 5. Test paraclinique (1,23,24)

### c. IRM structurelle

L'IRM ou imagerie par résonance magnétique nucléaire permet d'observer le cerveau et donc son atrophie potentielle. Les coupes sont coronales afin de visualiser l'hippocampe (zone de la mémorisation). Grâce à l'IRM, il est possible d'obtenir des vues en deux ou trois dimensions du cerveau. En cas de contre-indication, une tomodensitométrie cérébrale sans injection de produit de contraste est réalisée. La MA de forme tardive est caractérisée à l'IRM par une atrophie du lobe temporal médial, en particulier dans le para-hippocampe et dans la région de l'amygdale (Cf. FIGURE 12).

Pour les formes précoces, l'atrophie cérébrale peut être étalée plus postérieurement et même impliquer le cortex postérieur, les lobes occipitaux, le cingulaire postérieur et le précuneus. Une atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal est associée à un déclin dans la fonction de mémoire, à des troubles mémoriels et à un risque accru de MA. Des changements de la substance blanche peuvent également être observés.

Cependant, aucun de ces changements ne sont spécifiques à la MA, pouvant être observés chez d'autres pathologies neurodégénératives ainsi que dans le processus de vieillissement physiologique. En revanche, il semblerait que ces biomarqueurs structurels soit discriminants au diagnostic de la MA.

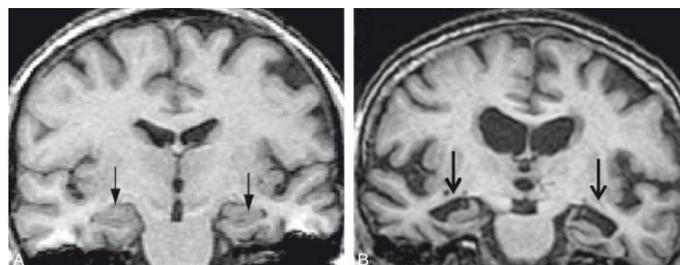


FIGURE 12 : IRM cérébrale pour le diagnostic positif de la maladie d'Alzheimer (23). Les flèches localisent les hippocampes. Coupes coronales passant par le grand axe de

l'hippocampe. *A.* Cerveau sain, pas d'atrophie des hippocampes. *B.* Patient Alzheimer : atrophie hippocampique bilatérale.

*d.* Tomographie par émission de positons (TEP-scan)

La TEP et la tomodensitométrie par émission de photons uniques (SPECT) sont des outils de diagnostic de la démence de bon diagnostic et de pronostic. Plusieurs ligands de tomographie par émission de positons (TEP) ciblant l'activité amyloïde, tau ou métabolique ont été étudiés dont le FDDNP (2-(1-{6-[(2-[F-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene)malononitrile)). Le FDDNP visualise les agrégats de protéines dans les régions limbiques, y compris l'hippocampe et l'amygdale, est en corrélation avec les déficits cognitifs dans la MA, et différencie les personnes atteintes de MA, MCI et sans déficience cognitive (cf. FIGURE 13)

Le composé B de Pittsburgh se lie sélectivement aux plaques corticales et striatales  $A\beta$ , présentant une forte corrélation positive avec le diagnostic de la MA, des plaques amyloïdes fibrillaires à l'autopsie et est inversement corrélé avec les niveaux de LCR  $A\beta_{42}$  en présence de la MA clinique.

Le florbetaben (18F-BAY94-9172) et le Florbetapir (18F AV-45) sont d'autres agents d'imagerie amyloïde.

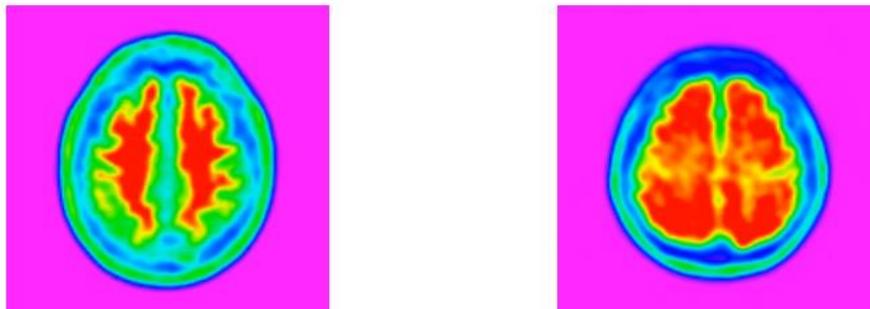


FIGURE 13 : Visualisation par TEP de la charge en  $\beta$ -amyloïde de deux cerveaux  
A gauche un cerveau sain ; à droite un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer. La couleur rouge correspond à la plus forte concentration en protéine  $\beta$ -amyloïde. (24)

## 6. Autres

### *a.* Ponction lombaire

Une ponction lombaire peut être demandée car elle permet le dosage dans le liquide cébrospinal de marqueurs biologiques spécifiques à la maladie d'Alzheimer tels

que la protéine tau, la protéine tau-phosphorylée et le peptide  $\beta$ -amyloïde : ainsi en cas de MA on verra un taux de peptide amyloïde A- $\beta$ -24-1 abaissé, la protéine tau augmentée (de 2 à 3 fois la norme) et les protéines tau-hyperphosphorylées augmentées. Le recours à la ponction lombaire est une véritable plus-value en matière de diagnostic c'est pourquoi elle est de plus en plus fréquemment demandée.

#### *b. Tests génétiques*

Les tests génétiques, qui nécessitent le recueil du consentement éclairé, peuvent être utilisés pour identifier les causes autosomiques dominantes de la MA en cas de suspicion. La disponibilité croissante de panels génétiques utilisant le séquençage de nouvelle génération permet de tester simultanément un grand nombre de gènes à un coût raisonnable. Les tests de routine des facteurs de risque génétiques (par exemple le statut ApoE) ne sont actuellement pas recommandés.

En pratique clinique, l'association examen clinique (incluant le bilan précis des fonctions cognitives avec évaluation neuropsychologique), imagerie cérébrale par IRM et bilan biologique suffit à obtenir un diagnostic de haute probabilité. Le recours à l'imagerie métabolique par TEP-scan et au dosage des biomarqueurs du liquide cébrospinal n'est actuellement pas systématique mais on pourra y avoir recours en cas de doute, de cas difficile ou atypique.

#### **7. Annonce du diagnostic (18)**

Il est du devoir du médecin qui a réalisé le diagnostic de l'annoncer au patient en respectant certaines modalités, notamment celle du droit du patient de savoir ou de ne pas savoir ainsi qu'en respectant le secret professionnel. En effet, si le patient le souhaite, il pourra ne pas être informé des résultats des d'explorations réalisées. L'annonce du diagnostic doit permettre de respecter la liberté de choix de la personne ainsi que sa dignité mais aussi de favoriser la capacité du patient à organiser sa vie : sauf volonté du patient, le médecin réalisera la déclaration en ALD15 (affection de longue durée) et informera le médecin traitant du diagnostic mais également de son retentissement psychologique sur le patient et les aidants ainsi que la prise en charge mise en œuvre. Le médecin devra avoir connaissance préalablement des antécédents du patient (notamment si troubles psychiatriques dont les troubles dépressifs), de son histoire de vie, des antécédents familiaux de MA et des représentations et crainte que pourrait avoir le patient vis-à-vis de cette maladie.

L'annonce du diagnostic devra être explicite et réalisée dans un lieu approprié pour un entretien singulier et une écoute facilitée, sans sollicitations extérieures du médecin. C'est à la demande du patient que l'annonce pourra éventuellement être partagée avec l'un de ses proches. Le terme de « maladie d'Alzheimer » devra être cité.

Par la suite, il appartient au médecin traitant d'évaluer la bonne compréhension de l'annonce qui lui a été faite par le médecin spécialiste : il devra expliciter le diagnostic et répondre aux questions du malade et /ou de l'aidant lors d'une consultation dédiée. Celui-ci présentera un plan de soins et d'aides : réseaux, MDPH (maison départementale des personnes handicapées), CMP (centre médicopsychologique pour adultes), CLIC (centres locaux d'information et de coordination gérontologique), MAIA (méthode d'action intégration autonomie) ...

Plus tard, selon l'évolution de la maladie, certaines situations de la vie quotidiennes devront être abordées telles que les souhaits et projets du patient et de son entourage, le repérage de situations à risques (repassage, usage d'outils dangereux, chasse, ...), l'adaptation du logement ou une alternative au domicile, la conduite automobile et l'indication d'une protection juridique.

### **C. Prise en charge actuelle**

Le handicap lié à la MA étant multiple, sa prise en charge se doit d'être multidimensionnelle : cognitive, psychique, fonctionnelle, sociale mais surtout centrée sur le patient et son environnement. Ainsi elle nécessite un accompagnement du patient mais aussi de ses aidants, associant des thérapies de réadaptation (fonctionnelle, orthophonique et motrice) et psycho-comportementale. Différents corps de métiers sont susceptibles d'intervenir : médecin, pharmacien, ergothérapeute, infirmier, kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien, assistant en soins gérontologique, auxiliaire de vie, assistance sociale, ... mais ces interventions doivent être centrées sur les préférences et habitudes du patient. Le but de leur action est de maintenir une vie sociale, une activité physique adaptée et de compenser les troubles liés à la maladie.

La FIGURE 14 résume la graduation de la prise en charge selon la sévérité de la maladie.

	TNC léger	TNC majeur <sup>1</sup> stade léger <sup>2</sup>	TNC majeur <sup>1</sup> stade modéré <sup>2</sup>	TNC majeur <sup>1</sup> stade modérément sévère <sup>2</sup>	TNC majeur <sup>1</sup> stade sévère <sup>2</sup>
<b>Repères cliniques et score MMSE® à titre indicatif</b>	Oublis, anxiété, affects dépressifs, autonomie	Trouble cognitif, perte d'autonomie limitée aux activités complexes et une anxiété majorée MMSE® = 21-25	Perte d'autonomie touchant les activités complexes et élémentaires MMSE® = 16-20	Début de la dépendance et début des troubles du comportement MMSE® = 10- 15	Dépendance majeure et troubles du comportement MMSE® = 3-10
<b>Stratégie médicale</b>		Maintenir un niveau d'autonomie et de bien-être	Cf. stade léger	Maintenir un niveau d'autonomie et de bien-être, <b>une activité motrice et sensorielle</b>	<b>Éviter le repli psychique et sensoriel</b> <b>Prise en charge de la grande dépendance</b>
<b>Objectifs thérapeutiques patient</b>	Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, relaxation  Activité physique et vie sociale	<b>Stimuler...</b> , Programmes de stimulation de l'activité cognitive, physique et sociale personnalisés, répondant au souhait du patient Maintenir ses capacités de communication Traiter la souffrance psychique	<b>Stimuler...</b> <b>Rassurer, orienter et aider sans assistance</b>  Prendre en charge la souffrance psychique  <b>Prévenir la perte d'autonomie</b>	Stimuler... Rassurer, orienter <b>assister, et ritualiser</b>  Traiter la souffrance psychique  Prendre en charge la dépendance	<b>Stimulation adaptée : basale, sensorielle</b> <b>Éviter les sur-stimulations</b>  Prendre en charge la grande dépendance
<b>Objectifs thérapeutiques aidant</b>	Explication des changements  Adhésion au programme de prévention	Former et soutenir l'aidant Prévenir et traiter la souffrance psychique : Prévenir le risque d'épuisement -Inoiter et organiser le répit	Cf. stade léger	Cf. stade léger Accompagner l'entourage pour maintenir une communication la plus riche possible	Cf. stade léger
<b>Environnement</b>		Organiser la vie quotidienne, Aide à domicile Conduite à risque (automobile, etc.) Mesures de protection à venir	Cf. stade léger	<b>Réfléchir aux limites du maintien à domicile</b> , à l'indication d'entrée en institution ou à une présence majorée des soignants à domicile, jusqu'à 24h/24h	Environnement adapté et sécurisé  Supervision et soutien des soignants à domicile et en institution
<b>Démarche et techniques de soins / (ou ?)</b>	Information sur les risques à venir  Déstigmatisation  Ateliers cognitifs appuyés sur les compétences préservées  Soutien psychologique	Formation des aidants non professionnels Prise en charge de la souffrance psychique  Éducation thérapeutique (accueil de jour, hôpital de jour, consultation de jour)  <b>Éducation thérapeutique</b>	Formation des aidants non professionnels Prise en charge de la souffrance psychique, Éducation thérapeutique : techniques de récupération espacée et de communication adaptées Supervision et soutien des soignants à domicile et en institution (accueil, hôpital de jour, consultation de jour)	Cf. Stade modéré	Techniques comportementales adaptées aux problèmes rencontrés  Supervision et soutien des soignants à domicile et en institution (SSIAD EHPAD, etc.)
<b>Ressources et compétences/ (qui ?) Information auprès des CLIC/MAIA/PTA</b>	A : Proches Aidants ; Café des aidants, groupe de parole, plateforme de répit Patients : Assistant de vie sociale pour les programmes de stimulation personnalisés, spécialiste d'activité physique adaptée, kinésithérapeute, aide-soignants, aide médico-psychologique, assistant de soins en gérontologie, équipe ESA, infirmier(-ère), aide médico-psychologique, A et P : ergothérapeute, orthophoniste, psychologue, psychomotricien, kinésithérapeutes, équipe ESA ou des MDPH pour les sujets jeunes, accueil de jour, spécialistes des TNC, gériatres, équipes mobiles, UCC, UHR, PASA, cadre de santé, médecin coordonnateur, équipe de soins des EHPAD.				

1 : DMS-5; 2 : FAST : Functional Assessment Staging Test; MMSE® Mini Mental State Evaluation. L'adaptation des objectifs thérapeutiques en fonction du stade apparaît en caractère gras. A : Aidant ; P : patient ; A et P : aidant et patient ; ESA : Équipes spécialisées Alzheimer ; MDPH : Maison départementale des personnes handicapées ; UCC : Unités cognitivocomportementales ; UHR : Unités d'hébergement renforcées ; PASA : Pôles d'activités et de soins adaptés ; SSIAD : Services de soins infirmiers à domicile ; SPASAD : Services polyvalents d'aides et de soins à domicile ; CLIC : Centre local d'information et de coordination.

FIGURE 14 : Prise en charge personnalisée et graduée selon la sévérité de la maladie (18)

### 1. Prise en charge médicamenteuse (25–31)

A ce jour, aucun traitement curatif n'a été trouvé. Cependant des médicaments spécifiques existent, leur but est d'améliorer, retarder ou stabiliser le déclin cognitif mais aussi diminuer les conséquences sur la vie quotidienne. D'autres médicaments non spécifiques pourront être utilisés afin de réduire les manifestations psychocomportementales associés.

#### a. Traitements symptomatiques spécifiques

Les traitements spécifiques disponibles ne sont que des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer mais ne permettent en aucun cas d'enrayer les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie : ils ne bloquent ni la production du peptide  $\beta$ -amyloïde (donc les dépôts amyloïdes) ni n'empêchent l'hyperphosphorylation de la protéine tau (donc les dégénérescences neurofibrillaires). Leur efficacité est limitée c'est pourquoi ils ne sont pas prescrits systématiquement, leur action étant limitée de par leurs effets indésirables et leurs interactions médicamenteuses. Cependant, a été constaté chez les malades une modification des taux de certains neurotransmetteurs à savoir une diminution de concentration et de synthèse de l'acétylcholine (ACh), neurotransmetteur excitateur, dans les régions de l'hippocampe et du cortex cérébral et une augmentation de concentration du glutamate, neurotransmetteur dont la libération excessive pourrait jouer un rôle dans la dégénérescence neuronale.

Leurs bénéfices peu flagrants ainsi que leurs effets secondaires désagréables, parfois même dangereux, sont à l'origine de leur récent déremboursement (en 2018, pour cause de service médical rendu insuffisant). Dans tous les cas, il a été prouvé qu'ils n'amélioreraient pas l'état de santé du malade : au mieux ils ralentissent le glissement du patient ou le stabilisent. L'effet établi porte essentiellement sur les troubles cognitifs mais celui-ci est de faible taille (0,3 à 1,5 point sur le MMSE par exemple).

Cependant, des études à grande échelle ont montré que la suspension d'usage de ces médicaments symptomatiques est à risque de dégradation plus rapide et donc accélère l'institutionnalisation de ces patients.

Aucune molécule ne peut être privilégiée par rapport à une autre même si la forme galénique de la rivastigmine (patch) peut avoir un intérêt en cas de problème d'observance. Quel que soit le médicament choisi, celui-ci n'est pas neuroprotecteur mais a un effet stimulateur de la cognition.

Il n'est pas recommandé d'associer 2 molécules car il n'y a pas d'effet synergique en cas d'association.

Ces médicaments sont soumis à une surveillance particulière pendant le traitement : la surveillance est avant tout clinique, à la fois sur le plan de l'évolution de la démence que sur le plan du retentissement périphérique des stimulants de la cognition, notamment au niveau cardiaque (electrocardiogramme (ECG) et fréquence cardiaque (FC)) et neuropsychiatrique. En cas d'apparition d'effets indésirables graves et/ou altérant la qualité de vie, d'interactions médicamenteuses gênantes ou d'aggravation de l'état du patient, le traitement devra être interrompu.

Tous sont soumis à une prescription initiale et annuelle réservée aux spécialistes tels que : les neurologues, les psychiatres, les gériatres ou les médecins généralistes titulaires de la capacité de gériatrie. Le renouvellement pourra être effectué par le médecin traitant. De plus, ces traitements ne pourront être mis en place seulement si un professionnel de santé ou une personne de confiance est en capacité de vérifier régulièrement les prises médicamenteuses. Les propriétés pharmacologiques des médicaments diffèrent du fait de leur mode d'action, de leurs propriétés pharmacocinétiques et de leur tolérance.

La HAS préconise dorénavant de plutôt privilégier une approche globale, non médicamenteuse afin de contribuer à améliorer la qualité de vie des patients et des aidants.

### i. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La mise en évidence d'une atteinte précoce et intense du système cholinergique a conduit à l'élaboration de stratégies thérapeutique d'activation de ce système.

#### Mécanismes d'action

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) vont, comme leur nom l'indique, inhiber l'enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine dans les fentes synaptiques afin d'y augmenter leur concentration (cf FIGURE 15). L'augmentation des concentrations synaptiques favorise l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques, tous deux impliqués dans la stimulation cognitive. Leur action nécessite donc que les neurones présynaptiques soient présents en nombre suffisant et fonctionnels afin qu'ils puissent synthétiser la choline. C'est pourquoi ils ne sont indiqués que dans les démences légères à modérées.

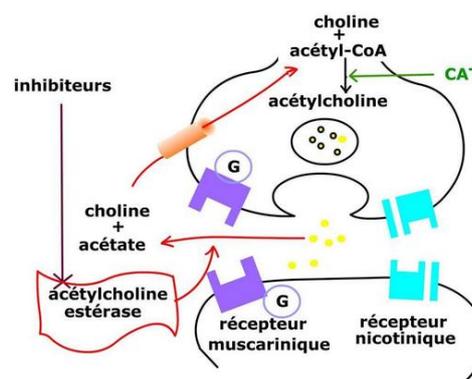


FIGURE 15: Schématisation du mode d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (26)

### Effets indésirables

Il est à souligner que les personnes ciblées par ces thérapeutiques sont le plus souvent des personnes âgées, déjà polymédiquées voire polyopathologiques. Les effets indésirables sont dus à une activation du système cholinergique périphérique, les plus fréquemment retrouvés sont les troubles digestifs dont les nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles dyspeptiques et diarrhées. Ceux-ci sont très fréquents et sont retrouvés dans 10% des cas. Ils surviennent principalement au cours de la première semaine de traitement.

On peut également retrouver des effets cardiaques de type syncope ou bradycardie, mais aussi des troubles neuropsychiatriques : confusion, troubles de la vigilance, insomnies, vertiges, hallucinations, agressivité, agitation, cauchemars. Un ECG sera recommandé avant la prescription de ces médicaments. Il sera également possible d'observer des phénomènes de rhinorrhée, d'incontinence urinaire, ou de transpiration. Dans le cas des effets indésirables neuropsychiatriques, certains seront difficilement distinguables des symptômes de la maladie.

### Interactions médicamenteuses

Tous ces médicaments exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses qui augmentent le risque d'effets indésirables voire parfois de décès. Ils interagissent, de par leur mécanisme d'action avec les médicaments atropiniques, les neuroleptiques, les médicaments bradycardisants ou encore avec les médicaments dépresseurs de la conduction cardiaque (allongeant le QT).

Les interactions sont d'autant plus préoccupantes que ces patients âgés sont très souvent polymédiqués. La fréquence de ces interactions est très largement sous-évaluée, de plus les patients malades d'Alzheimer ont à la fois du mal à mémoriser leur trouble mais aussi à l'exprimer : ainsi les effets indésirables de ce type de médicament passent facilement inaperçus.

### Donépézil (ARICEPT®)

Le donépézil (ou ARICEPT®) est un anticholinestérasique entraînant une inhibition spécifique/sélective réversible, rapide et concentration-dépendante, sélectif. L'effet pour être maintenu nécessite la présence permanente de l'inhibiteur d'où sa posologie à 1 prise par jour au coucher. Il est disponible sous forme de comprimés à 5 et 10 mg orodispersibles ou pelliculés, indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Il devra être instauré à la dose de 5 mg/j en prise unique, de préférence le soir avant le coucher. Cette posologie est à maintenir pendant au moins 1 mois, cette durée est nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Selon la réponse au traitement, la posologie pourra être majorée à 10 mg/j, toujours en une prise de préférence le soir avant le coucher ce qui est la posologie maximale recommandée. Ce traitement ne doit être entrepris qu'en présence d'un proche pouvant s'assurer de la prise du médicament par le patient. Le traitement doit être poursuivi tant que persiste un bénéfice pour le patient, c'est pourquoi une réévaluation régulière du traitement doit être entreprise. A l'arrêt du traitement on observe une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le Donépézil.

En cas d'insuffisance rénale il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie car son élimination est à la fois rénale et fécale.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'augmentation posologique devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle au produit.

### Galantamine (REMINYL®)

La galantamine est un inhibiteur spécifique compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, elle potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, en se liant probablement à un site allostérique du récepteur. Elle est disponible sous forme de capsule à libération prolongée de 8mg, 16 mg et 24 mg.

La posologie initiale recommandée est de 8mg/j. La tolérance ainsi que l'efficacité doivent être réévaluées à intervalles réguliers, dans les 3 mois suivants la primo-prescription. La posologie d'entretien initiale est de 16mg/j, à maintenir pendant au moins 4 semaines. Une augmentation jusqu'à la posologie d'entretien de 24 mg/j sera envisagée sur une base individuelle après bilan approprié incluant une évaluation de la balance bénéfice-risque.

Sa biodisponibilité est diminuée par la prise alimentaire et sa demi vie est plus courte que celle du Donépézil ce qui justifie la galénique sous forme de gélule à libération prolongée : la prise devra se faire idéalement en dehors du repas. La galantamine est métabolisé par le foie par le CYP 2D6 et CYP 3A4.

