

Les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer : état des lieux, enjeux et pistes d'amélioration

Anne-Sophie Paradis

▶ **To cite this version:**

Anne-Sophie Paradis. Les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer : état des lieux, enjeux et pistes d'amélioration. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01770648

HAL Id: hal-01770648
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770648

Submitted on 29 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 octobre 2014, sur un sujet dédié à :

LES ESSAIS CLINIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETAT DES LIEUX, ENJEUX ET PISTES D'AMELIORATION

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Anne-Sophie PARADIS

née le 26 août 1987 à St Germain-en-Laye (78)

Membres du Jury

Président : Francine KEDZIEREWICZ, Maître de Conférences en Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Cécile RUCHLEJMER, Responsable de Développement Clinique Aire Thérapeutique Spécialités (Roche)

Raphaël DUVAL, Professeur des Universités en Microbiologie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Aurélie QUANTIN, Chef de projet études cliniques (Roche)

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	82	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	82	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	80	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	81	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	87	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	87	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	86	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	85	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	87	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	87	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	86	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	87	*Biochimie*
Pierre LEROY	85	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	85	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	32	*Chimie organique*
Patrick MENU	86	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	87	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	82	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	81	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	81	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	87	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	86	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	87	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	86	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	86	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	85	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	86	*Physiologie*
Igor CLAROT	85	*Chimie analytique*
Joël COULON	87	*Biochimie*
Sébastien DADE	85	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	85	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	85	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	87	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	85	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Président de Jury

Madame le Dr Francine Kedzierewicz
Docteur en Pharmacie, Vice-Doyen, Responsable Erasmus et Maître de Conférences en Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous exprime ma reconnaissance et ma sincère considération.

A mon Directeur de Thèse

Madame le Dr Cécile Ruchlejmer
Docteur en Pharmacie, Responsable de Développement Clinique Aire Thérapeutique Spécialités au sein des laboratoires Roche à Boulogne-Billancourt
Un grand merci pour avoir dirigé et encadré ce projet de thèse, pour l'orientation donnée à ce travail, pour vos nombreux conseils avisés, pour vos encouragements et pour votre bienveillance. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A mon Co-Directeur de Thèse

Monsieur le Pr Raphaël Duval
Professeur des Universités en Microbiologie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Je vous remercie d'avoir accepté d'être co-directeur, pour avoir jugé ce travail ainsi que pour vos remarques pertinentes et votre disponibilité. Je vous exprime ma gratitude.

A mon Jury de Thèse

Madame Aurélie Quantin
Chef de projet études cliniques au sein des laboratoires Roche à Boulogne-Billancourt
Pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse, pour votre soutien tout au long du projet, pour le partage de votre expérience et pour votre gentillesse, je vous remercie sincèrement. Ce fût un réel plaisir de travailler avec vous.

Aux Pr Didier Hannequin, Dr Olivier Martinaud, Dr Sophie Auriacombe, Dr Serge Belliard, Dr Pierre-Jean Ousset, Dr Hélène Mollion, Dr Nathalie Philippi, Dr Isabelle Roullet-Solignac, Dr Claire Boutoleau-Bretonnière, Dr Frédéric Blanc, à Mme Julie Bellet et à Mme Laetitia Breuilh
Je vous remercie d'avoir accepté de répondre à mes questions sur l'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer et pour votre disponibilité.

A mes proches

A mes parents Anne et Pierre
Pour m'avoir poussée à faire des études et pour votre soutien sans faille pendant toute ma scolarité, pour m'avoir remotivée pendant les moments difficiles, je vous remercie du fond du cœur. Vous avez toujours été présents, patients et à l'écoute, vous m'avez donné les moyens de réussir et je vous dois une grande partie de ma réussite.

A mon frère Pierre-Jean
Pour nos bons moments passés ensemble, dont nos fous rires et pour être là pendant les moments importants.

A mes grands-parents Jacqueline, Françoise et Lucien
Pour toujours avoir un mot gentil, pour m'avoir soutenue pendant mes études et pour les bons moments passés ensemble en vacances, notamment à Neuvial et au Mas.

A Guillaume
Pour m'avoir soutenue et motivée tout au long de cette thèse, pour ta gentillesse, pour être attentionné, pour m'épanouir et me rendre heureuse chaque jour, je te remercie mon Guillaume.

A mes amis

A **Héloïse et Anne-Sophie** pour avoir été d'un énorme soutien pendant la 1ère année de Pharmacie au GEC et pour tous nos bons moments partagés.

A toute l'équipe de l'AAEPN, dont **Marion Bi., Marion Be., Sarah et Justine**. Ce fût une année incroyable passée à vos côtés, que ce soit à l'assoc', pendant les soirées ou en AG. Je remercie tout particulièrement **Thomas** pour m'avoir fait confiance au démarrage de cette belle aventure.