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, en revanche, l'insuffisance rénale sévère est une contre-indication à la prise de galantamine, de même que pour les patients présentant simultanément une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale significatives.

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère, en revanche, l'insuffisance hépatique sévère est une contre-indication à la prise de galantamine.

### Rivastigmine (EXELON®)

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase : elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson. La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes.

Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. Elle est disponible à la fois sous forme gélules ou solution buvable à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg ou patch 4,6 ou 9,5 mg.

La rivastigmine est indiquée dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer mais également dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Elle doit être administrée en 2 prises quotidiennes, le matin et le soir au cours du repas (cependant on notera que sa biodisponibilité est diminuée par la prise alimentaire). La posologie initiale est de 1,5 mg 2 fois par jour mais si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour puis à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour, ceci sous réserve d'une tolérance satisfaisante de

chaque posologie après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique. La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour ; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si, après 3 mois de traitement à la dose d'entretien, les symptômes liés aux troubles neurocognitifs du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit être aussi envisagé lorsqu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

L'insuffisance hépatique sévère est en revanche une contre-indication à la prise de rivastigmine.

De par leur forme galénique, ils sont contre-indiqués en cas d'antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique.

## ii. Antagonistes des récepteurs NMDA: Mémantine (EBIXA®)

Le glutamate est impliqué dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer de façon complexe : en effet, l'excès de glutamate est associé à une stimulation continue des récepteurs NMDA (n-méthyl-D-aspartate). Or, le processus d'apprentissage et de mémorisation est dû à un stimulus phasique/ ponctuel de ces récepteurs. L'excès de glutamate observé dans la MA vient alors brouiller ce phénomène de potentialisation à long terme. Ainsi, l'objectif des antagonistes des récepteurs NMDA est de réduire l'activation anormale de neurotransmission glutamaergique.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif du récepteur NMDA à affinité modérée (à concentration thérapeutique, seuls 50% des récepteurs sont antagonisés), permettant alors de restaurer une potentialisation proche des seuils classiquement retrouvés en physiologie donc une stimulation de la mémorisation (cf. FIGURE 16). Elle module les effets des taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

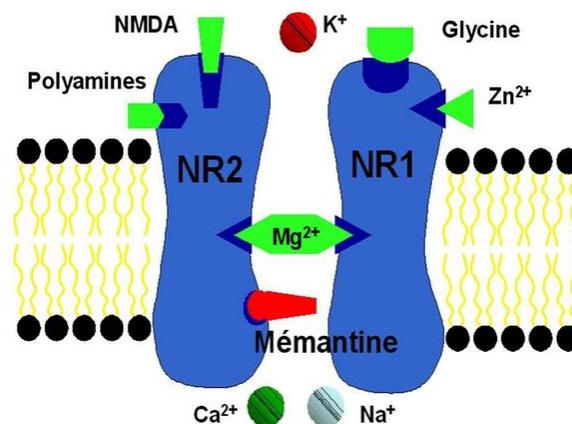


FIGURE 16 : Schématisation du mode d'action de la Mémantine (26)

Elle existe sous forme de comprimé (à 10 ou 20 mg) ou sous forme de solution buvable. La mémantine est indiquée dans le traitement de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer de forme modérée à sévère. La dose maximale et d'entretien de mémantine est de 20 mg/j. Pour atteindre cette dose tout en minimisant le risque d'effet indésirable, il est nécessaire d'effectuer une progression posologique de 5 mg/semaine au cours des trois premières semaines.

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale si celle-ci est légère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la dose quotidienne devra être de 10 mg et pourra être augmentée en cas de bonne tolérance du traitement. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la dose maximale sera de 10 mg.

La mémantine doit être prise 1 fois par jour à heure régulière, pendant ou en dehors du repas. Son intérêt en association avec un iAChE n'est pas démontrée. Toute bithérapie est donc à exclure.

#### Précautions d'emploi

De par son mécanisme d'action, la mémantine devra être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques ou à antécédents de convulsions ainsi qu'en cas d'association avec des antagonistes NMDA (amantadine, kétamine ou dextrométorphane)) car ils agissent sur les mêmes récepteurs que la mémantine potentialisant le risque d'effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont la somnolence, les vertiges et troubles de l'équilibre, les céphalées, les convulsions, les hallucinations, l'hypertension artérielle, la dyspnée, la constipation, les troubles hépatiques et la fatigue.

Comme pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérases, il sera parfois difficile de distinguer les effets indésirables du traitement des symptômes liés à la pathologie.

### iii. Stratégie thérapeutique

Selon les dernières recommandations de la HAS en 2009, la stratégie thérapeutique reste la suivante (cf. FIGURE 17) :

- Aux stades léger, modéré ou modérément sévère de la maladie : une monothérapie peut être envisagée en 1<sup>ère</sup> intention : donépézil, galantamine ou rivastigmine
- Aux stades modéré ou modérément sévère : la mémantine peut représenter une alternative aux anticholinestérasiques (cependant son efficacité est moins bien établie que les iACHe au stade modéré de la maladie)
- Au stade sévère de la maladie, seule la mémantine reste indiquée

Stade	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
<b>Médicaments</b>				
Donépézil (Aricept®)*	•	•	•	
Galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP)*	•	•	•	
Rivastigmine (Exelon® et Exelon® dispositif transdermique)*	•	•	•	
Mémantine (Ebixa®)		•	•	•

\* Médicaments anticholinestérasiques

FIGURE 17 : Stratégie pharmacologique selon l'atteinte de la MA(19)

L'efficacité (fonctionnement intellectuel y compris mémoire, humeur, comportement, autonomie, interaction sociale...) et la survenue d'effets indésirables du traitement seront réévaluées tous les 6 mois. Le traitement pourra être renouvelé une fois pour 6 mois s'il apparaît efficace et en l'absence d'effets indésirables graves et/ou altérant la qualité de vie. Au-delà d'un an une nouvelle réévaluation est nécessaire, compte tenu de l'absence d'études au long cours démontrant l'efficacité de ces médicaments mais aussi que les effets indésirables les plus préoccupants sont d'autant plus fréquents que le traitement est prolongé. Cette poursuite de traitement devra être décidée en concertation avec l'aidant et dans la mesure du possible avec le patient dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et/ou neurologue ou psychiatre.

## b. Traitement symptomatique des troubles du comportement

Les signes psychologiques et comportementaux sont le plus souvent présents dès le début de la maladie : ils sont rapidement repérés par l'entourage, considérant un « changement de caractère » : irritabilité, apathie, retrait, indifférence, signes anxieux ou signes dépressifs ; ceux-ci peuvent se manifester de façon variable selon le stade d'avancement de la maladie. Ils sont le reflet des lésions neuronales. Ils sont le premier motif d'épuisement de l'aidant mais aussi l'une des premières causes de l'entrée du malade en institution.

C'est en ce sens que sont malheureusement utilisés des traitements psychotropes donnant lieu parfois à des contresens pharmacologiques sur l'ordonnance. Ainsi une majorité des patients vivant avec un TNC, y compris dans les EHPADs où sont hébergés les patients aux stades les plus évolués de la maladie sont traités en continu par des benzodiazépines, des antidépresseurs, voire parfois des neuroleptiques ou antipsychotiques.

### i. Evaluation préalable par inventaire neuropsychiatrique

Il faudra en premier lieu analyser les troubles et en déterminer le typage, selon qu'ils soient psychologique ou comportementaux, aigus ou chroniques, dérangeants ou non.

Le NPI-ES ou inventaire neuropsychiatrique version équipe soignante est un outil d'évaluation développé pour évaluer les patients vivants en institution. Il évalue 12 signes psychologiques et comportementaux et repose sur l'interrogatoire d'un membre de l'équipe soignante impliqué dans la prise en charge du patient (idées délirantes, hallucinations, agitation/ agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur/euphorie, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/ instabilité de l'humeur, comportement moteur aberrant, sommeil, appétit/ troubles de l'appétit). Un score sur 12 est calculé selon la fréquence et la gravité des troubles retrouvés chez le patient où un score >2 sera considéré comme pathologique.

## ii. Conditions de mise en place du traitement et règles de prescription

Un recours à un traitement médicamenteux sera envisagé seulement en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement et après échec des mesures médicamenteuses ou cas d'urgence. La règle est de prescrire pour la plus courte durée possible, à l'exception des antidépresseurs La forme galénique devra être adaptée à l'acceptabilité tout en favorisant la voie orale. Dans tous les cas la monothérapie sera à privilégier. Le médicament devra être choisi selon les symptômes du patient et la balance bénéfice-risque sera toujours à évaluer. Des réévaluations régulières du traitement devront être effectuées.

Le patient et ses aidants devront apprendre à repérer les effets positifs et indésirables des traitements.

### Anxiolytiques

On pourra avoir recours à des anxiolytiques en cas de crise avec agitation et agressivité ou simplement en cas d'anxiété avec agitation : dans ce cas on privilégiera les benzodiazépines à demi-vie courte per os tels que le Lorazepam (TEMESTA®), l'Oxazepam (SERESTA®) ou l'Alprazolam (XANAX®). Les benzodiazépines à demi vie longue seront à éviter en raison d'un risque accru de chutes. Cependant, il faudra toujours garder à l'esprit que les benzodiazépines quelles qu'elles soient sont à risque d'effet indésirable (sédation, chute, sevrage à l'arrêt...) , pouvant parfois majorer les symptômes mêmes de la maladie d'Alzheimer telles qu'une perte de mémoire.

Les anxiolytiques devront donc être réservés au traitement de la crise d'angoisses, sur la durée la plus courte possible et à dose minimale efficace.

### Hypnotiques

En cas d'agitation nocturne ou d'insomnies, non résolues après adoption de mesures hygiéno-diététiques (éviter écrans le soir, éviter thé et café après 17h, pratique d'une activité physique...) on se tournera vers des hypnotiques à courte durée d'action telles que le Zolpidem (STILNOX®) ou le Zopiclone (IMOVANE®). Ce traitement devra être de la durée la plus courte possible et devra être régulièrement réévalué (tous les mois a minima).

## Antidépresseurs

Des épisodes dépressifs peuvent survenir chez le sujet souffrant de la maladie d'Alzheimer, se traduisant par de nombreux troubles du comportement (instabilité émotionnelle, anxiété, impulsivité, agitation, idées délirantes...). Des antidépresseurs pourront être prescrits mais il faudra éviter ceux ayant des effets cholinergiques. De même il est recommandé d'éviter les co-prescriptions à visée sédatrice, anxiolytique ou hypnotique.

## Neuroleptiques

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et présentant de l'agressivité, le médecin peut prescrire des neuroleptiques (également appelés « antipsychotiques ») lorsque cette agressivité présente un danger pour le patient ou pour ses proches. Cependant, ce type de traitement est habituellement de courte durée (pas plus de six semaines) car l'usage de ces médicaments sur le long terme augmente le risque de mortalité des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Malheureusement, les neuroleptiques sont à l'origine d'effets indésirables fréquents et/ou très sévères avec altération de la qualité de vie : sédation diurne excessive perturbant échanges et qualité de vie au quotidien, troubles de la marche avec risque de chutes (+ 8 %), survenue d'accidents vasculaires cérébraux (+ 1,8 %) , décès (+ 1 %).

Les personnes vivant avec la maladie d'Alzheimer sont surexposées aux neuroleptiques. En France, en 2008 les malades d'Alzheimer étaient 6 fois plus exposés aux neuroleptiques que la population âgée du même âge.

Les psychotropes peuvent être utilisés lorsque les techniques de soins appropriées sont d'efficacité insuffisante, notamment quand la sévérité des troubles du comportement met en danger le patient, altère son fonctionnement, ou est une menace ou une source importante de souffrance pour son entourage. Il est recommandé de les utiliser en synergie avec les techniques de soins, sur une courte durée et régulièrement réévaluée.

Il n'est pas recommandé de prescrire en première intention et sans évaluation préalable un traitement par psychotrope en cas d'opposition, de cris, de déambulations.

Les psychotropes n'ont pas d'effet préventif sur la survenue des troubles du comportement.

### iii. Stratégie pharmacologique

La FIGURE 18 résume la stratégie pharmacologique à adopter en cas d'agitation survenant chez un patient souffrant de MA. Seront à éviter absolument :

- La paroxétine (DEROXAT®) : en raison de la survenue plus fréquente d'un syndrome extrapyramidal, d'un sevrage long, et d'un potentiel d'interactions médicamenteuses élevées
- Les antihistaminiques type hydroxyzine (ATARAX®) en raison de leurs effets anticholinergiques

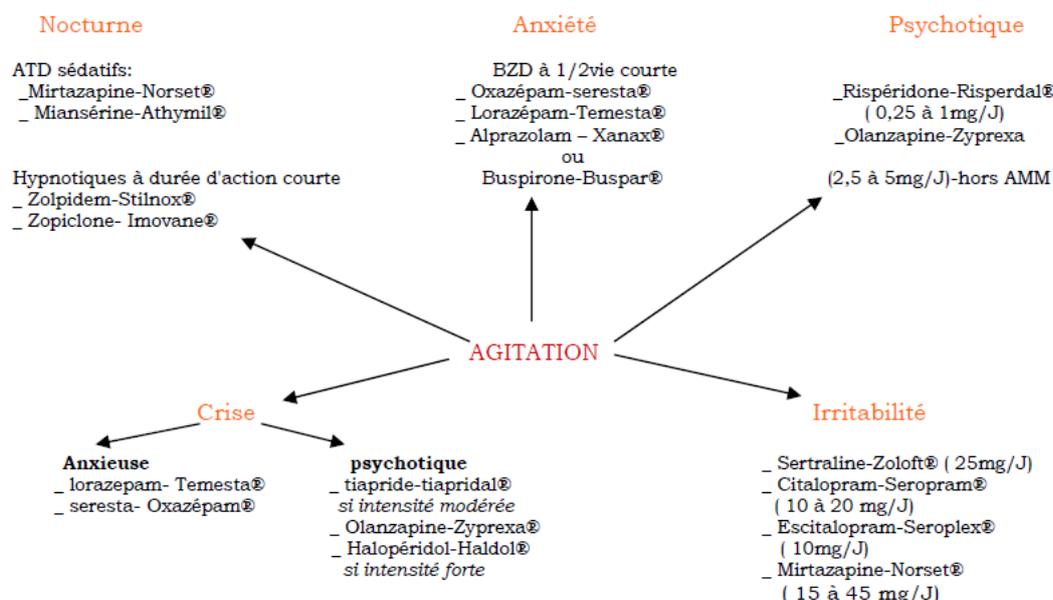


FIGURE 18 : stratégie pharmacologique en cas d'agitation chez le patient atteint de MA (30)

Pour conclure, on peut affirmer que les thérapies non médicamenteuses sont efficaces pour diminuer la fréquence et l'intensité des troubles du comportement ; elles sont recommandées en première intention. Les approches non pharmacologiques sont privilégiées et comprennent la formation aux techniques de communication, la musicothérapie et la formation aux soins centrés sur la personne qui ont des preuves de bénéfiques.

## 2. Prise en charge non médicamenteuse (32,33)

### a. Mise en place d'un plan d'aide médicosocial

Le plan de soins et d'aides est présenté par le médecin traitant lors de la consultation post-diagnostic. Il varie selon la situation clinique et sociale du malade et passe par la mise en place de l'ALD, la surveillance nutritionnelle, une carte d'information « maladie d'Alzheimer » remise au patient, une orientation vers un psychologue ou un psychiatre (pour le patient et son entourage si nécessaire), une orientation vers les services sociaux pour la mise en place d'aides et de financements, une information sur les associations de malades et de familles de malades, une information sur les structures de répit (afin de soutenir les aidants familiaux), ainsi que des conseils pour l'adaptation du logement.

Le plan Alzheimer 2008-2012 a permis la création et le développement de métiers et compétences nécessaires à la prise en charge de la maladie, notamment des assistants en soins de gérontologie. Des pôles d'activités et de soins adaptés (PASA) ainsi que des unités d'hébergement renforcées (UHR) ont été conçues afin d'adapter l'accueil de ces patients en EHPAD ou en USLD.

### b. Prise en charge des troubles psychocomportementaux

Les signes psychologiques et comportementaux sont le plus souvent présents dès le début de la maladie : ils sont rapidement repérés par l'entourage, considérant un « changement de caractère » : irritabilité, apathie, retrait, indifférence, signes anxieux ou signes dépressifs ; ceux-ci peuvent se manifester de façon variable selon le stade d'avancement de la maladie. Ils sont le reflet des lésions neuronales. Ils sont la première cause d'épuisement de l'aidant mais aussi l'une des premières causes de l'entrée du malade en institution.

Des thérapies psychocomportementales existent ainsi que des programmes d'informations, de formation et de soutien destinés à l'entourage existent mais leur accès est limité. De même la formation des professionnels de santé est relativement limitée ce qui explique souvent et malheureusement le recours à des médicaments psychotropes en traitement de ces troubles.

A titre individuel ou collectif plusieurs interventions non médicamenteuses peuvent être réalisées par un professionnel de santé formé tels que :

- L'orthophoniste : travaillant sur le langage ou les troubles de déglutition
- L'ergothérapeute ou le psychomotricien : travaillant sur l'activité physique, la marche, l'aménagement du domicile
- Le psychologue
- Le kinésithérapeute
- ...

Ces prises en charge permettent au patient de conserver aussi longtemps que possible son autonomie et donc d'alléger la charge pesant sur l'aidant.

Pour conclure, on peut affirmer que le soulagement du patient doit résulter d'une combinaison de thérapies non médicamenteuses et de l'utilisation des traitements de manière rationnelle.

## **D. Soutien des aidants**

### **1. L'aidant face à la maladie (33–36)**

#### **a. Qu'est-ce qu'un aidant ?**

Avec plus de 900 000 personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée, les aidants naturels sont estimés à au moins deux à trois millions de personnes qui sont alors directement touchées par la maladie. Les proches de malades sont exposés à des facteurs de stress majeurs qui augmentent le risque de développer des problèmes tant physiques qu'émotionnels.

Il a été démontré que les personnes déclarant avoir au moins un proche diagnostiqué Alzheimer présentent des scores de santé générale, santé physique et santé mentale significativement moins bons que les autres ainsi que des scores en termes d'anxiété, de dépression et de douleur significativement plus élevés.

Le terme d'aidant familial ou aidant naturel désigne les personnes venant en aide à une personne dépendante et/ou handicapée faisant partie de leur entourage proche ou choisie par la personne. Le travail d'aidant peut être effectué seul ou en complément du travail d'un professionnel de l'aide à domicile (auxiliaire de vie, aide à domicile, aide-soignante, infirmière, travailleur social, etc.). Il peut également être régulier (continu ou à intervalles plus espacés).

Le rapport Ankri résume le vécu des personnes malades et de leur entourage : « *surtout la maladie d'Alzheimer comme beaucoup de maladies neuro-dégénératives constitue un drame humain. Outre la souffrance du patient qui en est atteint, il y a celle du proche qui l'accompagne tout au long de l'évolution de la maladie. Le caractère dramatique est renforcé par l'aspect déroutant de ces maladies, par les limites de nos connaissances sur les causes, par la faiblesse des moyens thérapeutiques et des aides disponibles.* » Il montre également que près de la moitié des personnes âgées en perte d'autonomie sont aidées uniquement par leur entourage familial. L'aide uniquement professionnelle concerne 21% de la population, tandis que le reste correspond à une aide mixte (famille et professionnels). L'aide est donc principalement du ressort des aidants naturels. Les familles incarnent donc un rôle pivot de la relation d'aide. Le plan Alzheimer 2008-2012 a permis de reconnaître le rôle de ces aidants et de diversifier l'aide et le soutien à leur apporter.

#### *b. Accompagnement de l'aidant*

Le médecin généraliste pourra expliquer, avec l'accord du patient uniquement, les manifestations et conséquences actuelles et à venir de la maladie. Il fait office de soutien et de conseil envers les aidants. Il devra ainsi expliquer les manifestations de la maladie, car vivre avec un proche atteint de MA modifie profondément le quotidien mais aussi la relation au sein de la famille ainsi que les ressources financières du foyer, évaluer la relation aidant/aidé pour éviter toute source de conflit au sein du foyer, ceci pouvant favoriser les décompensations comportementales. Il devra également inciter l'entourage à accepter les aides existantes et prendre du repos : un suivi spécifique des aidants est nécessaire et peut comprendre des soins médicaux et paramédicaux, une aide à la personne, un temps d'écoute spécialisé, un repérage des situations d'épuisement...

Le maintien à domicile du malade passe a fortiori par une bonne compréhension et adaptation des proches à la maladie. Celle-ci demande malheureusement beaucoup de temps. Les plateformes d'accompagnement et de répit ainsi que les associations de patients sont des relais robustes et fiables en matière d'information, de conseils et de soutien pour les familles et proches. A l'échelle nationale, l'association France Alzheimer est la plus active, elle est reconnue d'utilité publique et dispose d'une forte présence sur l'ensemble du pays.

Les maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer (Maia) visent à coordonner la prise en charge des malades mais permettent également un accompagnement et un soutien de l'entourage.

L'accompagnement de l'aidant vise à éviter leur épuisement physique et moral. Le retentissement de la maladie sur l'aidant devra être régulièrement réévalué : des consultations de psychologues pourront être proposées ainsi que des soutiens par des associations de patient (groupe de parole, cafés-mémoires...). Des temps de pause et de répit devront être aménagés afin de prévenir l'épuisement et l'anxiété de l'aidant : accueil de jour et/ou de nuit, hébergement temporaire en EHPAD, familles d'accueils, services itinérants à domicile, activités de loisirs ...

Depuis 2010, la HAS recommande une consultation annuelle dédiée à la santé physique et psychique de l'aidant : celle-ci pourra être réalisée au domicile du patient, aidant ainsi le médecin généraliste à se représenter la charge physique et émotionnelle liée à cette fonction. En effet au cabinet l'aidant aurait une tendance culturelle à minimiser l'effort et son engagement. Il devra porter une attention particulière à certains signes d'appel et de rupture chez l'aidant tels que troubles du sommeil et fatigue, perte de poids, niveau d'anxiété élevé et stress, consommation majorée d'anxiolytiques ou d'alcool, réduction des sorties...

Certains événements du parcours de soin pourront être des moments de rupture et de souffrance pour l'aidant : l'annonce du diagnostic même s'il est pressenti, soins à domicile pouvant être considéré comme un envahissement du champ intime, entrée en institution pouvant être vécue comme un échec...

## **2. L'accompagnement par le pharmacien d'officine (15,37,38)**

De par son rôle de professionnel de santé de proximité, le pharmacien peut participer au repérage précoce ainsi qu'à l'orientation des personnes concernées, aidants et malades, afin de bénéficier d'une consultation rapide et d'une prise en charge médicale. Dans une enquête datant de 2013, 60% des pharmaciens d'officine maîtres de stage en région Ile de France disaient être confrontés à un patient ou proche atteint de troubles cognitifs au moins une fois par semaine (19% déclarant même en recevoir quotidiennement) : c'est donc une situation extrêmement courante que le pharmacien se doit de savoir appréhender et notamment en répondant aux interrogations du patient ou de son aidant en matière d'aide, y compris non médicamenteuse puisque 18% des venues de ces patients à l'officine concernaient une demande d'information ou de

conseils. Son rôle sera également essentiel dans le soutien et l'accompagnement des familles. A l'officine, c'est le plus souvent aux aidants que le pharmacien est amené à délivrer des conseils pour une meilleure prise en charge.

### Dépistage

De par son lien étroit avec ses patients, sa proximité et son accessibilité le pharmacien saura repérer les signes précoces d'une maladie d'Alzheimer tels que : des troubles mnésiques (exprimés par le patient lui-même ou son entourage), des demandes d'explications ou discours récurrents, une désorientation, une perte de poids, des signes de dépression, des allers-retours intempestifs liés à des oublis... Il pourra ainsi orienter le patient vers le généraliste afin d'envisager une consultation mémoire.

Cependant, il devra différencier les plaintes mnésiques relevant de l'expression d'une MA d'un trouble attentionnel lié à une dépression, un stress, un manque de sommeil ou à une prescription médicamenteuse inadaptée.

### A propos de la pathologie

La prise en charge non médicamenteuse et l'aide à l'entourage sont indispensables pour retarder l'institutionnalisation du patient et donc assurer le maintien à domicile du patient grâce à des aides professionnelles : infirmier pour les soins ou la préparation des piluliers, aide-soignant et/ou aide à domicile pour l'hygiène et la distribution des médicaments, ergothérapeute pour l'adaptation du logement, mais aussi kinésithérapie, téléalarme, portage de repas ...

Le pharmacien pourra ainsi aborder l'arrêt de la conduite automobile ou avertir sur les risques, ou proposer du matériel médical adapté au logement (tapis antidérapant, siège de douche, poignées, chaise garde-robe, rehausse-WC, lit médicalisé...).

Des conseils portant sur la vie quotidienne pourront également être donnés : coudre des étiquettes au nom du patient sur les vêtements en cas de patient fugueur, retirer les objets à risque de chute (tapis, fils électriques), garder les produits toxiques hors de portée du patient, ... En ce sens, des aménagements pourront être réalisés afin de favoriser l'orientation dans le temps et l'espace en mettant à portée de vue certains repères : calendrier, pense-bête, horloges...

Il devra sensibiliser le patient à la nécessité d'un suivi médical régulier à la fois pour le malade et également pour son ou ses aidants.

## A propos du traitement

Le pharmacien devra expliquer que le traitement ne permet pas de guérir de la maladie mais seulement de ralentir son déclin, d'autant plus que certains patients semblent être des non-répondeurs à ceux-ci. Il s'assurera de la bonne observance et de la bonne compréhension du traitement en vérifiant la présence d'un aidant qui surveillera les prises. Un outil d'aide à l'observance peut être conseillé (pilulier par exemple). Il devra rappeler la nécessité des paliers posologiques dans le but d'améliorer la tolérance aux traitements, ainsi que les potentiels effets indésirables.

Il pourra interroger l'aidant sur le bon déroulé des repas afin de prévenir la dénutrition et en proposant en cas de perte de poids des compléments nutritionnels oraux si nécessaire

Il est également à-même d'orienter les patients vers des ateliers mémoires (pour entretenir les facultés cognitives), un orthophoniste (en cas de trouble du langage), ou vers d'autres professionnels de santé s'il le juge nécessaire.

Le pharmacien devra, de par son rôle de spécialiste du médicament, savoir repérer toute interaction médicamenteuse en lien avec le traitement du patient. Pour exemple, en cas de toux sèche on déconseillera les sirops à base de dérivés morphiniques (Dextrométhorphane, à risque de psychose pharmacotoxique et de potentialisation des effets secondaires de type constipation et vertiges) mais également les sirops à base d'antihistaminiques qui auront des propriétés anticholinergiques.

## Accompagnement de l'aidant

Le pharmacien devra soutenir et orienter l'aidant à toutes les étapes de la maladie et l'encourager, si nécessaire, à se faire aider mais aussi à conserver sa vie relationnelle (conserver une vie sociale, participer à des groupes de soutien...). Si besoin, il pourra le guider vers des structures d'aides telles que des structures de répit.

## **E.** Mise en place de fiches conseils à l'officine

J'ai pu profiter de mon stage de pratique officinale pour développer la mise en place de fiches conseils à destination des malades et de leurs aidants (en ANNEXE 7). L'objectif de cette fiche est à la fois d'informer les malades et leurs proches du développement de la maladie, des traitements existants mais surtout de pouvoir les orienter vers des structures d'aides dédiées. La prévention de la maladie est également abordée.

## **F. Stratégies de prévention (20,22)**

En 2017, le Haut Conseil de la Santé Publique a présenté ses recommandations afin qu'une stratégie de prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA) puisse être mise en œuvre en France : en effet il existe certains facteurs modifiables tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, l'athérosclérose, l'hypercholestérolémie déclarés entre 45 et 55 ans qui semblent majorer le risque de troubles neurocognitifs, elle recommande donc de rechercher et de traiter ces facteurs de risques neurovasculaires.

4 axes de prévention sont ainsi préconisés :

- 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 les troubles neurocognitifs 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.

La prévention de l'apparition de biomarqueurs de la MA fait toujours l'objet de travaux : on ne dispose pas encore de données suffisantes sur ces marqueurs et leur évolution au cours de la pathologie pour en faire un objet de prévention.

## **PARTIE 2 : modifications physiologiques et pathologiques du microbiote avec le vieillissement**

### **A. Présentation du microbiote**

#### **1. Microbiome et microbiotes**

De façon physiologique les tissus internes comme le sang, le cerveau ou les muscles sont exempts de microorganismes. En revanche, la surface des tissus comme la peau ou les muqueuses est constamment en contact avec les microorganismes de leur environnement et est facilement colonisée par des espèces microbiennes variées. Le microbiote, également dénommé flore, correspond à l'ensemble des microorganismes ayant colonisé les sites anatomiques humains, avec lesquels ils cohabitent sous une forme d'une communauté écologique complexe. La composition qualitative et quantitative du microbiote va différer selon les surfaces colonisées (peau, muqueuse vaginale, tractus urinaire, respiratoire, ORL et gastrointestinal), c'est pourquoi on ne doit donc pas parler d'un microbiote humain mais de microbiotes ou de microbiome (c'est-à-dire l'ensemble des microbiotes).

La flore normale humaine est composée à la fois de champignons eucaryotes, de protistes ou protozoaires, de virus mais surtout de bactéries qui sont les composants les plus présents et les plus visibles de la flore. Chaque humain dans son système digestif abriterait 160 espèces différentes de bactéries environ, avec un socle commun entre les humains de 15 à 20 espèces qui prennent en charge les fonctions essentielles du microbiote (cf. FIGURE 19 : Flore humaine bactérienne prédominante) : chaque individu porte néanmoins un microbiote unique, constituant en quelque sorte une « carte d'identité ».

BACTERIUM	Con-Skin	junc-tiva	Nose	Pharynx	Mouth	Lower GI	Ant-ure-thra	Vagina
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	++	+	++	++	++	+	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i> * (2)	+	+/-	+	+	+	++	+/-	+
<i>Streptococcus mitis</i>				+	++	+/-	+	+
<i>Streptococcus salivarius</i>				++	++			
<i>Streptococcus mutans</i> * (3)				+	++			
<i>Enterococcus faecalis</i> * (4)				+/-	+	++	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (5)		+/-	+/-	+	+			+/-
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (6)	+/-	+/-		+	+	+/-		+/-
<i>Neisseria sp.</i> (7)	+	+	++	+	+		+	+
<i>Neisseria meningitidis</i> * (8)			+	++	+			+
<i>Enterobacteriaceae</i> * ( <i>Escherichia coli</i> ) (9)		+/-	+/-	+/-	+	++	+	+
<i>Proteus sp.</i>		+/-	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * (10)				+/-	+/-	+		+/-
<i>Haemophilus influenzae</i> * (11)		+/-	+	+	+			
<i>Bacteroides sp.</i> *						++	+	+/-
<i>Bifidobacterium bifidum</i> (12)						++		
<i>Lactobacillus sp.</i> (13)				+	++	++		++
<i>Clostridium sp.</i> * (14)					+/-	++		
<i>Clostridium tetani</i> (15)						+/-		
Corynebacteria (16)	++	+	++	+	+	+	+	+
Mycobacteria	+		+/-	+/-		+	+	
Actinomycetes				+	+			
Spirochetes				+	++	++		
Mycoplasmas				+	+	+		+/-

FIGURE 19 : Flore normale humaine bactérienne prédominante dans divers compartiments (39)

#### a. Microbiote cutané (40–43)

La peau est structurellement divisée en plusieurs couches : le derme et l'épiderme. La couche épidermique (en contact avec l'extérieur) est elle-même composée de plusieurs couches de kératinocytes plus ou moins différenciés : les kératinocytes sans noyaux ou squames forment la couche terminale, leur rôle est de fortifier la barrière cutanée. Les sites cutanés sont eux-mêmes séparés en plusieurs catégories : zones sébacées ou grasses (visage, poitrine, dos), zones humides (aisselle, arrière du genou et pli inguinal), ou zones sèches (avant-bras et paume de la main) ; leur environnement sera composé de différentes annexes (glandes sébacées, follicules pileux, et glandes sudoripares). Elle est l'organe le plus exposé du corps humain de par son rôle de barrière avec l'environnement extérieur.

On estime que la peau héberge approximativement 1 million de bactéries par cm<sup>2</sup>, avec au moins 19 phyla détectés parmi lesquels : Actinobactéries (51,8%), Firmicutes (24,4%), Protéobactéries (16,5%) et Bacteroidetes (6,3%). La composition du microbiote cutané varie donc selon les sites cutanés, avec notamment des variations dans l'abondance des taxons (cf. FIGURE 20). Le règne bactérien est le plus présent de tous, suivi par les virus. La communauté fongique est globalement similaire dans tous les sites corporels (les champignons du genre *Malassezia* prédominent sur les sites centraux du corps et des bras) sauf au niveau des pieds sont qui colonisés par une combinaison plus diversifiée de *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.* et autres. Elle ne représente que moins d'1% du microbiote cutané.

Les sites sébacés (glabelle, conduit auditif externe...) sont peuplés en majorité d'espèces *Propionibacterium* (désormais appelés *Cutibacterium*) lipophiles alors que les bactéries qui se développent en milieu humides sont plutôt des Staphylocoques et des *Corynebacterium* (dans des endroits tels que l'aisselle, la fosse antécubitale ou le pli inguinal). Les sites dits « secs » comme l'avant-bras sont enrichis en bacilles Gram négatifs.

L'environnement cutané est soumis à de nombreuses variations : exposition aux ultraviolets, pH, température, humidité, sécrétion de sébum, topographie... Cependant, les communautés microbiennes cutanées semblent plutôt stables malgré ces changements constants ; seules les communautés microbiennes des pieds semblent plus instables, en lien avec la présence transitoire de champignons dans l'environnement. Le microbiote cutané est donc un écosystème très complexe dont la composition contribue à la signature olfactive de la peau.

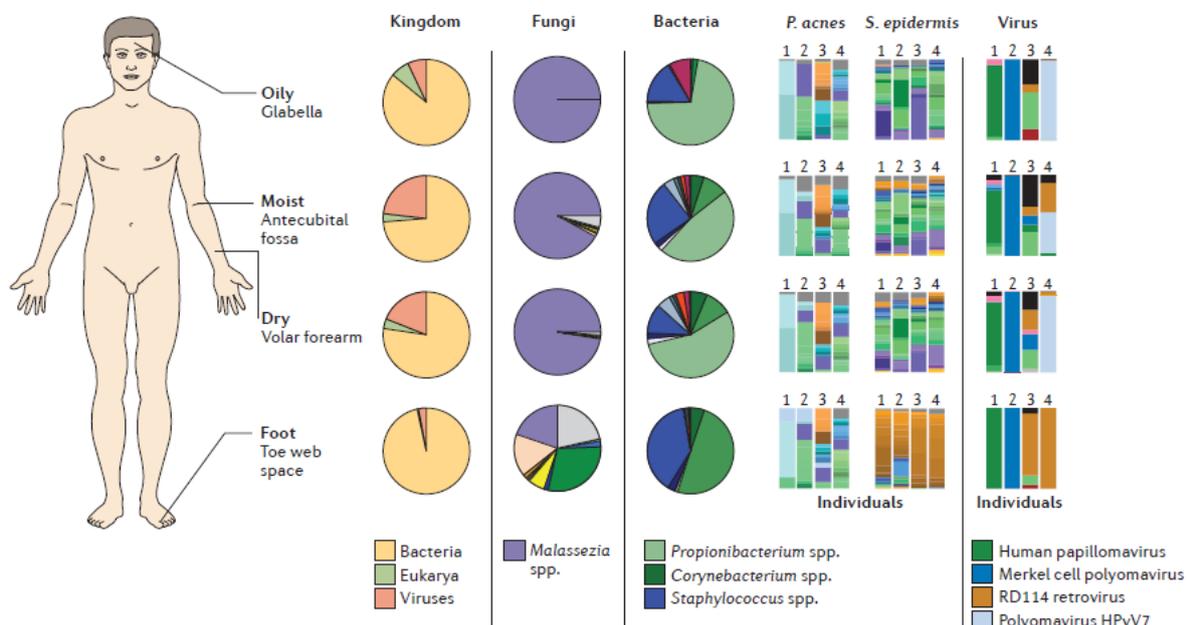


FIGURE 20 : Les communautés microbiennes cutanées sont façonnées par les caractéristiques physiologiques et l'individu. (40) Quatre sites représentent les principaux micro-environnements de la peau: la glabelle (ou front, zone sébacée (grasse)); fosse antécubitale (ou creux du coude, zone humide); avant-bras palmaire (sec); et espace inter-orteils (pied). Les graphiques en secteurs représentent les abondances relatives consensuelles des règnes (fongique, viral et bactérien) chez les adultes en bonne santé. Les espèces bactériennes *Propionibacterium acnes* et *Staphylococcus epidermidis* et les virus à ADN eucaryotes sont présentés sous forme d'histogrammes afin de mettre en évidence la manière dont l'individualité façonne ces communautés. *Les couleurs non étiquetées peuvent être regroupées sous « autre »*. Pour les graphiques à barres *P. acnes* et *S. epidermidis*, des couleurs similaires représentent des souches étroitement apparentées.

La communauté microbienne cutanée empêche la colonisation de la peau par certaines bactéries pathogènes en exerçant un effet barrière. Cependant, dans certaines situations, certaines bactéries habituellement commensales peuvent exercer un rôle pathogène : c'est le cas de l'acné (causée par *P. acnes*) de l'eczéma, ou du psoriasis par exemple.

#### b. Microbiote vaginal (42,44–46)

La flore vaginale représente l'ensemble des microorganismes peuplant le système gynécologique. Elle a d'abord été décrite sous le terme de Flore de Döderlein ou flore lactobacillaire vaginale et a pour particularité de changer radicalement au cours de la vie, lors de la puberté puis lors de la ménopause. L'équilibre de l'écosystème vaginal est très fragile et une perturbation peut être à l'origine d'infections, à l'origine de demandes régulières à l'officine ou de consultations médicales (infections urinaires, vaginoses, infections sexuellement transmissibles (IST)) mais également d'un risque augmenté de développement de cancer de l'utérus.

Sa composition et son pH varient à travers le temps et sont influencés par : la génétique, les origines ethniques, les grossesses, la ménopause, ainsi que par des facteurs environnementaux et comportementaux (contact et relations sexuelles, hygiène intime, tabagisme...)

Le microbiote vaginal est majoritairement constitué de *Lactobacillus* (bacilles gram positif d'abord dénommés Bacilles de Döderlein), genre commensal du tube digestif et

des zones génitales (y compris chez l'homme) : les espèces fréquentes au niveau génital sont *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* et *L. jensenii*, à savoir qu'une seule de ces quatre espèces est généralement majoritaire chez une femme donnée. Les lactobacilles constituant le microbiote vaginal apparaissent lors de la puberté : ils sont totalement sous l'influence de l'imprégnation oestrogénique ainsi que de la charge glycoyénique des cellules vaginales. Lors des menstruations, le pH peut remonter (>6), laissant proliférer certaines bactéries dans la cavité vaginale (entérobactéries, streptocoques, staphylocoques...). De nombreuses autres bactéries sont présentes à des concentrations plus faibles dans la flore vaginale saine telles que *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* et *Peptococcus*.

Les lactobacilles maintiennent l'homéostasie vaginale grâce à la production de molécules antimicrobiennes, tel que le peroxyde d'hydrogène, l'acide lactique et les bactériocines. L'acide lactique acidifie l'environnement vaginal donc provoque une diminution du pH (entre 3,5 et 4,5), inhibant la croissance de certains agents pathogènes et espèces commensales.

#### c. Microbiote respiratoire (42,47,48)

Il a longtemps été dit que les voies respiratoires basses étaient exemptes de microorganismes mais la découverte du microbiote pulmonaire a remis cette idée en question. Si le microbiote des voies aériennes supérieures semble désormais bien connu et largement étudié, celui des voies aériennes inférieures est moins bien établi. Sa composition semble sous la dépendance de facteurs environnementaux : climat, zone géographique, habitat, exposition aux animaux domestiques... Il a de nombreuses similitudes avec le microbiote intestinal notamment celle de varier quantitativement et qualitativement tout au long du tractus (des voies respiratoires basses à hautes).

Il semblerait protéger d'une inflammation liée aux allergies mais ses rôles restent peu étudiés même si certains liens commencent à émerger entre notamment la mucoviscidose, la bronchopneumopathie chronique obstructive ou l'asthme et le microbiote.

De multiples facteurs peuvent affaiblir la diversité bactérienne et mener à un déséquilibre du microbiote respiratoire : endogènes (affaiblissement des défenses immunes, toux ...) ou exogènes (tabac, infections virales, traitement antibiotique). Un tel dérèglement pourrait promouvoir l'émergence de bactéries pathogènes ou fongiques et contribuer au développement de pathologies chroniques respiratoires telles que l'asthme

ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou des infections respiratoires aiguës.

#### i. Voies aériennes supérieures (VAS)

La composition bactérienne du nasopharynx diffère de celle de l'oropharynx. Au niveau du nez (nasopharynx) prédominent les Firmicutes (famille des *Staphylococcaceae*) et Actinobactéries (familles *Propionibacteriaceae* et *Corynebacteriaceae*) tandis que dans l'oropharynx prédominent les Firmicutes, les Proteobactéries et Bacteroidetes. Certains pathogènes opportunistes peuvent également être retrouvés : *Staphylococcus aureus* (préférentiellement dans les fosses nasales), *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis*, ainsi que des corynébactéries, lactobacilles et également de nombreuses bactéries anaérobies. Des champignons et virus peuvent également être retrouvés parmi lesquels *Candida* (le plus fréquent), *Cladasporium*, *Aureobasidium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, ou *Cryptococcus*

Les dents servent de support au développement d'un biofilm bactérien puis de la plaque dentaire, composée de plus de 500 espèces différentes. Une dysbiose résultant d'une mauvaise hygiène buccale peut mener à des infections locales (parodontites ou caries), porte d'entrée vers des pathologies cardiovasculaires comme la péricardite. La bonne hygiène buccale et les soins dentaires restent le moyen de prévention le plus efficace

#### ii. Voies aériennes inférieures (VAI)

Le microbiote des voies aériennes inférieures existe en bien plus faibles quantités que celui des VAS, ceci pouvant s'expliquer par la présence du réflexe de toux qui empêche sa trop forte colonisation. Cependant, sa diversité microbienne est élevée, on y trouvera ainsi des Proteobacteria (*Pseudomonas*) des Firmicutes (*Streptococcus*, *Veillonella*) et des Bacteroidetes (*Prevotella*, *Porphyromonas*).

#### d. Microbiote intestinal (39,42,44,49)

La flore bactérienne intestinale est le plus étudié des microbiotes. Si sa composition chez l'être humain diffère de celles des autres espèces animales (variations inter espèces) elle diffère également entre les individus, bien que certains groupes bactériens soient conservés entre eux (variations intra et interindividuelles). Trois phyla

sont systématiquement retrouvés en prédominance chez l'homme : les Firmicutes, les Bacteroidetes et les Actinobacteries, ce sont des phyla dits « dominants », ils sont 100 à 1000 fois plus nombreux que les phyla dits « sous-dominants » (Fusobacteria par exemple). Sa composition fluctue sous l'influence de nombreux paramètres non modifiables tels que l'âge, la génétique, la saisonnalité mais aussi modifiables tels que le régime alimentaire, les conditions culturelles, l'environnement, l'usage d'antibiotiques, ... Il a ainsi été envisagé de classer les individus selon leur microbiote, en définissant des signatures microbiennes (à la manière du groupe sanguin).

Le tractus intestinal humain est habité par plus de 100 000 milliards de microorganismes ( $10^{14}$  soit 10 fois le nombre de cellules humaines), incluant plus de 1000 espèces de bactéries connues. Plus d'un kilogramme de bactéries seraient ainsi hébergé au total par notre tube digestif (entre 1 et 2 kg selon certaines études). Celles-ci ont co-évolué pendant des millénaires pour vivre en symbiose avec son hôte (l'être humain) afin de s'accorder des bénéfices mutuels : les bactéries intestinales profitent d'un habitat et de nutriments qu'elles extraient de notre alimentation et assurent, en retour, de nombreuses fonctions telles que la digestion des carbohydrates ou le développement et la maturation du système immunitaire (SI) et du système nerveux entérique. L'intestin apparaît donc comme une interface tripartite entre la muqueuse intestinale, le système immunitaire et le microbiote dont l'interaction est indispensable au maintien de l'homéostasie intestinale.

Ces microorganismes comportent plus de 150 fois plus de gènes que le génome humain (appelé métagénome) et sont hautement impliqués dans des réactions métaboliques influençant le métabolisme et la physiologie de l'hôte. C'est l'étude de ce métagénome qui a permis d'identifier l'ensemble des fonctions portées par le microbiote.

La composition du microbiote intestinal varie de façon longitudinale (tout au long du tractus, de l'estomac à l'anus) mais également de façon transversale (de l'épithélium au lumen). En effet, tout au long du tractus digestif il existe un gradient de concentration en bactéries, avec une densité maximale atteinte au niveau du côlon ( $10^{11}$  bactéries par gramme), ceci étant notamment régi par l'évolution des conditions écologiques tout au long du tractus (pH, vitesse de transit, sites d'adhésion...).

## Œsophage et estomac

Dans le tractus gastro-intestinal supérieur de l'adulte, l'œsophage contient seulement des bactéries avalées avec de la salive et de la nourriture. Peu de bactéries sont capables de survivre dans cet environnement très acide (où le pH est compris entre 1 et 2 à cause de l'acide chlorhydrique formé en continu dans l'estomac) : on y retrouve donc principalement des *Lactobacillus acidophiles*. L'*Helicobacter pylori* est une bactérie connue pour sa colonisation pathologique de l'estomac : celle-ci est responsable d'ulcère gastrique voire de cancers gastroduodénaux.

### Intestin grêle

L'intestin grêle est composé d'une flore globalement Gram+, principalement des lactobacilles et *Enterococcus faecalis*. Cette région compte entre  $10^5$  et  $10^7$  bactéries par mL de fluide. La partie distale de l'intestin grêle contient plus de bactéries ( $10^8$ /ml) ainsi que des espèces supplémentaires, dont des coliformes (*E. coli*) et Bactéroidetes, en plus des lactobacilles et entérocoques précédemment retrouvés.

### Côlon

La flore du côlon est qualitativement similaire à celle retrouvée dans les fèces. Les populations de bactéries dans le côlon atteignent des niveaux de  $10^{11}$ /ml de fèces. Les coliformes deviennent de plus en plus nombreux et les entérocoques, clostridium et lactobacilles sont régulièrement retrouvés mais les espèces prédominantes sont des Bactéroidetes anaérobies et *Bifidobacterium bifidum* anaérobies. De temps en temps, des germes anaérobies méthanogènes peuvent résider dans le côlon.

Au total, ce sont trois phyla qui rassemblent la plupart des bactéries intestinales dominantes : les Firmicutes (qui réunit plus de la moitié des bactéries présentes), les Bactéroidetes (10 à 30% des bactéries présentes) et les Actinobactéries (<10%) (cf FIGURE 21 et 22).

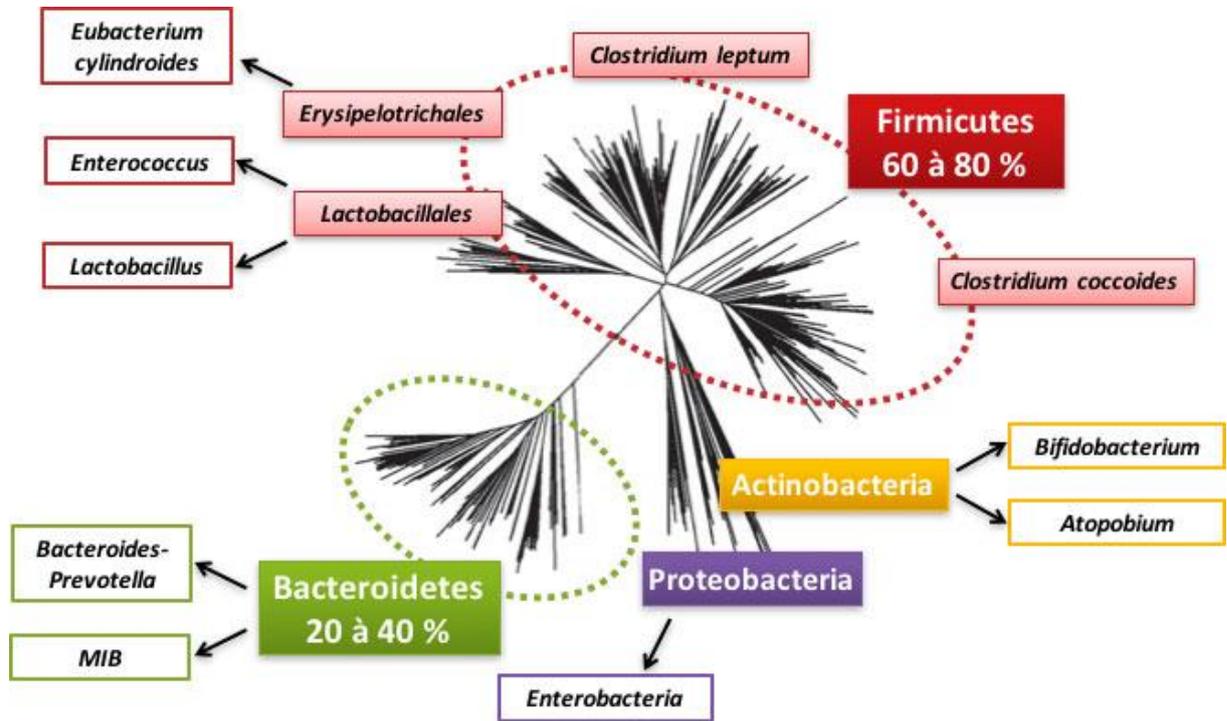


FIGURE 21 : Arbre phylogénétique des phyla bactériens composant le microbiote intestinal (50)

BACTERIUM	RANGE OF INCIDENCE
<i>Bacteroides fragilis</i>	100
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	100
<i>Bacteroides oralis</i>	100
<i>Lactobacillus</i>	20-60
<i>Clostridium perfringens</i>	25-35
<i>Clostridium septicum</i>	5-25
<i>Clostridium tetani</i>	1-35
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	30-70
<i>Staphylococcus aureus</i>	30-50
<i>Enterococcus faecalis</i>	100
<i>Escherichia coli</i>	100
<i>Salmonella enteritidis</i>	3-7
<i>Klebsiella sp.</i>	40-80
<i>Enterobacter sp.</i>	40-80
<i>Proteus mirabilis</i>	5-55
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3-11

FIGURE 22 : Bactéries retrouvées dans le côlon humain classés par rang d'incidence (39)

## 2. Rôle et fonctions physiologiques du microbiote intestinal (39,42,51–54)

Le microbiote exerce, de par sa présence constante et sa biomasse importante, à la fois des effets directs dans l'intestin mais également indirects. Ces capacités peuvent

sans doute être attribuées à leur métagénome, 1000 fois supérieures au génome humain, exerçant une foultitude de fonctions physiologiques. Certaines fonctions ne sont restreintes qu'à certaines espèces voire souches tandis que certaines peuvent être communes à des phyla.

Il peut être considéré comme un organe à part entière.

#### a. Rôle dans le métabolisme intestinal

Les bactéries du microbiote se nourrissent des glucides (carbohydrates) et des protides provenant des fibres alimentaires non digérées par l'hôte (l'être humain) arrivant jusqu'au côlon. On comprend donc ainsi pourquoi le régime alimentaire de l'hôte est susceptible d'influencer l'équilibre et la composition qualitative et quantitative du microbiote, ceci dépendant de la nature et de la quantité de ces fibres ingérées. Leur utilisation permet à la fois la croissance bactérienne mais mène également à la production de métabolites qui pourront être utilisés par l'hôte : on peut par exemple citer l'exemple de la vitamine K, nécessaire à la cascade de coagulation.

#### i. Synthèses

La flore microbienne synthétise puis excrète des vitamines, au-delà de leurs besoins, celles-ci pourront alors être absorbées par l'hôte : c'est le cas de la vitamine K2 et de la vitamine B1, B2, B6, B8, B9, et B12. Les vitamines B8, B12, et K2 constituent un apport vitaminique suffisant pour l'hôte ce qui n'est pas le cas des autres vitamines B1, B2, B6 et B9. Certaines souches bactériennes d'E. coli synthétisent du GABA (acide gamma aminobutyrique), neurotransmetteur impliqué dans de nombreux mécanismes. Cette découverte constitue une piste de réflexion intéressante pour le traitement de la dépression mais aussi dans la prise en charge de certaines douleurs.

#### ii. Dégradations

##### Glucides

On estime la quantité totale de glucides fermentescibles parvenant jusqu'au côlon à 10 à 60 g par jour, ceci dépendant du régime alimentaire de l'hôte.

Les bactéries hydrolytiques vont d'abord dégrader les polymères par le biais d'hydrolases afin de les fractionner et les rendre plus petits. Parmi les bactéries

hydrolytiques on trouve : des *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, et quelques espèces d'*Enterococcus*, *Clostridium* et *Bacterium*. Les glucides sont ensuite convertis en pyruvate par la voie de la glycolyse. Lors de cette voie seront produits des métabolites intermédiaires qui pourront être utilisés par d'autres espèces bactériennes (succinate, lactate...).

## Protéines

Les bactéries protéolytiques vont, elles, dégrader les protéines présentes au niveau colique (6 à 18 g par jour) : on peut nommer les genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. Certaines vont assimiler ces peptides pour libérer des acides aminés, d'autres vont hydrolyser les peptides par une activité protéasique. Cette protéolyse est indispensable car elle est pour les bactéries coliques la première source azotée et les acides aminés qui en sont issus sont la source d'énergie principale pour certaines bactéries.

Dans le cas des protéines comme des glucides, leur fermentation aboutit à la création d'Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC de type acétate, propionate et butyrate). La protéolyse permet la production d'ammoniac, lui-même source d'azote pour un certain nombre de bactéries commensales.

## Gaz

Lors des processus de fermentation sont produits des gaz, majoritairement de l'hydrogène : celui-ci pourra être éliminé lors de l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire. Il pourra également être transformé par certaines bactéries dites « hydrogénotrophes » selon trois voies : en méthane par les archées méthanogènes (hébergées par 30 à 50% de la population adulte), en acétate par les bactéries acétogènes, ou en sulfures par les bactéries sulfatoréductrices.

Les gaz peuvent parfois être mal tolérés par les individus (sources de ballonnements). On estime que 300 ml d'hydrogène sont produits par gramme de substrat fermenté.

## Lipides

Certaines espèces bactériennes possédant des lipases vont métaboliser et transformer les lipides parvenant jusqu'au côlon (entre 5 et 8g par jour soit une faible quantité). Seule une partie de la population héberge un microbiote capable de métaboliser le cholestérol en coprostanol qui sera éliminé dans les selles, ceci limitant ainsi son absorption donc le risque de maladies cardiovasculaires associé aux dyslipidémies.

### iii. Transformations : acides biliaires et xénobiotiques

Certaines espèces bactériennes vont déconjuguer les acides biliaires (et xénobiotiques tels que les médicaments) afin d'augmenter leur liposolubilité et les rendre plus hydrophobes donc absorbables par la muqueuse colique, leur permettant une circulation entérohépatique. C'est un exemple de collaboration métabolique entre l'hôte et le microbiote.

### b. Rôle défensif

#### i. Effet barrière

Le microbiote intestinal joue un rôle de barrière protectrice contre les pathogènes qui peuvent être ingérés dans l'alimentation (lors d'une intoxication alimentaire par exemple) en empêchant leur colonisation par plusieurs mécanismes dont celui d'exclusion compétitive : en consommant les mêmes substrats, en occupant les mêmes sites d'adhérence épithéliaux ou par la sécrétion d'acides ou bactériocines. Il va stimuler la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, la sécrétion de mucus pour protéger les cellules intestinales de l'attaque et éviter des effets délétères sur le corps humain, grâce aux récepteurs toll-like et nod-like qui reconnaissent des signaux microbiens des microorganismes pathogènes et régulent les réactions inflammatoires et immunitaires par notamment la voie NFκB mais également les défenses innées par sécrétion de défensines ou d'immunoglobulines (Ig A sécrétoires). Enfin, il favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales.

#### ii. Stimulation du système immunitaire

Une énorme partie du système immunitaire est dédiée au maintien de l'homéostasie avec le microbiote, il n'est alors pas surprenant de voir que le microbiote intestinal est hautement impliqué dans l'inflammation locale : pour preuve, 70% des lymphocytes résident dans le tissu lymphoïde associé au microbiote (GALT).

Le microbiote permet le développement et la maturation du système immunitaire, en témoignent l'immaturité du système immunitaire retrouvé chez les souris axéniques (c'est-à-dire dépourvues de microbiote) : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, déficit en certaines populations lymphocytaires T, diminution de la sécrétion intestinale d'Ig A, de la concentration d'immunoglobulines sériques et de la production de cytokines, rate de ganglions lymphatiques non structurées, atrophies des zones lymphocytaires. Certaines populations bactériennes stimulent particulièrement les populations Th17 ou les Treg de par leur production d'AGCC, ces deux populations de lymphocytes T effecteurs participant à l'homéostasie intestinale lorsqu'elles sont en équilibre.

## **B. Modifications physiologiques du microbiote intestinal**

### **1. Microbiote du nouveau-né (55–58)**

Le nouveau-né est stérile à la naissance : il se colonise lors de sa sortie avec une flore qui résulte du contact à la fois avec sa mère et à la fois avec son environnement. On sait dorénavant que de nombreux facteurs influencent la mise en place du microbiote dont le mode d'accouchement (par voie basse ou césarienne), l'environnement, le mode d'alimentation, l'âge gestationnel et l'usage d'antibiotiques.

On peut constater depuis quelques années une modification de la flore avec un retard d'implantation des bactéries d'origine maternelle dues entre autres aux conditions d'hygiène strictes entourant l'accouchement. Il est ainsi légitime de s'interroger sur l'intérêt de la modulation de la flore du nouveau-né par l'ajout dans les formules infantiles de probiotiques et prébiotiques (proposé par exemple par la marque Gallia).

#### **a. Etablissement de la flore digestive chez le nouveau-né**

Le nouveau-né est plongé *in utero* dans un environnement complètement stérile, son tube digestif est donc un milieu sans microorganismes. A la naissance il est plongé brutalement dans un univers bactérien riche et est donc rapidement colonisé, à la fois

par la flore de sa mère mais aussi par la flore environnementale. Cependant, toutes les bactéries ne s'implantent pas sur l'enfant, une sélection s'opère.

La flore fécale maternelle semble être le déterminant essentiel des premières bactéries s'implantant chez l'enfant car ceux-ci sont plutôt colonisés par des entérobactéries et bifidobactéries (d'origine fécale) que par des lactobacilles (d'origine vaginale) : ils s'installent dans les 24 à 48 premières heures après la naissance. Ensuite des bactéries appartenant aux genres *Staphylococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus* vont s'installer : ils colonisent le tube digestif et vont contribuer activement à son évolution physicochimique créant un environnement anoxique en épuisant l'oxygène, ceci étant propice à l'installation des bactéries anaérobies (telles que *Bifidobacterium*, *Bactéroïdes* et *Clostridium*) et des souches microaérophiles (*Lactobacillus*). Dès la première semaine de vie, le niveau total de la population bactérienne fécale croît rapidement pour atteindre  $10^9$  à  $10^{10}$  bactéries par gramme de selles.

Le nouveau-né sera continuellement exposé à de nouvelles bactéries en provenance de son environnement mais aussi de sa nourriture et des bactéries cutanées de l'adulte (tétées, baisers, câlins...). Une flore stable n'est obtenue qu'entre 2 et 4 ans, semblable à celle de l'adulte.

La maturation du système immunitaire digestif est une étape-clé qui pourrait être influencé par l'établissement du microbiote pendant les premiers mois de vie du nourrisson. Elle démarre dès les premières heures de vie.

*On peut noter qu'aujourd'hui, ce dogme selon lequel l'enfant se trouve dans un environnement stérile est remis en cause avec la suspicion de l'existence d'un microbiote placentaire.*

#### *b. Mise en place du système immunitaire*

Le contact, l'échange et la communication entre les structures antigéniques (d'origine alimentaire et/ou microbienne) et la flore intestinale font appel à un système immunitaire spécifique au niveau des plaques de Peyer, des cellules M (qui permettent la pénétration d'antigènes alimentaires par pinocytose, puis leur captation par les macrophages et leur présentation aux lymphocytes B et T), et des cellules dendritiques. La présence d'un mécanisme de tolérance aux antigènes alimentaires et microbiens permet la reconnaissance de leurs structures via les cellules immunocompétentes

(lymphocytes T) permettant un équilibre entre les Th1 et Th2. Les cellules « informées » vont se répartir sur toute la longueur du tube digestif, selon le phénomène du « homing ».

La répartition bactérienne de la flore intestinale semble influencer le nombre et la répartition des cellules du tissu lymphoïde associé du tractus gastro-intestinal (GALT, soit environ 300m<sup>2</sup> de surface), qui représente environ les 2/3 du système immunitaire de l'organisme et donc joue un rôle dans la maturation du système immunitaire du bébé.

En cas de manque de stimulation microbienne (pathogènes et commensaux), l'équilibre Th1-Th2 est perturbé, prédisposant à des réactions allergiques ou auto-immunes. Parallèlement à la colonisation bactérienne de surface, on observe une augmentation des immunoglobulines rapidement après la naissance (dès 15 jours, IgA surtout, Ig G et IgM transitoirement), ainsi qu'une élévation des plasmocytes, des lymphocytes T au niveau de la muqueuse intestinale.

La voie adaptative, déclenche une réponse spécifique pour un antigène : cette réponse nécessite une concertation parfaite entre cellules présentant un antigène, puis différents lymphocytes T et B, permettant de déclencher une réponse cellulaire ou humorale. La colonisation par une flore commensale met en place et sensibilise le système immunitaire adaptatif et spécifique, pour le rendre opérationnel en vue d'une lutte contre des bactéries potentiellement pathogènes.

La voie innée, reconnaît directement les bactéries, mais aussi des virus et champignons à partir de motifs antigéniques microbiens. Chaque fois qu'un pathogène approche, il est immédiatement reconnu, permettant une réponse appropriée en quelques secondes ou minutes. Ce système fonctionne sans présentation d'antigène, via des récepteurs spécifiques (pathogen recognition receptors (PRR)), exprimés à la surface et dans le cytoplasme des cellules immunocompétentes du système immunitaire inné, et notamment de l'entérocyte.

Au vu de la complexité des réponses du système immunitaire digestif, on comprend que toute perturbation du dialogue entre la microflore et sa muqueuse peut entraîner des pathologies digestives et systémiques. Une réponse Th2 prédominante signe un état pro-allergique, à l'inverse d'un phénotype Th1 majoritaire, qui peut conduire à un état dys-immunitaire (maladie de Crohn, diabète de type 1). L'augmentation des maladies auto-immunes, dysimmunitaires et allergiques, qui s'observe depuis environ 50 ans, pourrait être rapportée à une modification de l'environnement, avec une moindre

fréquence et moindre intensité de contacts bactériens : c'est l'hypothèse de l'hygiène inappropriée.

### c. Facteurs influençant l'établissement du microbiote

#### i. Mode d'accouchement

Les enfants nés par césarienne ne rencontrent pas les mêmes bactéries que ceux nés par voie basse car en premier lieu ils rencontrent les bactéries du personnel soignant et de l'air, tandis qu'à l'inverse ils rencontrent les bactéries issues de la flore maternelle. Dans les deux cas on retrouve des bactéries anaérobies facultatives (entérocoques, entérobactéries et staphylocoques) mais l'implantation des bactéries anaérobies strictes est retardée : *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, d'origine entérique. Le taux de colonisation de la flore d'un nourrisson dix jours après une naissance par voie vaginale serait atteint un mois plus tard dans le cas de naissance par césarienne.

#### ii. Mode d'alimentation

Le mode d'alimentation est l'un des facteurs les plus étudiés : la flore du bébé allaité est moins diversifiée que celle du bébé nourri au lait infantile (ou artificiel) mais surtout, on observe une colonisation dominée par le genre *Bifidobacterium*. Les oligosaccharides du lait maternel ont par ailleurs démontré leurs effets sur le développement de la flore bifidogène : ils ne sont pas digérés par l'enfant et vont être utilisés par les bifidobactéries comme substrat énergétique. En même temps, l'implantation des entérobactéries mais aussi des *Clostridium* et des *Bacteroidetes* est retardée ou amoindrie.

Chez les bébés nourris au lait artificiel, ce sont plutôt les genres *Bactéroidetes*, *Clostridium* et *Eubactérium* qui deviennent dominants (cf. FIGURE 23). Dès le démarrage d'une alimentation mixte allaitement/lait infantile, la flore reprend un profil de nouveau-né nourri au lait artificiel.

Le lait maternel semble donc retarder l'apparition en dominance d'une flore diversifiée et composée des genres *Bactéroïdes*, *Clostridium* et apparentés.

Le mode d'alimentation est le facteur qui influence le plus fortement la composition du microbiote intestinal en début de vie.

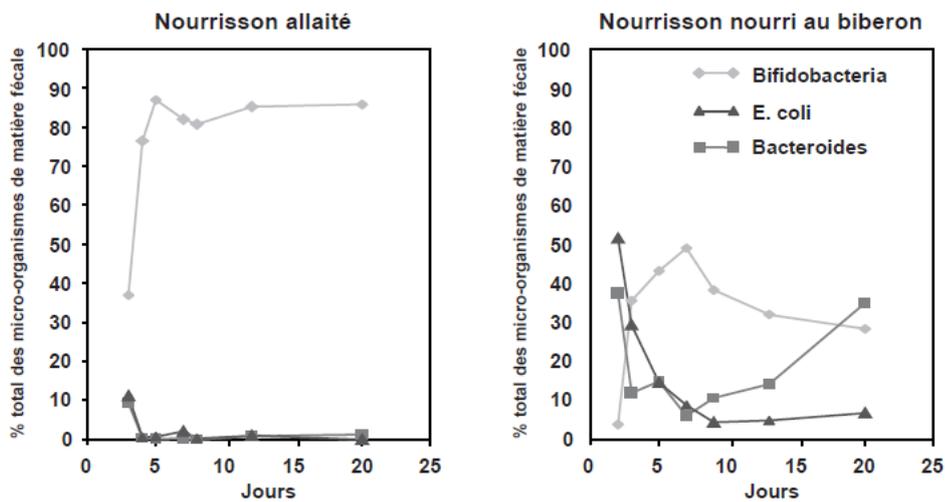


FIGURE 23 : Composition de la flore intestinale selon le mode d'alimentation (57)

### iii. Terme de naissance

Un retard de colonisation important mais aussi une colonisation plus réduite en nombre d'espèce a pu être observée chez les enfants nés prématurément en comparaison aux enfants nés à terme. En effet, la flore aérobie colonise rapidement l'enfant prématuré (10,6 jours en moyenne) tandis que la flore anaérobie est plus retardée (19,8 jours en moyenne). Ceci peut s'expliquer par le fait que les enfants prématurés sont d'une part, plus souvent nés par césarienne mais d'autre part, sont également séparés de leur mère puis placés dans un environnement de soins intensifs donc très aseptisé (à teneur réduite en microorganismes) ainsi que le plus souvent soumis à une antibiothérapie à large spectre.

### iv. Antibiothérapie

#### Antibiothérapie chez l'enfant

Une antibiothérapie de durée supérieure à 3 jours est un facteur de risque de colonisation par les entérobactéries résistantes. Ce facteur de risque est d'autant plus élevé que l'antibiothérapie est à large spectre, que la durée de l'hospitalisation est longue, que l'âge gestationnel est faible ou que le poids de naissance est faible.

## Antibiothérapie pendant la grossesse

L'administration d'antibiotiques pendant la grossesse peut également influencer l'implantation de la flore du nouveau-né. C'est le cas notamment de l'antibioprophylaxie de l'infection néonatale à Streptocoque du groupe B : certaines études ont montré une augmentation des infections néonatales à germes résistants aux antibiotiques mais aussi une modification de l'implantation de la flore chez le nouveau-né avec diminution de la colonisation par les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium*. Cette modification de flore pourrait être responsable d'une altération de l'effet barrière favorisant la colonisation par des microorganismes résistants.

### d. Conséquences cliniques d'une perturbation de flore

Certaines modifications de la flore pourraient altérer ses fonctions physiologiques et notamment son effet barrière. Ainsi, la résistance à la colonisation par des bactéries pathogènes ou multirésistantes diminue d'où une augmentation de la prévalence des pathologies à point de départ digestif : c'est le cas de l'entérocolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né, causée par la contamination par le *Clostridium difficile*. Cet effet de barrière est encore plus crucial chez le grand prématuré.

Le développement du système immunitaire peut également être altéré en cas de modifications de la flore, notamment dans sa maturation et par conséquent dans l'activation des lymphocytes T et dans la stimulation des lymphocytes T Helper : des études ont démontré la présence d'un lien entre l'établissement de la flore intestinale et le risque allergique. Ainsi, un retard de colonisation par le genre *Bifidobacterium* constituerait un facteur de risque de développement d'allergies.

L'exposition précoce à une variété de microbes est importante pour le développement d'un système immunitaire sain chez les nourrissons, qui joue un rôle important dans l'établissement d'un microbiote intestinal normal. La dysbiose du microbiote intestinal pendant la petite enfance augmente le risque de maladies allergiques, telles que la rhinite allergique, l'eczéma atopique et l'asthme : ce phénomène est connu sous le terme de « microbial programming ».

## 2. Microbiote de l'enfant (58–60)

Lors des premières années de vie, l'enfant développe son microbiote à partir de celui de son entourage (par les contacts cutanés), de son régime alimentaire et de son environnement. Cette période de la vie est caractérisée par une exposition à des environnements nouveaux et à des changements alimentaires (avec la diversification alimentaire et l'introduction d'aliments solides) mais aussi par la maturation de son système immunitaire. La période de diversification alimentaire a un rôle significatif dans la formation du microbiote. Après le sevrage, le microbiote de l'enfant s'enrichit en espèces prévalentes chez l'adulte dont les Bacteroidetes et Firmicutes ainsi qu'en Clostridia (*Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Anaerostipes*...).

Le passage à la nourriture solide, ainsi que l'exposition accrue aux xénobiotiques, modifient les populations microbiennes et enrichissent les espèces capables d'utiliser des nutriments tels que les glucides, et sont impliquées dans la biosynthèse des vitamines et la dégradation des xénobiotiques, en faisant mûrir le microbiome intestinal. Tout changement de régime alimentaire, traitement antibiotique ou maladie peut entraîner un changement brutal de composition du microbiote de l'enfant.

La diversité microbienne  $\alpha$  (diversité locale) croît graduellement à travers le temps. En revanche, à 12 mois, la forte diversité  $\beta$  (diversité selon le gradient) diminue alors qu'elle était fortement présente à la naissance. Ainsi à 12 mois il y a plus de similitudes entre le métagénome de la mère et de l'enfant qu'entre celui de l'enfant et du nouveau-né. La maturation du microbiote a donc lieu spécifiquement pendant la première année de vie.

Le microbiote se stabilise vers l'âge de 3 ans, cette stabilisation dépend de plusieurs facteurs. La diversité du microbiote dépend également de l'environnement de la petite enfance: une plus faible diversité a été observée dans les pays occidentaux ce qui pourrait être en lien avec une hygiène excessive.

Le microbiote gastro-intestinal s'enrichit au fil des ans, mais il conserve toujours l'empreinte du profil de la petite enfance. Une pauvre diversité microbienne peut potentiellement mener à des pathologies à long terme.

### 3. Microbiote de l'adulte (58–60)

A l'âge adulte, certains facteurs peuvent radicalement changer le microbiote dominant telles que des variations hormonales pendant la puberté, la grossesse, la ménopause. Mais c'est dans l'âge plus mûr que ces variations deviennent plus prononcées.

Le microbiote s'appauvrit de par les changements physiologiques comme : une baisse de l'immunité, un régime peu varié, la prise en nombre de médicaments dont les antibiotiques et également le mode de vie, au fur et à mesure que la personne devient dépendante. Les personnes âgées vivant dans des maisons de retraite ont un microbiote plus appauvri que ceux vivant chez eux et continuant leur régime alimentaire habituel. Ce changement profond dans l'équilibre de la flore peut mener à des maladies telles que les inflammations intestinales et augmente la sensibilité aux infections.

La composition du microbiote de l'adulte en bonne santé reste stable tout au long de la vie jusqu'à ce que les processus liés au vieillissement commencent à en affecter l'équilibre (cf FIGURE 24).

Genres bactériens	Nouveau-né	Enfant	Adulte
<i>Aerobes ou Anaerobes facultatifs</i>			
Corynébactéries	Faible <sup>1</sup>	Faible	Faible
Entérobactéries	Modéré <sup>2</sup>	Modéré	Modéré
Entérocoques	Modéré	Modéré	Modéré
Lactobacilles	Faible	Modéré	Modéré
Propionibactéries	Modéré	Modéré	Modéré
Staphylocoques	Faible	Faible	Faible
Streptocoques	Modéré	Modéré	Modéré
Quantité totale (log <sub>10</sub> cfu/g)	8,2-9,1	8,0-8,7	6,0-8,8
<i>Anaerobes</i>			
Bactéroïdes	Élevé <sup>3</sup>	Élevé	Élevé
Bifidobactéries	Élevé	Élevé	Élevé
Clostridies	Faible	Modéré	Modéré
Eubactéries	Modéré	Élevé	Élevé
Fusobactéries	Modéré	Élevé	Élevé
Quantité totale <sup>4</sup> (log <sub>10</sub> cfu/g)	7,8-9,3	9,8-11,3	10,5-11,5

<sup>1</sup> Faible :  $\leq 10^6$  cfu/g fèces. <sup>2</sup> Modéré :  $10^7$ - $10^8$  cfu/g fèces. <sup>3</sup> Élevé :  $\geq 10^9$  cfu/g fèces.

<sup>4</sup> Quantité totale : somme des populations bactériennes listées.

FIGURE 24 : Evolution de la composition de la flore digestive bactérienne selon l'âge (61)

#### a. Cas particulier de la femme enceinte

Le corps de la femme est soumis pendant la grossesse à de nombreux changements d'ordre hormonaux, immunologiques et métaboliques lui permettant de supporter le développement du fœtus. Ainsi, les taux d'œstrogène et de progestérone s'élèvent significativement et le système immunitaire oscille entre état antiinflammatoire

(lorsqu'il supprime la réponse immune et reconnaît le fœtus afin d'en accepter la croissance) et pro-inflammatoire (en milieu de grossesse).

La composition microbienne d'une femme gravide au premier trimestre est globalement similaire à celle d'une femme non enceinte. Certains changements s'opèrent à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre avec une augmentation de la prolifération des actinobactéries et des protéobactéries et une diminution des *Faecalibacterium* (à activité anti-inflammatoire) (cf. FIGURE 25). La diversité  $\alpha$  diminue tandis que la diversité  $\beta$  augmente.

Ces modifications sont couplées à une prise de poids et une insensibilité à l'insuline qui a des effets positifs sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus en soutenant les besoins énergétiques accrus nécessaires. Le microbiote a donc un véritable rôle dans la physiologie de la grossesse.

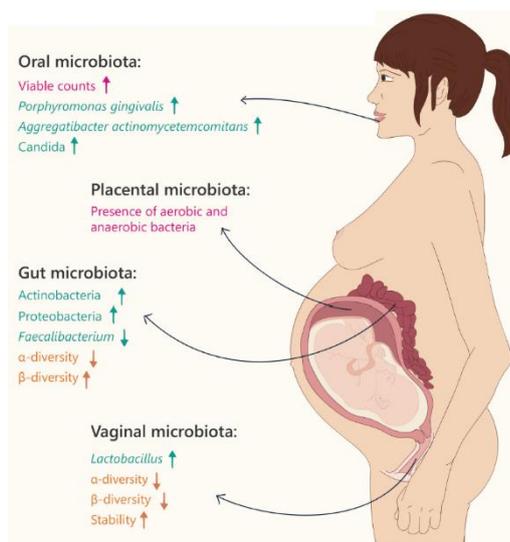


FIGURE 25 : Modifications des microbiotes durant la grossesse (59)

#### 4. Microbiote de la personne âgée : phénomène d'aging (49,58,62,63)

Le vieillissement est un processus progressif physiologique : il s'accompagne d'une diminution de la motricité intestinale et d'une hypochlorhydrie ce qui impacte directement l'homéostasie entre le microbiote et son hôte. Peuvent s'ajouter d'autres problèmes découlant de l'affaiblissement lié au vieillissement : diminution de la mastication, perte des dents, altération des sens du goût et de l'odorat, voire handicap physique dans certaines situations. Ceci peut modifier le mode de vie (diminution de l'activité physique par exemple) et le régime alimentaire (régime plus riche en fibres pour lutter contre la constipation liée à l'âge, diminution de la part protéique, repas sous forme de purées...) impactant à leur tour le microbiote. De plus, l'apparition de maladies

infectieuses, le manque d'activité physique, l'adoption d'un régime alimentaire de basse qualité nutritionnelle ou les traitements médicamenteux (tels que les antibiotiques) sont autant de facteurs qui peuvent faire tendre le microbiote vers un état de dysbiose, à l'origine d'une inflammation et de pathologies gériatriques.

De nombreux éléments, et tout particulièrement le régime alimentaire et l'utilisation d'antibiotiques, sont des facteurs clefs de ces changements chez les aînés vivants à la fois dans la collectivité et dans les établissements de soins de longue durée.

a. Point de vue immunologique : inflammation de bas grade

Le tractus gastro-intestinal sain est composé à la fois du microbiote luminal (présent en majorité) et d'un biofilm mucosal (plus minoritaire). Physiologiquement les systèmes immunitaires inné (auquel les entérocytes appartiennent) et adaptatif collaborent pour maintenir le microbiote dans un statut inflammatoire contrôlé de bas grade. En cas de menace, les entérocytes sont les premiers acteurs du dialogue système immunitaire de l'hôte - microbiote et ont la capacité de détecter les micro-organismes et de réguler le système immunitaire des tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT). Après une attaque prolongée, et avec le vieillissement, leur structure et fonction s'affaiblissent.

Le statut des cellules et la présence de certains substrats dans l'intestin ont une forte influence sur la composition du microbiote intestinal et sur les réponses immunologiques et inflammatoires de l'intestin. De nombreux facteurs, (tels qu'une déficience en GALT, une sécrétion de mucus par l'immunité innée ou la présence de peptides antimicrobiens et de  $\beta$ -défensines) peuvent entraîner une régulation défectueuse du microbiote résiduel et une croissance microbienne non contrôlée à la surface des entérocytes. Dans ce cas, ces cellules épithéliales intestinales activent des cytokines inflammatoires, dirigeant les cellules dendritiques principalement dans le GALT, afin d'initier la différenciation des cellules Th1, Th2 et Th3, à l'origine de la réponse pro-inflammatoire. Cette inflammation chronique de bas grade de la personne âgée porte le terme « d'inflamm-aging ». Celle-ci accompagne de nombreuses maladies liées à l'âge qui peuvent être gastrointestinales (colite à *Clostridium difficile*) ou non (athérosclérose, cachexie, cancer, syndrome du foie gras, syndrome métabolique, diabète de type 2 et pathologies neurodégénératives).

On ne sait pas encore si l'inflammaging est la cause ou la conséquence du vieillissement. D'ailleurs, des élévations de médiateurs pro-inflammatoires comme IL6,

CRP, ou TNF  $\alpha$  sont souvent constatées à des âges avancés et ce même en l'absence d'infection courante.

Avec le vieillissement et sa dysbiose associée, la perméabilité de la muqueuse épithéliale augmente, permettant le passage de toxines, d'antigènes et de bactéries luminales dans la circulation sanguine, entretenant le phénomène inflammatoire (cf. FIGURE 26).

Cet état pro-inflammatoire rend l'hôte plus sensible aux bactéries intestinales. Ainsi on peut observer avec l'âge d'un amoindrissement de diversité microbienne, un amenuisement des espèces dominantes (Firmicutes) avec accroissement des espèces sous dominantes (*Clostridium spp*), une augmentation des protéobactéries, une diminution des bifidobactéries, et enterobacteriaceae. De plus fortes variations interindividuelles sont retrouvées.

L'augmentation de concentration des pathobiontes anaérobies facultatives (streptocoques, entérocoques, staphylocoques, ...), capables de se multiplier dans des conditions inflammatoires, pourrait entraîner une augmentation des taux d'endotoxines entretenant alors l'inflammation

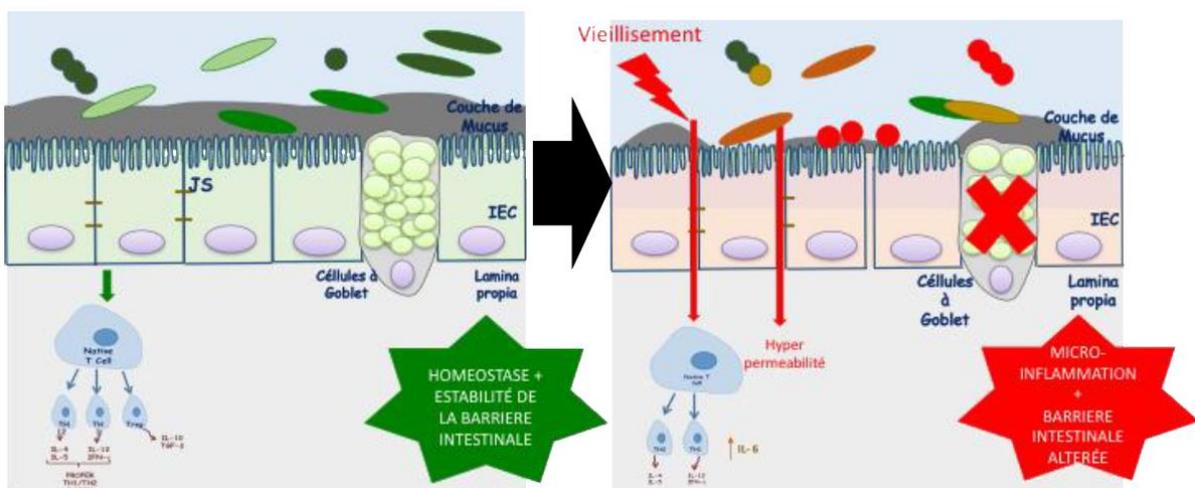


FIGURE 26 : Transformation de la barrière intestinale avec l'âge. (63) JS = protéines de jonctions serrées, IEC = cellules épithéliales intestinales (entérocytes).

#### b. Acides gras à chaîne courte (AGCC)

Le microbiote des personnes âgées possède une capacité réduite de production de butyrate en raison d'une diminution de concentration de butyryl-co-A-transférase elle-

même liée à la réduction de quantité des bactéries productrices de butyrate c'est-à-dire les groupes *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *E. coli* et *Faecalibacterium prausnitzii*. Le butyrate appartient à la famille des acides gras à chaîne courte (AGCC) avec le propionate, et l'acétate : ce sont des composants dont le but est de maintenir la barrière épithéliale et son intégrité.

En effet le butyrate initie la sécrétion de mucine, un constituant protéique formant un gel situé dans la couche de mucus colique, qui agit comme une barrière physique pour séparer les entérocytes du microbiote. Leur absence va alors affaiblir l'épithélium intestinal, permettre la propagation des entérobactéries et donc engendrer une réponse inflammatoire anormale.

### c. Cas particulier des centenaires

Le cas des centenaires est singulier puisque la diversité du microbiote diffère chez ces sujets : certains variants de microbiote ont ainsi démontré être prédictifs d'une longévité humaine exceptionnelle. Leur microbiote est caractérisé par un enrichissement des Protéobactéries (dont certaines bactéries pro-inflammatoires) et un réarrangement des Firmicutes (*Ruminococcaceae* principalement) (cf. FIGURE 27). Le statut inflammatoire des centenaires est donc accru, ceci étant confirmé par les marqueurs biologiques sanguins inflammatoires.

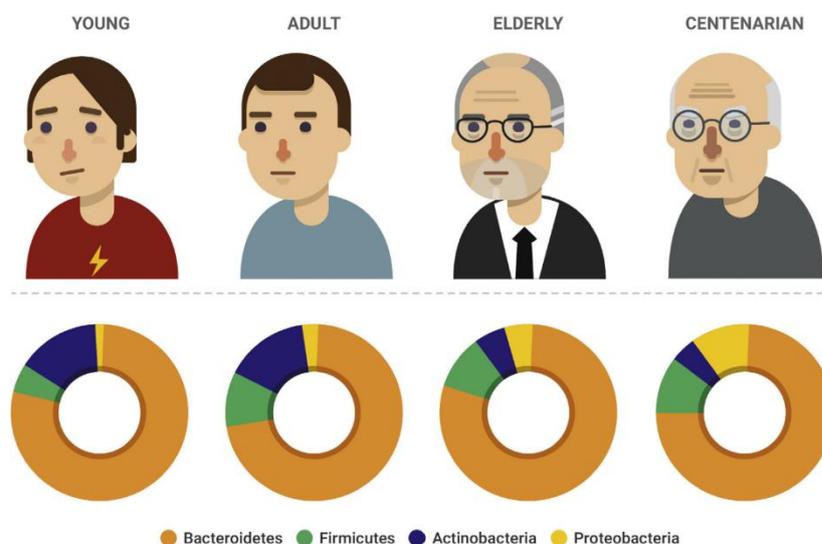


FIGURE 27 : Evolution de la répartition des phyla bactériens selon l'âge (62)

Ces changements de microbiote sont accompagnés d'une perte de gènes pour la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC type butyrate) et une baisse du

potentiel saccharolytique, alors que les fonctions protéolytiques sont plus abondantes que chez les jeunes adultes. Cependant il est bon de rappeler que la longévité est un trait complexe qui dépend à la fois de la génétique, de l'environnement et du hasard.

Chez les super-centenaires (âgés entre 105 et 109 ans), un enrichissement de groupes associés à la santé tels que *Akkermansia*, *Bifidobacterium* ou *Christensenellaceae* est retrouvé. Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que certains taxons bactériens sont impliqués dans un équilibre particulier qui limite les effets du vieillissement et que permet d'atteindre des âges records chez l'être humain.

Les études chez les centenaires et supercentenaires sont néanmoins peu nombreuses et réalisées sur un faible nombre de sujets.

## **C.** Modifications du microbiote intestinal

### **1.** Facteurs de risques (44,49,58,62)

L'étiologie précise de ces changements liés à l'âge reste incomplète. L'augmentation exponentielle de l'utilisation des antibiotiques, l'omniprésence de graisses hautement saturées dans notre alimentation et le régime occidental riche en sucres, en lien avec l'âge de l'hôte, sont suspectés de directement contribuer à la déplétion des espèces bénéfiques du microbiote vues précédemment.

Leur possible implication dans la dysbiose des personnes âgées est d'autant plus intéressante que ces facteurs sont modifiables, constituant ainsi des potentielles pistes d'action donc des perspectives éventuelles de traitement des différentes maladies en lien avec le microbiote.

#### **a.** Régime alimentaire

Les habitudes alimentaires semblent être l'un des contributeurs les plus influents en matière de santé intestinale et sur la composition du microbiote.

##### **i.** Liés à l'âge

Les changements d'apports nutritionnels liés à l'âge évoqués précédemment pourraient ainsi contribuer à une dysbiose tardive.

Un âge avancé est associé à une détérioration de nombreux aspects des apports nutritionnels et de leurs absorptions : ceci incluant la dentition, la fonction salivaire, la digestion et le temps de transit intestinal. Un ralentissement du transit voire une constipation pourrait entraîner un excès de charge bactérienne, plus difficile à contrôler pour l'organisme.

Les changements sensoriels, dont le goût et l'odeur peuvent aussi altérer l'appétit, rendant certaines nourritures non-appétissantes et donc altérant les habitudes alimentaires. Il est possible que ces changements contribuent à la dysbiose bien qu'il soit plus probable que les réponses immunitaires altérées des aliments « inflammatoires » chez les adultes âgés puissent exacerber les changements microbiens.

De plus, l'augmentation de concentrations des entérobactéries au cours du vieillissement peut entraîner la libération d'entérotoxines, stimulant la réponse inflammatoire.

## ii. Régime riche en graisses saturées

L'adoption d'un régime riche en graisses saturées, couramment observé dans nos cultures occidentales, peut également mener à une dysbiose. Celles-ci sont notamment retrouvées dans les graisses provenant de viandes de porc ou de viandes rouges mais également dans les laitages (lait, yaourts, fromages, beurre...), dans l'huile de coco et l'huile de palme.

La consommation d'un régime riche en acides gras saturés (AGS) augmente la concentration en Firmicutes, *Escherichia coli* et diminue celle des *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Lactobacillus spp* et *Bifidobacterium spp*, rappelant ainsi le profil d'un patient en surpoids (augmentation du rapport F/B). Un tel régime résulte en une plus haute production de lipopolysaccharide (LPS) et plus forte activation du TLR4 et TLR2 par rapport à un régime riche en AGPI et AGMI. Des hauts taux de LPS contribuent à un état d'inflammation chronique de bas grade (notamment présente dans l'obésité).

*De même, on peut voir une augmentation de concentration de Desulfovibrinoaceae (productrice de sulfure) et Biophila wadsorthia (productrice de sulfide d'hydrogène).*

### iii. En cas d'obésité

L'obésité est clairement associée à une gradation du rapport Firmicutes / Bacteroidetes : ce rapport diminue chez les obèses bénéficiant d'une intervention alimentaire visant à perdre du poids par restriction calorique. Ce changement dans les Firmicutes entraîne une nouvelle fois des modifications des espèces bactériennes productrices de butyrate.

#### *b. Prise d'antibiotiques*

Les antibiotiques sont utilisés dans le but d'éradiquer ou de prévenir une colonisation bactérienne pathogène chez l'être humain, sans pour autant cibler une espèce spécifique : ainsi certains antibiotiques à large spectre peuvent modifier la composition du microbiote intestinal en en réduisant à la fois la biodiversité mais aussi, si administrés sur une durée plus longue, en retardant la future colonisation.

Il est dorénavant bien établi et prouvé que l'usage de cocktails antibiotiques est associé à des désordres neurologiques dont l'anxiété, les attaques paniques voire dépression majeure, psychose ou même delirium, ceci par une augmentation de l'état neuroinflammatoire et une augmentation des taux de cytokines. Cependant un usage normal d'antibiotiques en population n'est pas à l'origine de ces modifications.

La plupart des antibiotiques dispensés en ville sont des formes orales, ils altèrent le microbiote de façon transitoire et de durée aussi longue que ne dure le traitement : on peut par exemple citer l'amoxicilline, sans doute l'antibiotique le plus dispensé en officine. Certains peuvent néanmoins induire des changements à plus long terme : c'est le cas des macrolides qui, utilisés chez l'enfant amenuisent les Firmicutes et Actinobactéries et amplifient concomitamment les Bacteroidetes et Proteobacteries. On sait désormais qu'une exposition précoce à un traitement antibiotique durant la première année de vie de l'enfant est corrélé positivement au développement de l'asthme et au développement d'une obésité chez le préadolescent. De même, un traitement chez l'adulte par Ciprofloxacine (famille des fluoroquinolones) appauvrit la diversité microbienne mais laisse également une signature de longue durée caractérisée par une forte abondance d'espèces Gram + aérobies.

Ainsi des expositions répétées aux antibiotiques peuvent déstabiliser le microbiote et promouvoir le développement de pathogènes résistants aux antibiotiques

On peut noter que les antibiotiques ne sont pas les seuls médicaments responsables d'une modification de la diversité microbienne du tractus intestinal : on peut citer notamment les inhibiteurs de la pompe à protons, les antidépresseurs et les antipsychotiques.

### c. Facteurs inflammatoires

L'activation chronique du système immunitaire inné et adaptatif due à l'immunosénescence contribue à une composition bactérienne intestinale altérée. Un tel effet peut se manifester au moins en partie par des augmentations de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à un âge avancé car on sait que les réponses au stress inflammatoire induites par cet axe induisent à la fois une dysrégulation immunitaire et une dysbiose. En revanche, il reste possible que, compte tenu des effets proinflammatoires connus de la dysbiose, les changements de microbiote dus aux autres facteurs (par exemple le régime), exacerbent l'inflammation et altèrent l'immunité. Ainsi, il est difficile de déchiffrer la relation temporelle de ces changements. Ceci suggère l'hypothèse que les processus d'immunosénescence et de dysbiose sont en fait interdépendants.

Les changements physiques de la barrière épithéliale intestinale pourraient jouer un rôle dans la dysbiose et l'inflammation liée à l'âge, la composition du microbiote intestinal étant d'ailleurs directement lié à la perméabilité intestinale (celle-ci augmentant avec l'âge).

## 2. Facteurs protecteurs (10,49,58,64)

### a. Prise de probiotiques

L'OMS définit les probiotiques comme « des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte ». Leurs principaux mécanismes d'action leur conférant des effets favorables sur la santé de l'hôte comprennent l'amélioration de la fonction de barrière, l'immunomodulation et la production de neurotransmetteurs, de plus, ils peuvent

influencer le microbiote de l'hôte et les composants cellulaires de l'axe intestin-cerveau. Ils sont ainsi capables d'atténuer les modifications de composition du microbiote liées à l'âge. Par exemple, il a été démontré que le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 pouvait favoriser les voies anti-inflammatoires des microorganismes résidents.

La supplémentation du régime alimentaire en probiotiques apparaît comme étant l'une des interventions les plus prometteuses pour rééquilibrer le microbiote intestinal. D'ailleurs des études menées sur des adultes ont déjà montré les effets bénéfiques des probiotiques sur la composition de la microflore intestinale et l'immunité systémique. Dix semaines de supplémentations en probiotiques *Lactobacillus plantarum* WCFS1 ont démontré prévenir le déclin lié à l'âge dans la barrière muqueuse du côlon chez des modèles murins à vieillissement accéléré. Le traitement probiotique a permis d'abaisser les taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité et d'améliorer le rapport lipoprotéines de basse densité (LDL) / haute densité (HDL), ainsi que de réduire les concentrations en médiateurs inflammatoires, la glycémie, la pression artérielle et l'indice de masse corporelle (IMC).

Des études récentes ont démontré que l'administration de probiotiques chez le nématode *Caenorhabditis elegans* pouvait le faire gagner en longévité, ceci ayant également été démontré chez la souris avec pour effets : une stimulation de la signalisation de la réponse immune innée, une amélioration de la résistance au stress oxydatif, et une suppression des processus inflammatoires chroniques de bas gras dans le côlon.

De fortes preuves expérimentales et cliniques suggèrent donc que la supplémentation en probiotiques peut améliorer l'état de santé métabolique et cardiovasculaire en modulant les paramètres jouant un rôle crucial dans les processus de vieillissement.

Si les probiotiques sont sans danger pour la plupart des patients, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer totalement leur incidence et leurs réels effets en population.

Un régime alimentaire sain associé à un apport élevé en pro et prébiotiques pourrait retarder le déclin cognitif et réduire l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Une supplémentation en probiotique maintient l'activité cérébrale normale mais également améliore la cognition chez des patients malades d'Alzheimer.

## b. Activité physique

Les effets de l'activité physique régulière et modérée sont bien connus sur l'hôte de par ses effets métaboliques et immunologique mais ils exercent aussi un rôle sur l'équilibre du microbiote, notamment les exercices en aérobie : amélioration de la membrane épithéliale, augmentation de la diversité microbienne donc atténuation de l'inflammation intestinale et systémique.

Les athlètes professionnels bénéficient d'un microbiote plus diversifié par rapport aux individus du même âge.

## c. Apport en acides gras insaturés : mono et polyinsaturés

Les acides gras insaturés peuvent être divisés en deux catégories : les mono (AGMI) et les polyinsaturés (AGPI).

Les AGPI sont essentiellement représentés par les  $\omega$  3 (dans les huiles végétales (colza, lin, noix, poisson), sous forme d'acide  $\alpha$  linoléique (ALA) ou eicosapentaénoïque (EPA) ou docosahexaénoïque (DHA)) et  $\omega$  6 (dans les huiles végétales (tournesol et arachide) sous forme d'acide linoléique).

Les AGMI sont eux représentés par les  $\omega$  9 de l'huile d'olive sous forme d'acide oléique.

Les  $\omega$  3 et 9 sont connus pour les effets anti-inflammatoires, cardioprotecteurs et anticancéreux. La consommation des  $\omega$  6 est quant à elle à limiter car ses effets seraient plutôt d'ordre pro-inflammatoires.

Globalement la consommation d'AGPI et AGMI augmente les populations en Actinobactéries, bactéries productrices d'acide lactique et Akkermanisia muciniphila créant une composition microbienne antiinflammatoire protégeant d'une prise de poids.

### i. AGPI

#### $\omega$ 3 et $\omega$ 9

L'administration d'EPA et de DHA n'occasionne pas de changements de composition des phylas microbiens mais une modification de ses genres : enrichissement

des populations Bifidobacterium, Oscillospira, Roseburia, Lachnospira, et Lactobacillus (plutôt bénéfiques pour l'hôte) et appauvrissement de Coprococcus, Enterobacteriaceae et de Faecalibacterium.

Les AGPI  $\omega 3$  auraient donc tendance à favoriser l'implantation des bactéries productrices de butyrate dans le tractus.

La consommation de produits riches en ALA (noix, fruits à coques), accroît la présence de Firmicutes, et réduit celle des Lactobacillus, Ruminococcaceae et Roseburia.

Un régime riche en ALA, EPA et DHA augmente les Bifidobacterium comparativement à un régime pauvre en graisses

## $\omega 6$

L'adoption d'un régime riche en  $\omega 6$  entraîne une déplétion des phyla Bacteroidetes et Firmicutes et une augmentation des Enterobacteriaceae et Proteobacteriaceae. S'en suit une augmentation de l'Indice de masse corporelle (IMC) de l'hôte avec infiltration de cellules inflammatoires.

## ii. AGMI

Un régime riche en AGMI modifie peu la richesse bactérienne mais induit une augmentation des Enterobacteriaceae, des Parabacteroidetes, et de Prevotellae, plutôt délétères et proinflammatoires (cf. FIGURE 28). A l'inverse il favorise l'abondance des Bifidobacteriaceae (bénéfiques à l'intégrité intestinale) et peut restaurer une dysbiose précédemment créée par un régime riche en graisses saturées.

L'huile d'olive vierge diminue les taux d'insuline et de leptine plasmatiques, corrélées négativement aux Desulfovibrio (productrice de sulfures délétères).

Peu d'études ont réellement été menées sur l'impact des AGMI sur le microbiote car la plupart des travaux concernent le régime méditerranéen dont l'huile d'olive est l'un des principaux composants.

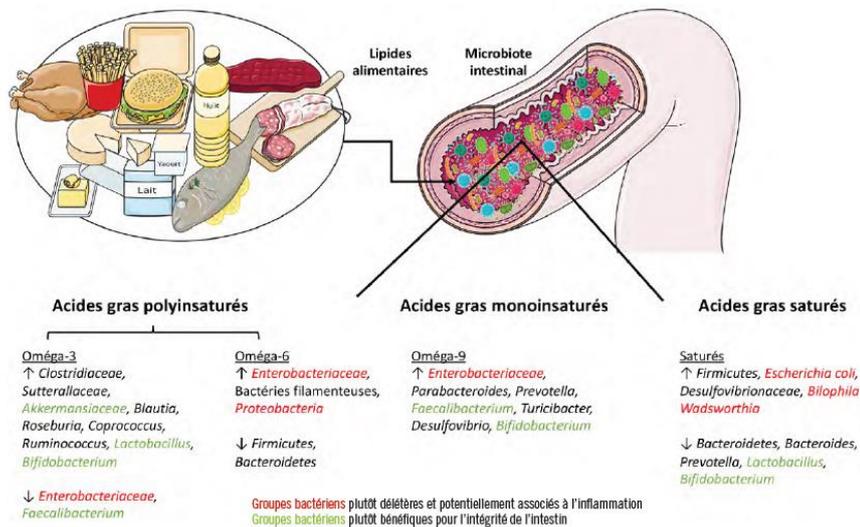


FIGURE 28: Impact des AG sur le microbiote (64)

#### d. Régime méditerranéen

Les fondations du modèle alimentaire méditerranéen (moins négativement connoté que le terme «régime») reposent sur le pain, l'olivier, et la vigne avec pour standards l'huile d'olive, les fruits et légumes, les céréales non raffinées, le poisson et le vin rouge. L'adoption d'un tel modèle permet d'augmenter la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) tels que l'acétate, le butyrate et le propionate qui sont anti-inflammatoires en stimulant les lymphocytes T reg de la muqueuse et en renforçant l'épithélium intestinal. Ceux-ci proviennent des glucides fermentescibles présents dans les céréales, fruits et légumes.

#### e. Restriction calorique

La restriction calorique enrichit les phylotypes associés à un allongement de la durée de vie de la longévité (par exemple le genre *Lactobacillus*), et réduit ceux associés à son raccourcissement. Elle s'accompagne d'une réduction significative des taux de protéines de liaison au lipopolysaccharide sérique, ce qui suggère qu'une architecture structurellement équilibrée du microbiote intestinal pourrait être établie par une restriction calorique.

Ainsi elle pourrait avoir des effets bénéfiques sur la santé pour la réduction de la charge antigénique intestinale de l'hôte.

## **PARTIE 3 : Microbiote intestinal et pathologies neurologiques : axe cerveau-intestin-microbiote**

Le vieillissement est donc un continuum d'accumulation de dommages cellulaires et moléculaires causant un déclin des fonctions à la fois physiques et adaptatives. Il est influencé par de nombreux facteurs et comorbidités, responsables d'une large hétérogénéité entre les individus (d'un même âge par exemple). Les effets du vieillissement sur le microbiote sont par conséquent multiples : ces modifications peuvent être à l'origine de pathologies, et notamment neurologiques ce qui suggère l'existence d'un axe intestin-cerveau.

Le ciblage du microbiote ainsi que la restauration d'un dialogue équilibré par transfert de microbiote depuis un sujet sain représentent des espoirs prometteurs de nouvelles voies d'actions thérapeutiques dans la prise en charge de ces maladies. Cependant, ce sont des procédés complexes en raison de la très forte variabilité de la flore bactérienne, à la fois chronologique et interindividuelle.

### **A. Rôle du microbiote intestinal dans la pathologie neurologique**

#### **1. Définition de l'axe intestin-cerveau ou gut-brain-axis (GBA) (65–67)**

Il existe entre le cerveau et l'intestin une communication bidirectionnelle via les systèmes nerveux et entériques, dénommé axe intestin-cerveau (ou gut-brain axis (GBA)). Celui-ci assure le maintien de l'homéostasie intestinale en liant les centres cérébraux cognitifs et émotionnels aux fonctions intestinales périphériques, ceci nécessitant le recours à des médiateurs neuro-immuno-endocriniens, mais aussi d'assurer des mécanismes tels que l'activation du système immunitaire, la perméabilité intestinale, le réflexe entérique, la signalisation entéro-endocrinienne, la motricité, la sensibilité, ou la satiété. Certains de ces processus peuvent, dans certaines conditions, devenir pathologiques.

Ce réseau de communication complexe est composé du système nerveux central (SNC), de la moelle spinale, du cerveau, du système nerveux autonome (SNA) (composé des systèmes sympathiques et parasympathiques, ayant des actions antagonistes et permettant une balance sympatho-vagale équilibrée), du système nerveux entérique et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Sa représentation est schématisée sur la FIGURE 29.

#### a. Rôle du nerf vague : voie nerveuse

Le nerf vague (ou nerf pneumogastrique, nerf X) fait le lien entre intestin et système nerveux autonome en recevant les fibres afférentes (à 90%) et efférentes. Les informations issues de ce nerf seront intégrées au niveau du SNC qui adaptera une réponse appropriée. Ces boucles réflexes ne sont ni connues ni perçues de l'individu mais, dans certaines conditions, telles qu'un stress intense ou une inflammation prolongée, elles peuvent mener à des dysfonctionnements impliqués dans des mécanismes pathologiques (retrouvés par exemple dans le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)).

Depuis le système nerveux autonome, des signaux afférents et efférents sont conduits par les nerfs splanchniques c'est-à-dire le nerf vague et le nerf parasympathique sacré : les signaux afférents diffusent des signaux en provenance du système entérique vers le SNC et inversement pour les signaux efférents. De cette manière, les noyaux du tronc cérébral sont capables de contrôler de nombreuses fonctions issues des aires intégratives cérébrales (motilité, sécrétion et perméabilité épithéliale...) et de communiquer avec les autres régions du cerveau telles que le thalamus ou les aires corticales.

Son rôle a pu être prouvé par le recours à des modèles de souris vagotomisées : celles-ci présentent une réponse immunologique amoindrie. Un changement de profil bactérien peut donc affecter la stimulation des fibres vagues, conduisant à des modifications de concentrations de neurotransmetteurs cérébraux et d'acteurs immunologiques.

D'autres voies de communication existent en dehors du nerf vague.

#### b. Axe hypothalamo-hypophysaire : voie endocrine

L'axe hypothalamo-hypophysaire peut être considéré comme l'axe coordonnateur principal : il appartient au système limbique, impliqué dans la mémoire et les réponses émotionnelles.

Le stress environnemental, ainsi qu'un taux élevé de cytokines proinflammatoires, activent ce système qui, par la sécrétion de corticolibérine (corticotropin-releasing factor (CRF)) depuis l'hypothalamus, stimule la sécrétion d'hormone adénocorticotropique (ACTH) depuis la glande pituitaire qui en retour, mène au relargage de cortisol depuis les glandes surrénales. Le cortisol est une hormone de stress majeure qui affecte de

nombreux organes dont le cerveau. Ainsi, les lignes de communication neuronales et hormonales se combinent pour permettre au cerveau d'influencer les activités des cellules effectrices fonctionnelles intestinales, telles que les cellules immunitaires, les cellules épithéliales, les neurones entériques, les cellules musculaires lisses, les cellules interstitielles de Cajal et les cellules entérochromaffines (appartiennent à la famille des cellules entéroendocrines). Ces mêmes cellules sont en même temps sous l'influence du microbiote intestinal qui contribue à la réciprocité de la communication.

Les cellules entérochromaffines sont d'ailleurs impliquées dans la sécrétion de sérotonine (neurotransmetteur) mais également d'histamine et de kinine : 95% de la sérotonine (surnommée « hormone du bonheur ») est produite dans l'intestin, d'où les études actuelles portant sur son implication dans le syndrome dépressif et les espoirs portés par les thérapies probiotiques.

La communication entre intestin et cerveau passe également par une régulation de la satiété. En effet les modifications de régime alimentaire issues du contrôle volontaire de cet apport via le SNC peuvent impacter la composition en macro et micronutriments de l'alimentation (lipides, glucides, protides, oligoéléments et vitamines), jouant alors sur la composition du microbiote. Les peptides de signalisation de la satiété, tels que le peptide YY sont transportés dans le sang vers le cerveau, après le repas afin de transmettre un signal de rassasiement et donc réguler à la baisse la prise de nourriture.

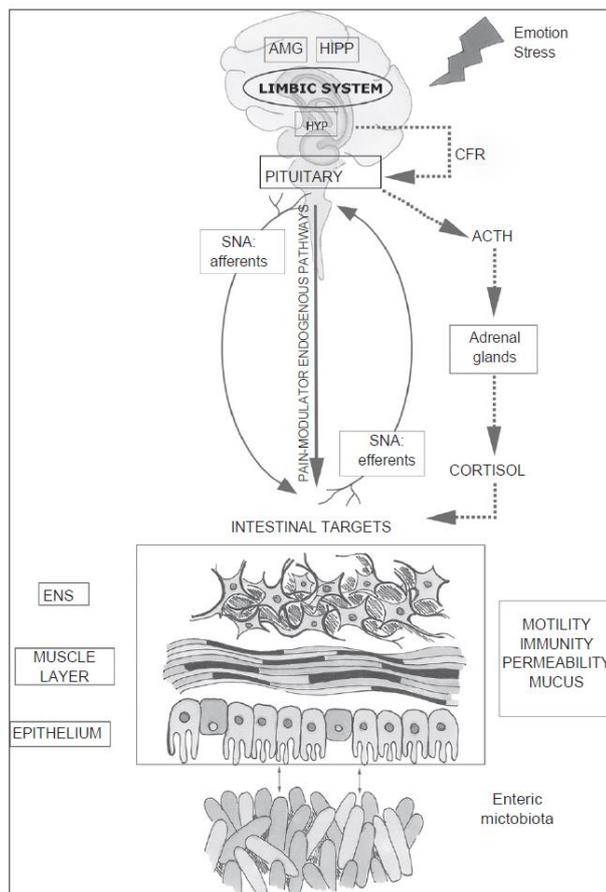


FIGURE 29 : Représentation schématique de l'axe intestin-cerveau (65)

*Le système nerveux central et l'axe surréno-hypothalamo-hypophysaire (hypothalamic pituitary adrenal axis (HPA)) peuvent être activés en réponse à des facteurs environnementaux comme un stress ou une émotion. L'HPA est fait pour relarguer du cortisol, il est dirigé par une interaction complexe entre l'amygdale (AMG), l'hippocampe (HIPP), et l'hypothalamus (HYP), constituant le système limbique. La sécrétion de CRF (corticotropin-releasing factor) par l'hypothalamus stimule la sécrétion d'ACTH (adrenocorticotropic hormone) par la glande pituitaire, qui, en retour relargue du cortisol depuis ses glandes adrénergiques.*

*En parallèle le système nerveux central communique à travers les voies afférentes et efférentes (SNA) avec différentes cibles intestinales telles que le système nerveux entérique, les couches musculaires et la muqueuse intestinale, modulant la motilité, l'immunité, la perméabilité et la sécrétion de mucus. Le microbiote entérique a une communication bidirectionnelle avec ces cibles intestinales, modulant les fonctions gastrointestinales, et étant lui-même modulé par les interactions cerveau-intestin.*

### c. Voie métabolique

Les entérocytes (voie transcellulaire) ou jonctions intercellulaires (voie paracellulaire) vont absorber puis excréter dans la circulation sanguine certains métabolites (comme par exemple la somatostatine, le glucagon, ou la sérotonine). Certains d'entre eux sont capables de passer la BHE.

### d. Voie immune

Les recherches menées sur cet axe ont permis de comprendre les conséquences d'un dérèglement de communication du réseau cerveau-intestin, y compris en cas d'inflammation intestinale accrue. Il représente ainsi une cible attrayante pour le développement de nouvelles thérapies pour des maladies telles que les maladies inflammatoires de l'intestin ou le syndrome du côlon irritable, ceci via la modification de l'équilibre entre cytokines pro et antiinflammatoires, affectant ainsi le fonctionnement du cerveau. *Cette voie ne sera pas développée ici*

## 2. Implication du microbiote dans le GBA (62,67–69)

C'est plus récemment qu'a été introduit le microbiote dans le GBA menant alors à une extension de son concept pour l'axe microbiote-intestin-cerveau (ou GBMA (gut-brain-microbiota-axis)). Les perturbations d'équilibre de flore des individus pourront influencer les réactions au stress, à la perception de la douleur, ...

La communication du microbiote vers le SNC est pour le moment plus connue que la voie inverse (mécanismes par lesquels ce dernier pourrait modifier les communautés microbiennes).

### a. Réponse au stress : axe corticotrope

Le recours lors des études à des souris axéniques (c'est-à-dire nées et élevées dans un environnement stérile donc dépourvues de microbiote) a permis la mise en évidence de l'implication de la flore dans l'axe intestin-cerveau. Il fut ainsi découvert que le microbiote permet d'accroître la réactivité de l'axe corticotrope et modifie la réponse

anxieuse et neuroendocrinienne induite par un stress. Celle-ci est accrue en son absence.

Le recours à certains probiotiques ou antibiotiques, modifiant le microbiote de façon transitoire, permet d'atténuer ces réponses à des stress aigus. La flore microbienne permet donc de réguler les réponses neuroendocriniennes et émotionnelles au stress.

#### *b. Métabolites microbiens*

Le microbiote représente une source clé de nutriments essentiels et d'énergie pour le cerveau. Il est capable de convertir des composants inutilisables par l'homme lui-même en produits ayant une valeur et une fonction nutritionnelle ou biologique : on peut citer l'exemple de la vitamine K, essentielle au bon fonctionnement de la cascade de coagulation. La nutrition elle-même est un modulateur puissant des résultats cognitifs, il est d'ailleurs connu que des carences nutritionnelles détériorent les performances cognitives (troubles de la concentration, troubles de la mémoire, sautes d'humeurs, nervosité...).

#### *c. Production de neurotransmetteurs*

Le microbiote est capable d'affecter les fonctions du SNC par la synthèse directe de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs comme la sérotonine, la dopamine ou les acides gras à courte chaîne (AGCC). La signalisation du microbiote intestinal pourrait moduler la fonction des cellules entérochromaffines qui produisent différentes hormones et neurotransmetteurs dont la sérotonine. Des perturbations de cet axe pourraient significativement contribuer à la pathogenèse de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

#### *d. Inflammation*

La voie immunologique est indépendante des autres voies de l'axe microbiote-intestin-cerveau. Le SNC est peuplé de cellules immunitaires que sont les macrophages et cellules dendritiques dans le plexus choroïde et les méninges, cellules microgliales dans le parenchyme cérébral, leucocytes dans le liquide céphalorachidien.

Le microbiome, impliqué dans le fonctionnement du système immunitaire, comme vu précédemment, peut affecter l'autoactivation des cellules immunitaires périphériques jusqu'au SNC. Il va supprimer les inflammations chroniques inappropriées en exerçant une diminution de synthèse des cytokines proinflammatoires (régulées positivement chez les sujets âgés) telles que les interleukines IL-6, IL-8, IL-10 et facteur de nécrose tumorale (TNF) et augmenter les taux de lymphocytes activés, lymphocytes NK (natural-killer), et l'activité phagocytaire.

La communauté microbienne intestinale pourrait donc moduler les réponses inflammatoires et améliorer les réponses immunitaires adaptatives ce qui contre-carre les effets de l'immunosénescence.

La communication entre système immunitaire et SNC est également médiée par la circulation systémique des facteurs immunitaires : une modification de l'équilibre entre cytokines pro et anti inflammatoires mais également l'élévation des concentrations en CRP, l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  ont montré être des facteurs de risques de dépression.

Le microbiote peut donc influencer l'activation des cellules immunes périphériques ainsi que le profil des cytokines, ce qui affecte l'inflammation et les lésions systémiques du SNC.

On note au total sept voies d'action connues par lesquelles peuvent communiquer le microbiote, l'intestin et le cerveau : celle du système nerveux autonome, du système nerveux entérique, du système immunitaire (inné et adaptatif), du système entéroendocrine (via les cellules endocrines et entérochromaffines), les neurotransmetteurs, les BCAAs (branched chains amino acids ou acides aminés à chaîne ramifiées) et les sels biliaires.

La FIGURE 30 résume cette communication tripartite.

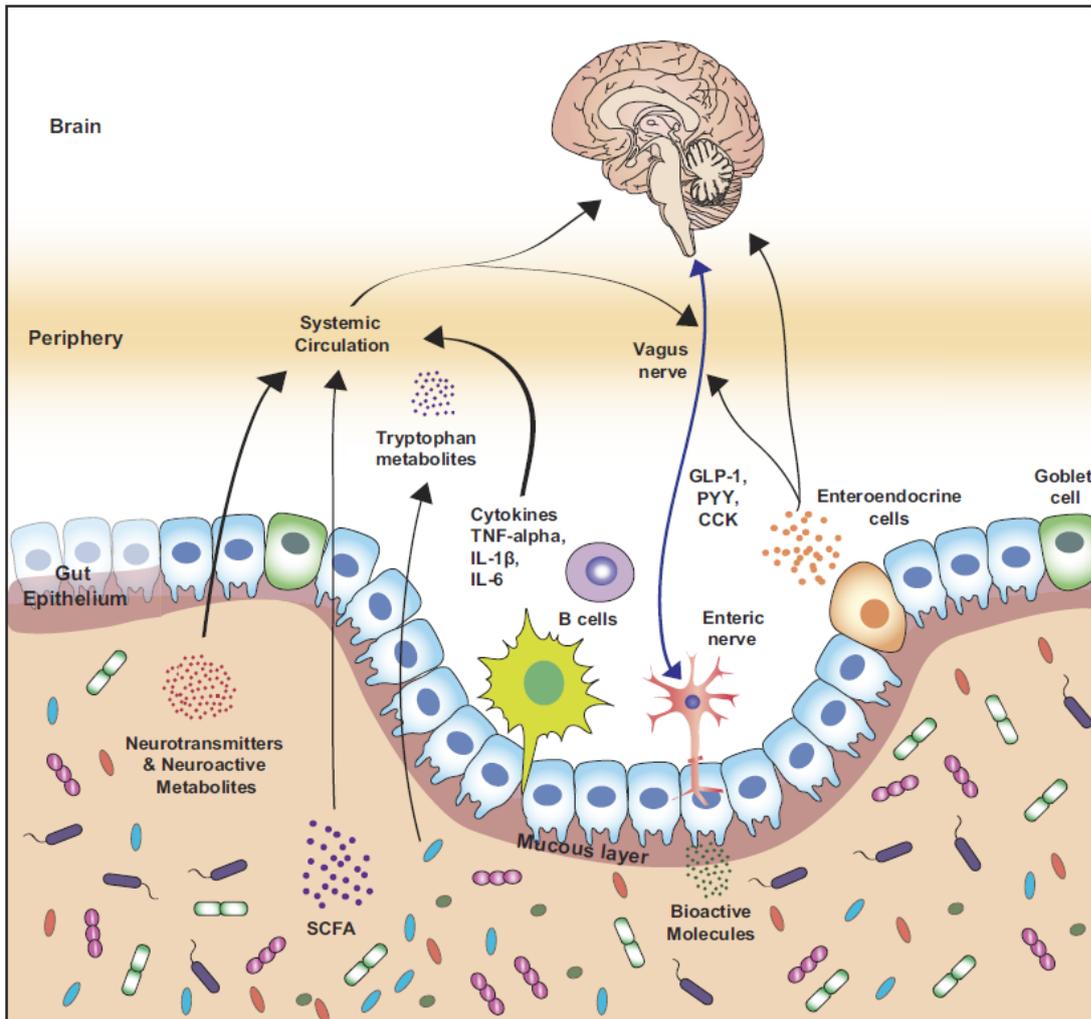


FIGURE 30 : Schématisation des voies de communication connues entre le microbiote intestinal et le cerveau (70)

*CCK, cholecystokinin; GLP-1, glucagon-like peptide-1; IL, interleukin; PYY, peptide YY; TNF, tumor necrosis factor; SCFA, short-chain fatty acid.*

### 3. Exemple de la maladie de Parkinson (MP) (70)

La maladie de Parkinson constitue avec la MA la principale affection neurodégénérative. Elle se manifeste par des tremblements, une lenteur des mouvements et une raideur musculaire. D'autres troubles y sont fréquemment associés telles qu'une fatigue intense, des troubles digestifs, ou un état dépressif. Comme pour la MA, lorsque les principaux symptômes apparaissent (déficience motrice notamment), le processus de neurodégénérescence est déjà en cours : à ce moment-là, une grande partie des neurones dopaminergiques de la substance noire (ou substance nigrée) est déjà perdue.

Un lien avec le microbiote a été évoqué suite à la constatation de symptômes gastrointestinaux fonctionnels (constipation chronique, ballonnements, douleurs abdominales, hyposmie) survenant 5 à 10 ans avant l'apparition des signes moteurs. Ces soupçons ont pu être confirmés par des expériences menées sur des souris GF : une transplantation fécale d'un patient parkinsonien vers des souris GF qui surexpriment la protéine  $\alpha$ -synucléine (liée à la MP) mène à deux symptômes caractéristiques de la MP : neuroinflammation et déficit moteur. Ces éléments de preuve suggèrent alors que le microbiote est lié à la MP, d'autant plus que les souris ont vu leurs symptômes s'atténuer lors d'un traitement par antibiotiques. L'appendicectomie a également été suggérée par certains chercheurs comme une chirurgie prophylactique à la MP.

Une agrégation de la protéine  $\alpha$ -synucléine dans le cerveau est un marqueur de la maladie de Parkinson : celle-ci est retrouvée dans les fibres nerveuses et ganglions des patients atteints ; elle pourrait être transportée de l'intestin vers le cerveau via le nerf vague. Son agrégation (pathologique dans le cas de la MP) semble être modulée par le lipopolysaccharide d'origine microbienne. On peut remarquer que les individus ayant subi une vagotomie tronculaire complète ont un risque diminué de contracter la MP, confortant l'idée que cette intervention empêche certains signaux issus du microbiote d'atteindre le cerveau.

Une étude finlandaise a démontré que les malades voient leur profil de microbiote modifié : ont été mis en évidence une moindre abondance de *Prevotellaceae*, en corrélation à une augmentation des taux d'*Enterobacteriaceae* dans la flore fécale de patients parkinsoniens (en lien avec les symptômes d'instabilité posturale et de perturbation de la marche) mais également des augmentations de concentrations de *Bacteroidetes*, de *Proteobactéries* et *Verrucomicrobies* soit au total une augmentation de la proportion des bactéries proinflammatoires.

Une autre étude américaine a confirmé l'existence d'une dysbiose dans la maladie de Parkinson avec une nette abondance de bactéries des genres *Blautia*, *Coprococcus* et *Roseburia*, bactéries productrices de butyrate (le butyrate étant un acide gras à chaîne courte aux propriétés qualifiées d'anti-inflammatoires). Inversement, les bactéries des genres *Faecalibacterium* et *Ralstonia*, ayant plutôt un potentiel pro-inflammatoire, étaient présentes en quantité plus importantes dans la muqueuse des sujets sains.

#### 4. Exemple de la maladie d'Alzheimer

Au fur et à mesure des recherches continuent d'émerger des preuves selon lesquelles la maladie d'Alzheimer possède une origine microbienne : un lien existe

désormais entre les microbes pathogènes et le développement et la progression de la MA. Les protéines de type amyloïde peuvent être produites par les bactéries, les souris GF ont d'ailleurs une pathologie A- $\beta$  bien moindre que les animaux conventionnels. Le rôle du microbiote dans la pathogénèse de la MA est donc indéniable. De plus, A- $\beta$  a démontré des propriétés antimicrobiennes dans certains modèles murins de la MA. Cependant, comme vu précédemment, l'accumulation du peptide A- $\beta$  et des protéines tau n'est qu'un indicateur de l'avancée de la maladie, et pas un agent de causalité.

#### a. Profil de microbiote (70,71)

Le profil de microbiote est, comme pour la maladie de Parkinson, modifié : sa richesse et sa diversité sont affectés avec une diminution des *Firmicutes*, des *Bifidobacterium* et une augmentation des *Bacteroidetes*. Si toutes les études s'accordent sur une modification du profil de microbiote, certains points peuvent différer entre elles, notamment sur les *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*. Quoiqu'il en soit, les modifications de composition microbienne sont toujours corrélées à la charge pathologique, donc à l'évolution des pathologies tau et A- $\beta$ . L'une d'elle a pu noter une modification du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*, déjà décrite dans l'obésité. La diversité de la flore microbienne est également altérée.

Encore une fois, les chercheurs auront recours à des modèles murins GF pour étudier l'impact du microbiote sur la pathologie MA. Ainsi, les souris GF malades d'Alzheimer voient leur pathologie amyloïde nettement diminuée par rapport aux souris conventionnelles malades, soulignant l'implication du microbiote dans la maladie. De même, un traitement antibiotique précoce chez ces souris diminue le dépôt A- $\beta$ .

#### b. Fibrillogenèse amyloïde

##### i. Exposition au peptide amyloïde bactérien (68,70,72)

Le microbiote intestinal constitue une source importante de peptides amyloïdes, ceux-ci permettent initialement aux bactéries de se regrouper pour former des biofilms afin d'accroître leurs résistances. Ils partagent la même structure tridimensionnelle que les amyloïdes endogènes issus de l'APP. Leur exposition peut provoquer un amorçage

du système immunitaire, améliorant la réponse immunitaire à la production endogène d'amyloïde dans le cerveau.

De même, une exposition à des *E.coli*, productrices de curli (type de fibre amyloïde bactérienne), augmente les dépôts neuronaux d' $\alpha$ -synucléine, accroît la microglie et l'astroglie en comparaison à des rats dépourvus de bactéries productrices d'amyloïde en augmentant la nucléation des agrégats de peptides  $\beta$ -amyloïdes. Est retrouvé dans les cerveaux des rats exposés une augmentation de l'expression de TLR2, IL6 et TNF  $\alpha$ , marqueurs de l'inflammation.

Les métabolites libérés par des bactéries abondantes dans un tube digestif sain maintiennent la fonction cognitive, tandis que les métabolites libérés par des espèces bactériennes pro-inflammatoires exacerbent la maladie d'Alzheimer en intensifiant la neuroinflammation cérébrale. Lorsque la barrière intestinale voit sa perméabilité augmentée - comme c'est le cas avec le vieillissement - , les amyloïdes bactériens immunogènes pénètrent dans la circulation systémique et aggravent la neuroinflammation dans le cerveau. Ils peuvent alors jouer un rôle important dans l'exacerbation de l'immunoréaction et la nucléation des agrégats amyloïdes dans le cerveau donc contrôler la neuro-inflammation. Une flore bactérienne altérée peut modifier les concentrations sériques d'amyloïdes et de métabolites bactériens et peut donc jouer un rôle déclencheur dans l'apparition et l'exacerbation de la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer.

## ii. Exposition au LPS (68,71)

Le lipopolysaccharide (LPS) est un composant de la paroi bactérienne des bactéries à Gram négatif, sa présence favoriserait la fibrillogénèse amyloïde dégradant les fonctions cognitives. En effet son injection cérébrale reproduit de nombreuses caractéristiques inflammatoires retrouvées dans la MA et conduit également à une élévation prolongée de A- $\beta$  dans la région hippocampique à l'origine des troubles mémoriels.

La présence de LPS a pu être détectée dans des lysats cérébraux hippocampique et néocorticale de patients atteints de la maladie. De plus leur concentration plasmatique en LPS est plus élevée que chez des patients non atteints.

### iii. Diffusion de l'amyloïde (70,72)

Dès lors qu'une petite quantité de peptide A- $\beta$ -42 insoluble est présente dans le cerveau, celle-ci va favoriser l'oligomérisation et la diffusion d'A- $\beta$ -40. De même, on a pu remarquer qu'une faible quantité intrapéritonéale de peptide amyloïde permet la diffusion cérébrale, probablement par des mécanismes tels que la propagation de neurone à neurone, le franchissement de la BHE - qui voit sa perméabilité accrue avec le vieillissement - , le passage par des cellules telles que les astrocytes, fibroblastes, la microglie, les cellules du système immunitaire. En étant reconnue par les cellules immunitaires, le peptide amyloïde microbien provoque une libération massive de cytokines inflammatoires entretenant ainsi l'inflammation chronique que l'on connaît dans la MA.

### c. Métabolites

#### i. Neurotransmetteurs (73)

Certaines espèces microbiennes (telles que le *Bacillus* par exemple ou les *Bifidobacterium*) sont capables de sécréter des neurotransmetteurs : dopamine, acétylcholine, noradrénaline, GABA, sérotonine ou histamine.

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majeur du SNC. Des dysfonctionnements du système GABAergique contribuent ainsi aux troubles cognitifs. L'augmentation de concentration de GABA dans le tractus intestinal est corrélée avec celle du SNC. Des perturbations de flore, et notamment de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* -principales espèces productrices de GABA- diminuent les concentrations de GABA dans la sphère gastrointestinale puis dans le SNC.

#### ii. Acides gras à chaînes courtes (AGCC) (71–73)

Le microbiote intestinal est un producteur d'acides gras à chaînes courtes, capables de traverser la BHE. Les acides valérique, isovalérique, butyrique, isobutyrique,

propioniques, acétique et formique interfèrent dans l'activation de la microglie, réduisant l'inflammation via une diminution d'agrégation de la protéine tau et amyloïde, en réduisant la production d'espèces réactives de l'oxygène donc le stress oxydatif à l'origine de l'inflammation. Ils ont donc un rôle régulateur, dose-dépendants, de la microglie. A contrario, une altération de microglie pourra être corrigée par une microflore complexe. En cas d'altération du microbiote, la maturation de la microglie, la phagocytose tau et amyloïde sont considérablement réduites. Une réduction de production d'AGCC tels que le butyrate pourra conduire à une inflammation systémique à l'origine des dommages que l'on connaît.

Selon des études menées *in vitro* par spectroscopie, les acides propionique, butyrique et valérique sont capables de façon dose-dépendantes d'inhiber l'oligomérisation du peptide amyloïde - ceci même de façon complète pour l'acide valérique-.

#### d. Inflammation (68)

##### i. Intestinale

L'inflammation intestinale et la dysbiose sont directement associées au dysfonctionnement de la barrière intestinale et une perméabilité intestinale accrue (« intestin qui fuit ») peut contribuer au processus de neurodégénérescence. L'interruption de la barrière intestinale (mucus, épithélium et lamina propria) provoque la translocation de bactéries dans la circulation sanguine. Les structures de jonction serrées endommagées et une perméabilité intestinale accrue liée à un profil de microbiote modifié ont également été trouvées dans un modèle murin de sclérose latérale amyotrophique - un autre trouble neurodégénératif lié au dépôt d'amyloïde.

##### ii. Cérébrale

La neuro-inflammation résultant de l'activation de la microglie, des astrocytes réactifs et du complément à proximité des plaques amyloïdes est une caractéristique bien connue de la MA. L'exposition systémique répétée au LPS pourrait être à l'origine d'un amorçage de la réponse microgliale et d'une production de cytokines accrue, entraînant la mort des cellules neuronales et gliales via les facteurs de stress oxydatifs.

La contribution du microbiote à la pathogenèse de la MA est donc de mieux en mieux établie. Etant source d'amyloïde et de LPS il participe à l'inflammation systémique et

perturbe les barrières physiologiques. La modulation de la composition du microbiote peut donc être utilisée comme une cible thérapeutique potentielle contre la MA.

## **B.** Voies d'action

### **1.** Microbiote ↔ cerveau

#### **a.** Probiotiques et prébiotiques (10,49,62,73–75)

Un régime supplémenté en probiotiques et prébiotiques apparaît prometteur dans la MA afin de supprimer ou de réduire la neuro-inflammation donc de ralentir la progression de la maladie. Si les effets thérapeutiques des probiotiques restent à ce jour peu connus, voici quelques résultats d'études encourageants :

- L'utilisation d'un cocktail probiotique composé de bactéries lactiques et bifidobactéries chez le rongeur 3xTg (modèle de souris transgénique atteinte de la MA) réduit le stress oxydatif. Un autre probiotique multisouche, *contenant L. acidophilus, L. fermentum, B. lactis* et *B. longum*, a abrogé les déficits de mémoire et d'apprentissage dans un modèle intrahippocampique de la MA. *L. plantarum* a même protégé contre le déclin cognitif : à noter que cette souche avait déjà été définie dans les années 1940 comme étant capable de produire de l'acétylcholine (neurotransmetteur principalement amenuisé dans la maladie, et dont la régulation à la hausse fait l'objet des thérapeutiques pharmacologiques vues précédemment).
- Un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo d'un probiotique multisouche conduit chez 60 personnes (200 mL de boisson lactée contenant *L. acidophilus, L. casei, B. bifidum* et *L. fermentum* à  $2 \times 10^9$  UCF/g) a permis de décrire des améliorations significatives du score MMSE.
- L'utilisation d'un cocktail probiotique SLAB 51 chez un modèle transgénique murin a modifié la microflore donc par conséquent le contenu métabolique (concentrations en AGCC notamment), améliorant les fonctions cognitives. De même l'administration orale de *Bifidobacterium breve* A1 améliore le déclin cognitif des souris malades, en supprimant l'inflammation de la zone hippocampique ainsi que les gènes immunoréactifs induits par le peptide amyloïde. Ce cocktail probiotique a pu être testé

chez des volontaires humains âgés ayant des troubles de la mémoire : après 21 jours d'ingestion de la boisson lactée probiotique, la fonction cognitive des malades était légèrement moins bonne que celle du groupe placebo. La consommation de produits lacto-fermentés contenant des probiotiques améliore à la fois l'activité cognitive des patients atteints de la maladie d'Alzheimer mais également celle de patients sains : chez les souris, on a pu observer de meilleures performances cognitives et un nombre réduit de plaques amyloïdes dans l'hippocampe ;

- *Van Beek et al.* ont récemment démontré que 10 semaines de supplémentation en probiotique *Lactobacillus plantarum* WCFS1 prévient le déclin lié à l'âge dans la barrière muqueuse du colon chez des modèles murins à vieillissement accéléré. Les probiotiques ont également été désignés pour leurs propriétés anti-inflammatoires

L'adoption d'habitudes alimentaires saines, caractérisées par un apport élevé en pré- et probiotiques, en combinaison avec d'autres nutriments retardent le déclin cognitif et réduisent le risque de maladie d'Alzheimer. De mauvaises habitudes alimentaires, une consommation d'alcool régulière et une modification des rythmes circadiens modifient négativement la composition microbienne.

A ce stade des recherches, on peut sérieusement conseiller de moduler sa flore intestinale avec des pré- et probiotiques naturellement présents dans l'alimentation quotidienne afin de restaurer la microflore et lutter contre le stress oxydatif, bénéfiques dans la prévention de la maladie.

#### b. Transplantation fécale (58,62,76)

La transplantation de microbiote fécal (FMT) ou bactériothérapie consiste à transférer des excréments de filtrats liquides d'un donneur en bonne santé dans le tractus gastro-intestinal d'un destinataire malade, visant à restaurer l'écosystème intestinal. Celle-ci va affecter de manière bénéfique sa composition, augmentant par exemple la capacité de l'intestin à produire des AGCC ou améliorant la sensibilité à l'insuline.

Ceci est effectué par coloscopie, sonde nasogastrique, nasoduodénale, lavement ou capsule *per os*. Son efficacité et son innocuité ont été démontrées dans de nombreuses pathologies, gastro-intestinales (colite à *Clostridium difficile* notamment) ou non telles que l'athérosclérose, le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et les maladies neurodégénératives.

Une étude a été menée chez des souris par Fuji et al en transplantant des souris humanisées germ-free avec un échantillon fécal d'un patient en bonne santé et une autre avec un échantillon d'un patient malade : le microbiote intestinal transplanté du patient malade a remarquablement affecté le comportement de la souris : la FMT permet de réduire le dépôt cérébral d'A- $\beta$  et de diminuer la phosphorylation de la protéine tau ainsi que les niveaux A- $\beta$ -40 et 42. De plus, les souris ont vu leurs fonctions cognitives et leur plasticité synaptique augmenter, démontrant ainsi les bénéfices potentiels à venir de la FMT sur la pathologie.

Le transfert de microbiote d'un sujet sain à un sujet atteint de la maladie semble être une solution porteuse d'espoir pour la prise en charge de ces patients. La balance « bénéfice-risque » est favorable mais la difficulté réside dans la complexité de la flore qui varie chronologiquement et inter-individuellement. Son transfert du donneur au receveur vise grâce au rééquilibrage de la biodiversité à restaurer un dialogue rompu.

#### c. Régime alimentaire (49)

Des habitudes alimentaires saines, caractérisées par un apport élevé à la fois en prébiotiques (asperges, artichauts, bananes, oignons, ail, poireaux...), probiotiques (chou, miel, yaourts, ...), et autres micronutriments retardent le déclin cognitif et réduisent le risque de MA. Celles-ci sont simples à mettre en place et apparaissent comme la principale actrice de la santé intestinale et de la bonne composition du microbiote.

L'adoption au quotidien d'un régime alimentaire de type méditerranéen maintient l'équilibre du microbiote intestinal. Certaines études plus récentes mettent en lumière également la supplémentation en café, resvératrol, quercétine et autres polyphénols, aux propriétés antiinflammatoires et « antivieillesse ». Des études complémentaires seront nécessaires pour mettre en évidence leur réelle nécessité et bénéfices sur le microbiome.

#### d. Activité physique (74)

Peu d'études portant sur les bénéfices d'une activité physique sur le microbiote sont disponibles actuellement mais cependant une pratique régulière reste recommandée, pour ses effets bénéfiques sur le système gastrointestinal (amélioration de la membrane épithéliale, diminution de l'inflammation intestinale) mais aussi sur les

autres systèmes (ralentissement du développement de l'athérosclérose, maintien de la masse musculaire, amélioration du bien-être physique et mental...).

Une activité physique pourrait diminuer l'incidence de la maladie d'Alzheimer par des mécanismes complexes dont la diminution du stress oxydatif et une amélioration du métabolisme cérébral. L'exercice physique permet de réguler positivement l'activité de la 8-oxoguanine-ADN-glycosylase (OOG1) qui réduit les dommages exercés sur l'ADN et réduit indirectement l'inflammation. Cependant on ne sait pas encore si les changements qui sont induits sur le microbiote par l'exercice permettrait ou non de ralentir la progression de la maladie. Dans tous les cas, une activité physique régulière augmente la diversité des espèces microbiennes, elle-même associée à une bonne forme cardiovasculaire.

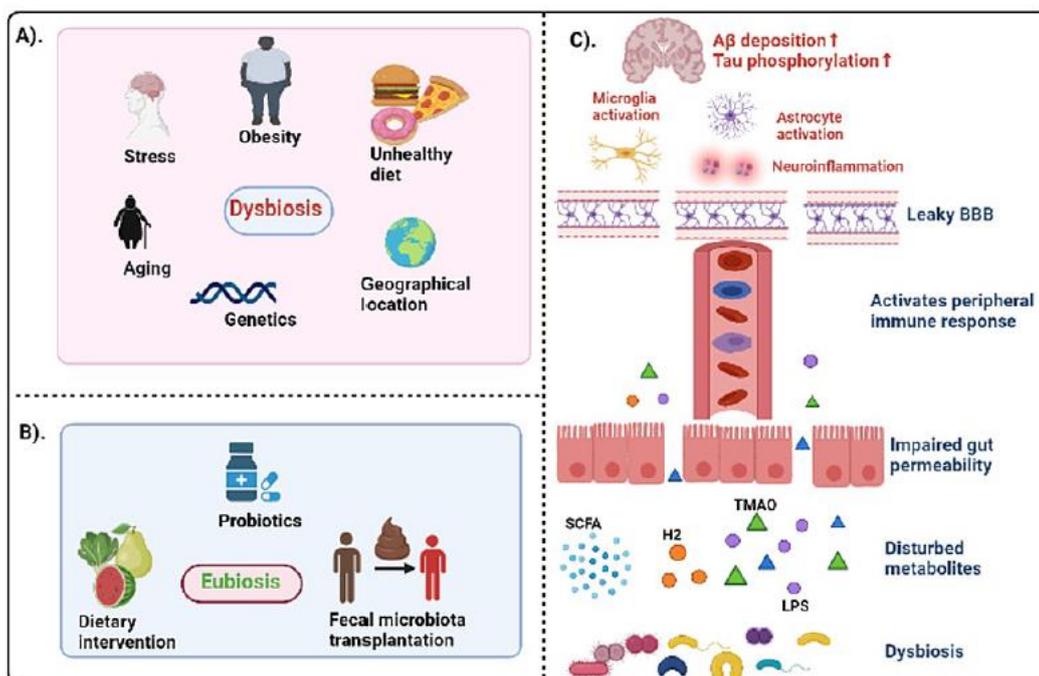


FIGURE 31 (76) : (A) Des facteurs divers influencent la dysbiose qui est une altération de la flore intestinale (B) Des techniques diverses de modulation du microbiote induisent une eubiose qui est la restauration de la composition intestinale altérée (C) Diagramme schématique représentant l'interface entre la dysbiose et la MA

## 2. Cerveau ↔ microbiote

Si on connaît déjà le retentissement du stress et de l'anxiété ou encore de l'humeur sur le microbiote d'une manière générale, très peu d'éléments mécanistiques sont clairement établis à ce jour. L'étude de l'influence qu'exerce le cerveau sur la composition du microbiote et donc son rôle potentiel dans les maladies

neurodégénératives, -inducteur ou thérapeutique- fait partie des défis que la recherche devra être capable de relever afin d'apprécier la complexité de l'axe intestin-cerveau-microbiote.

## **Conclusion**

Les études de demain devront déterminer si le ciblage de l'axe intestin-cerveau permet réellement ou non de réduire la sévérité des symptômes des patients atteints de MA voire même d'en empêcher la progression. Les données actuelles nous permettent de penser que ces thérapies pro et pré-biotiques peuvent être utilisées comme une thérapie dite d'appoint, mais ne permettent en aucun cas le « déclenchement » de la maladie. Il reste encore beaucoup à faire pour mieux décrire et définir les effets de cet axe dans la MA mais également dans d'autres pathologies, neurodégénératives ou non. Même si notre compréhension de la maladie s'est améliorée ces dernières années, celle-ci est loin d'être complète. Les études génétiques de prochaine génération impliquent un nombre important de voies pathologiques, dont celle du microbiote dans la pathogénèse de la MA. Elles sont actuellement explorées dans des modèles cellulaires et animaux menant déjà à l'identification d'une nouvelle cible pour les futurs médicaments. D'autre part, des études cliniques semblent montrer des résultats encourageants pour l'aducanumab (anticorps monoclonal anti-amyloïde), ciblant la maladie dans ses stades les plus précoces et montrant ainsi une réduction de la charge amyloïde avec un ralentissement de progression de la pathologie. D'autres études sont en cours sur des molécules visant à éliminer l'amyloïde à l'aide de l'immunothérapie. La plupart des données exposées dans ce travail se concentrent sur les membres bactériens du microbiote qui sont les plus documentés à ce jour. Cependant, au fur et à mesure des avancées des recherches, il devient de plus en plus évident que les archées, les levures et les champignons et les virus affectent également leur hôte et il est certain que de futures recherches révéleront leur importance et leur rôle dans la physiologie humaine, les études futures devront donc englober leur rôle. D'autre part, l'implication des autres microbiotes, en dehors de l'intestin, devra être exploré (microbiote buccal, cutané ou vaginal).

## Références bibliographiques

1. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* avr 2014;88(4):640-51.
2. Fondation pour la recherche médicale. Maladie d'Alzheimer : les chiffres de la pathologie [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.frn.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres>
3. Weltgesundheitsorganisation, Alzheimer's Disease International, éditeurs. *Dementia: a public health priority.* Geneva; 2012. 102 p.
4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* janv 2018;25(1):59-70.
5. Helmer C, Pasquier F, Dartigues J-F. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *médecine/sciences.* mars 2006;22(3):288-96.
6. Helmer C, Berr C, Joël M-È. La maladie d'Alzheimer : des facteurs de risque au diagnostic. :36.
7. Dhenain M, Lehericy S, Duyckaerts C. Le diagnostic : de la neuropathologie à l'imagerie cérébrale. *médecine/sciences.* juin 2002;18(6-7):697-708.
8. Delacourte A. *Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.* Elsevier. 2000;8.
9. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry.* août 2018;26(4):347-57.
10. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* déc 2019;16(1):108.
11. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* déc 2017;9(1):71.
12. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* déc 2019;26(1):33.
13. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. :3.
14. VibeThemes. Comprendre les symptômes | Catégorie de cours | France Alzheimer [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://guide.francealzheimer.org/course-cat/comprendre-les-symptomes/>
15. Le moniteur des pharmacies. La maladie d'Alzheimer. 16 févr 2013;(176).
16. HAS. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie.* 2014.
17. HAS. *Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée.* 2018.

18. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: Annonce et accompagnement du diagnostic. 2009.
19. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. 2011.
20. HCSP. Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 déc [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=645>
21. France Alzheimer. Les consultations mémoire [Internet]. francealzheimer.org. 2021 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://aides.francealzheimer.org/diagnostique/avant-le-diagnostic-scenario-1/2eme-etape/les-consultations-memoire/>
22. DGOS. La prévention des AVC [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/la-prevention-des-avc>
23. Collège des Enseignants de Neurologie. Troubles cognitifs du sujet âgé [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/troubles-cognitifs-du-sujet-age>
24. Fondation pour la recherche sur Alzheimer. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. 2020 [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic/>
25. VIDAL. VIDAL - ARICEPT 10 mg cp orodispers - Synthèse [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/aricept-73475.htm>
26. Collège de pharmacologie médicale. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : les points essentiels [Internet]. Pharmacomédicale.org. 2019 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/stimulants-de-la-cognition-les-points-essentiels>
27. MYLAN Pharmaceuticals. Monographie de la galantamine. 2017.
28. VIDAL. VIDAL - EXELON 1,5 mg gél - Synthèse [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/exelon-6512.htm>
29. VIDAL. VIDAL - EBIXA 10 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ebixa-19874.htm>
30. OMEDIT Haute Normandie. Proposition de protocole de prise en charge des troubles psychocomportementaux chez le sujet âgé.
31. Médecine Sorbonne Université. Maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.4.html>
32. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. 2009.

33. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: Suivi médical des aidants naturels. 2010.
34. DREES. L'état de santé de la population en France: le rapport de 2015. 2015.
35. ANKRI J, VAN BROECKHOVEN C. Evaluation du plan Alzheimer 2008 - 2012. 2013 juin.
36. HCFEA. Le soutien à l'autonomie des personnes âgées à l'horizon 2030. 2018.
37. CESPHEM\_la-maladie-d-alzheimer-fiche-technique.pdf.
38. Aquino J-P, Porquet D. Des dispositifs de prise en charge et d'accompagnement de la maladie d'alzheimer. 2013;8.
39. Todar K. The Normal Bacterial Flora of Humans [Internet]. Text book of bacteriology. 2020 [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <http://textbookofbacteriology.net/normalflora.html>
40. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. mars 2018;16(3):143-55.
41. Hsu DK, Fung MA, Chen H-L. Role of skin and gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis, an inflammatory skin disease. Med Microecol. juin 2020;4:100016.
42. Biocodex Microbiote Institute. Intestinal microbiota Biocodex Microbiote Institute [Internet]. Biocodex Microbiote Institute. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: </en/intestinal>
43. Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, et al. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). févr 2019;67(1):1-18.
44. Bohbot JM. La revue des microbiotes. 2015;(1):32.
45. Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment-A brief note. J Pharm Bioallied Sci. oct 2011;3(4):496-503.
46. Dumont Y, Jean-Pierre H, Godreuil S. Le microbiote vaginal, déséquilibre et impact. Rev Francoph Lab. déc 2020;2020(527):55-63.
47. Michon A-L, Marchandin H. Diversité physiopathologique du microbiote respiratoire. Rev Francoph Lab. févr 2015;2015(469):37-49.
48. Le microbiote pulmonaire, un enjeu récent en microbiologie médicale [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2020 [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/06/10/9870/>
49. Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. Microbiome. déc 2017;5(1):80.
50. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>

51. Marteau P. Microbiote intestinal. In: Gastro-entérologie. 2013. p. 1-8. (Elsevier Health Sciences).
52. Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie*. avr 2011;9(2):72-5.
53. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
54. Une bactérie probiotique produit un puissant antidouleur [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2017 [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-bacterie-probiotique-produit-un-puissant-antidouleur/29912/>
55. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clin Biol*. mai 2007;31(5):533-42.
56. Cibik R, Marcille F, Corthier G, Dore J. La flore intestinale : mise en place, description et influence du mode d'alimentation. *Arch Pédiatrie*. juin 2004;11(6):573-5.
57. Ruemmele F. Flore intestinale et immunité. *Arch Pédiatrie*. nov 2007;14:2-4.
58. Riaz Rajoka MS, Zhao H, Li N, Lu Y, Lian Z, Shao D, et al. Origination, change, and modulation of geriatric disease-related gut microbiota during life. *Appl Microbiol Biotechnol*. oct 2018;102(19):8275-89.
59. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol* [Internet]. 14 juill 2016 [cité 5 avr 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2016.01031/abstract>
60. Sonnenburg J, Sonnenburg E. L'incroyable pouvoir de votre microbiote: Tout se passe dans votre intestin : poids, humeur et santé à long terme. Editions Eyrolles; 2016. 258 p.
61. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. *Actual Pharm*. sept 2013;52(528):22-6.
62. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev*. mai 2017;35:36-45.
63. Martín R, Langella P, Chatel J-M. Microbiote et vieillissement. *Innovations Agronomiques* 65, 55-66. 2018 [cité 11 avr 2021]; Disponible sur: <https://www6.inra.fr/ciag/content/download/6418/46862/file/Vol65-5-Martin.pdf>
64. Weghe JV, Urdaci M. Impact des acides gras alimentaires sur le microbiote intestinal. *Bull Inf Sci*. 2019;(41):6.
65. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;7.
66. Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. *Rev Médecine Interne*. août 2010;31(8):581-5.

67. Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bull Académie Vét Fr.* 2015;(3):267.
68. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 janv 2019;25(1):48-60.
69. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun.* mai 2014;38:1-12.
70. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
71. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Appl Microbiol.* oct 2019;127(4):954-67.
72. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 17 avr 2019;2019:1-10.
73. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging.* 19 mars 2020;12(6):5539-50.
74. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, Szabo D, Dobolyi A, Cservenak M, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. *Exp Gerontol.* janv 2019;115:122-31.
75. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 10 nov 2016 [cité 13 août 2021];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2016.00256/full>
76. Nandwana V, Debbarma S. Fecal Microbiota Transplantation: A Microbiome Modulation Technique for Alzheimer's Disease. *Cureus* [Internet]. 20 juill 2021 [cité 13 août 2021]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/63028-fecal-microbiota-transplantation-a-microbiome-modulation-technique-for-alzheimers-disease>
77. HAS. Inventaire neuropsychiatrique – version équipe soignante (NPI-ES). 2000.
78. IADL: 'Instrumental Activities of Daily Living' (Echelle de LAWTON). :1.
79. Neuromedia. Test de l'horloge (cognition) [Internet]. Neuromedia. 2021 [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.neuromedia.ca/le-test-de-lhorloge/>
80. MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/23643783-Mini-mental-state-examination-mmse.html>
81. Montreal Cognitive Assessment - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/topics/nursing-and-health-professions/montreal-cognitive-assessment>

## Annexes

### ANNEXE 1 : Inventaire neuropsychiatrique (77)

#### INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE NPI

Nom:	Age:	Date de l'évaluation				
<b>Items</b>	<b>NA</b>	<b>Absent</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Gravité</b>	<b>F x G</b>	<b>Retentissement</b>
Idées délirantes	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur/ Euphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité De l'humeur	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Appétit/Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5

NA = question inadaptée (non applicable)

F x G = Fréquence x Gravité

The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia, J.L. Cummings, 1994.

Traduction Française P.H.Robert, Centre Mémoire de Ressources et de Recherche - Nice - France 1996

Le NPI est protégé par un copyright.

NPI - Version Française / Centre Mémoire de Ressources et de Recherche - Nice - France

## ANNEXE 2 : Inventaire apathie (16)

### Inventaire Apathie

<b>Eroussement affectif :</b> Le patient se montre-t-il affectueux ? manifeste-t-il des émotions ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur	Score / 4
<b>Perte d'initiative:</b> Le patient engage-t-il une conversation de manière spontanée ? Prends-il des décisions ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur	
<b>Perte d'intérêt :</b> Le patient a-t-il des intérêts ? S'intéresse-t-il aux activités et aux projets de autres ? Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur	

## ANNEXE 3 : IADL (instrumental activities of daily living) (78)

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

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

#### 1. Aptitude à utiliser le téléphone

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Se sert normalement du téléphone	1	
2. Compose quelques numéros très connus	1	
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1	
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0	
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0	

#### 2. Courses

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Fait les courses	1	
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0	
3. Doit être accompagné pour faire ses courses	0	
4. Complètement incapable de faire ses courses	0	

#### 3. Préparation des aliments

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas		
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1	
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0	
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0	
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0	

#### 4. Entretien ménager

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères		
1. Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1	
2. Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1	
3. Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1	
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1	
5. Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0	

#### 5. Blanchisserie

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie		
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1	
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1	
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0	

#### 6. Moyens de transport

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1	
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1	
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1	
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0	

#### 7. Responsabilité à l'égard de son traitement

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1	
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0	
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0	

#### 8. Aptitude à manipuler l'argent

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent		
1. Gère ses finances de façon autonome	1	
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1	
3. Incapable de manipuler l'argent	0	

Total score IADL	...../ 8
Nombre items non applicables	...../ 8

ANNEXE 4 : Test de l'horloge avec pour consigne « Il est 11h10 » (79)



1. Le sujet n'a aucun trouble



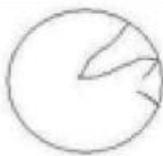
2. Le sujet a des troubles cognitifs légers  
(voir notre article sur les troubles cognitifs légers)



3. Le sujet est atteint  
d'une démence légère



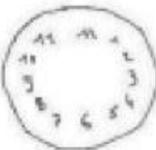
4. Le sujet est atteint  
d'une démence moyenne



5. Le sujet est atteint  
d'une démence sévère



6. Le sujet se trouve dans un état confusionnel



7. Le même sujet voit son état confusionnel s'améliorer

ANNEXE 5 : Test MMSE (80)

<b>MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)</b>	Etiquette du patient
Date : .....	
Évalué(e) par : .....	
Niveau socio-culturel .....	

**ORIENTATION**

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

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? .....

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

- |                                  |       |  |  |                              |       |
|----------------------------------|-------|--|--|------------------------------|-------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | [Ouv] |  |  | 4. Quel jour du mois ?       | [Ouv] |
| 2. en quelle saison ?            | [ ]   |  |  | 5. Quel jour de la semaine ? | [ ]   |
| 3. en quel mois ?                | [ ]   |  |  |                              |       |
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- |  |     |
|--|-----|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?                       | [ ] |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?                                  | [ ] |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | [ ] |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?           | [ ] |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ?                                     | [ ] |

**APPRENTISSAGE**

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

- |            |    |         |    |           |     |
|------------|----|---------|----|-----------|-----|
| 11. Cigare |    | [citron |    | [fauteuil |     |
| 12. fleur  | ou | [dé     | ou | [tulipe   | [ ] |
| 13. porte  |    | [ballon |    | [canard   | [ ] |

Répéter les 3 mots.

**ATTENTION ET CALCUL**

- Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
- |        |     |
|--------|-----|
| 14. 93 | [ ] |
| 15. 86 | [ ] |
| 16. 79 | [ ] |
| 17. 72 | [ ] |
| 18. 65 | [ ] |

→ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

**RAPPEL**

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

- |            |    |         |    |           |     |
|------------|----|---------|----|-----------|-----|
| 19. Cigare |    | [citron |    | [fauteuil |     |
| 20. fleur  | ou | [dé     | ou | [tulipe   | [ ] |
| 21. porte  |    | [ballon |    | [canard   | [ ] |

**LANGAGE**

- |  |     |
|--|-----|
| 22. quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon.                     | [ ] |
| 23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre                      | [ ] |
| 24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | [ ] |
- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- |   |     |
|---|-----|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | [ ] |
| 26. Pliez-la en deux.                                   | [ ] |
| 27. et jetez-la par terre ».                            | [ ] |
- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | [ ] |
|---------------------------------|-----|
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- |   |     |
|---|-----|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | [ ] |
|---|-----|

**PRAXIES CONSTRUCTIVES.**

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



**SCORE TOTAL (0 à 30)** [ ]



### Traitements disponibles

#### -Médicamenteux :

Certains traitements existent, mais ils ne sont plus remboursés en raison de leur faible efficacité et du risque d'effets secondaires.

Leur but est de freiner le déclin cognitif et de réduire les troubles du comportement.

**PARLEZ EN A VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

#### -Non médicamenteux :

Le but de ce genre de thérapie est de garder le plus longtemps possible l'autonomie, d'améliorer le bien-être et de favoriser la vie relationnelle.

#### -Ateliers à visée artistique :

- musique, peinture, danse, théâtre
- Ateliers de mobilisation cognitive
- Activités physiques adaptées : gym douce, marche...



### Qui contacter ?

#### -Association France Alzheimer



Nord : 03 27 80 65 08  
Pas-de-Calais : 03 61 09 87 93

#### -Équipes spécialisées Alzheimer intervenant à domicile

- Service de soins infirmiers & aide à domicile (SSIAD)
- Plateforme d'accompagnement & de répit pour les aidants
- Accueil de jour
- Période d'hébergement temporaire en EHPAD
- Thérapies non-médicamenteuses : Orthophonie, Soutien psychologique, Activité physique



### Mon médecin m'a diagnostiqué une maladie d'Alzheimer

#### Que faire ?



### En chiffres

**900 000**  
c'est le nombre de personnes touchées par la maladie en France

**1ère cause de démence en France**

**3 millions**  
c'est le total de personnes concernées par la maladie (patients et aidants)

**40%**  
des hommes

**60%**  
des femmes

### Symptômes

#### Troubles cognitifs :

- Amnésie : perte totale ou partielle de la mémoire
- Agnosie : difficultés à reconnaître des objets, visages, sons...
- Apraxie : difficultés à réaliser des gestes du quotidien
- Aphasie : difficultés à trouver ses mots ou perte de faculté à s'exprimer

#### Troubles du comportement :

- Anxiété
- Dépression
- Troubles de l'alimentation
- Changement d'humeurs
- Agitation
- Hallucinations / idées délirantes
- Troubles du sommeil



### Facteurs de risque



#### En prévention :

- Mangez sainement : régime méditerranéen
- Bougez : activités physiques régulières
- Stimulez votre cerveau
- Prenez soin de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom** : Decoene  
**Prénom** : Agathe

**Titre de la thèse** : La maladie d'Alzheimer et sa prise en charge à l'officine : options thérapeutiques actuelles et perspectives ciblant le microbiote intestinal

**Mots-clés** : Maladie d'Alzheimer, démence, physiopathologie, thérapeutiques, prise en charge à l'officine, pharmacologie, probiotiques, prébiotiques, microbiote intestinal, aidants, axe intestin-cerveau, transplantation fécale, pathologie neurologique,

---

**Résumé :**

La maladie d'Alzheimer a récemment été définie comme priorité de santé publique par les autorités sanitaires européennes. En effet, elle constitue la première cause de dépendance lourde du sujet âgé, et concerne plus de 900 000 malades en France, ce chiffre tendant à augmenter avec le vieillissement de la population que l'on connaît. La maladie est à l'origine d'un déclin significatif des fonctions intellectuelles, et des troubles psycho-comportementaux parfois difficiles à supporter par les aidants qui s'épuisent. A ce jour, les traitements existants ne sont que symptomatiques et n'ont pas démontré une balance bénéfice-risque favorable.

Si son lien avec le microbiote intestinal ne semble à première vue pas évident, celui-ci a déjà pu démontrer son implication dans d'autres pathologies neurologiques. Sa composition peut être modifiée au cours de la vie par différents événements de la vie (tels que la grossesse par exemple) et différents facteurs : pratique d'une activité physique régulière, régime alimentaire équilibrée, prise d'antibiotiques...

Le ciblage du microbiote intestinal et la restauration d'un microbiote équilibré portent les espoirs de nouvelles thérapeutiques permettant d'éviter le développement de la maladie d'Alzheimer.

---

**Membres du jury :**

**Président, Directeur et conseiller de thèse** : M. Foligné Benoit, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille de Bactériologie et Virologie.

**Assesseure** : Mme Standaert Annie, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur** : M. Pruvost Alexis, Docteur en pharmacie, Saint-Martin-Lez-Tatinghem