A **Elise, Nadège, Douha, Pauline et Valentina**, pour avoir partagé avec moi une année Erasmus exceptionnelle en Pologne. Pour avoir été présentes, pour tous les moments partagés, que ce soit à Medyk, en soirée ou pendant nos voyages. J'ai trouvé de réelles amies.

A **Emilie Ph.** ma binôme de TP pour avoir rendu les TP et les longs comptes rendus agréables et pour nos fous rires.

A **Johanna et Annabelle** pour être des amies de longue date.

A **Charlotte, Emilie Mo. et Lucie** pour tous les bons moments partagés.

« Pâle soleil d'oubli, lune de la mémoire,
Que draines-tu au fond de tes sourdes contrées ?
Est-ce donc là ce peu que tu donnes à boire
Ces gouttes d'eau, le vin que je te confiai ? »
« Regarde, sous mes yeux tout change de couleur
Et le plaisir se brise en morceaux de douleur,
Je n'ose plus ouvrir mes secrètes armoires
Que vient bouleverser ma confuse mémoire ».
« Je lui donne une branche elle en fait un oiseau,
Je lui donne un visage elle en fait un museau,
Et si c'est un museau elle en fait une abeille,
Je te voulais sur terre, en l'air tu t'émerveilles ! »
(J. Supervielle, extrait de « Oublieuse Mémoire », 1949)

Table des matières

Table des figures v
Table des tableaux v
Table des annexes v
Glossaire vi
Introduction 1
I. La maladie d'Alzheimer 3
A. Définition et physiopathologie 3
B. Epidémiologie 13
1) Dans le Monde 13
a) Prévalence 13
b) Incidence 15
2) En Europe 16
a) Prévalence 16
b) Incidence 18
3) En France 20
a) Prévalence 20
b) Incidence 22
C. Facteurs de risque et facteurs protecteurs 23
1) Facteurs de risque 23
a) Facteurs de risque génétiques 23
a. Antécédents familiaux 23
b. L'apolipoprotéine E4 : ApoE4 24
c. Les gènes présenillines : PS-1 et PS-2 25
d. La Protéine Précurseur de l'Amyloïde : l'APP 25
e. Autres 25
b) Facteurs de risque non génétiques 25
a. L'âge 25
b. La capacité cognitive 26
c. Les traumatismes crâniens 26
d. L'hypercholestérolémie 27
e. L'hypertension artérielle et l'inflammation 27
f. Le tabagisme 29
g. L'obésité 29
h. Le diabète 29

i. Le niveau d'éducation 30
j. Autres 30
2) Facteurs protecteurs 31
a) Entretien des capacités intellectuelles 31
b) Pratique de l'exercice physique 31
c) Complexité au travail 32
d) Richesse des relations et activités sociales 32
e) Régime alimentaire 32
f) Autres 33
D. Signes et symptômes 33
1) Les symptômes cognitifs 35
2) Les symptômes comportementaux et psychologiques 36
E. Stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer 36
1) Stade préclinique 37
2) Stade prédémentiel 37
3) Stade léger 39
4) Stade modéré 39
5) Stade sévère 40
F. Diagnostic 40
1) Diagnostic pluridisciplinaire 42
a) Evaluation initiale 42
a. Histoire médicale 42
b. Examen clinique 42
c. Evaluation cognitive globale 43
d. Evaluation des activités de la vie quotidienne 45
e. Evaluation psychique et comportementale 45
f. Recherche de comorbidités 46
b) Examens paracliniques 46
a. Examens biologiques 47
b. Analyse du liquide céphalo-rachidien 47
c. Imagerie 48
d. Electroencéphalogramme 49
e. Etude génétique 49
2) Diagnostic différentiel des démences communes 50
a) Démence vasculaire 50
b) Démence liée à la maladie de Parkinson 50

c) Démence à corps de Lewy 51
d) Démence fronto-temporale 52
e) L'hydrocéphalie à pression normale 54
G. Prise en charge thérapeutique 55
1) Environnement adapté : structures d'accueil et associations de patients 56
2) Interventions portant sur les aidants 57
3) Prise en charge non médicamenteuse 57
a) La thérapie comportementale 57
b) L'orientation à la réalité 58
c) La thérapie par la validation ou l'empathie 58
d) La thérapie par réminiscence 58
e) Autres thérapies 58
4) Prise en charge médicamenteuse 61
a) Les inhibiteurs de la cholinestérase 61
a. Le donépézil (Aricept®) 61
b. La galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP) 62
c. La rivastigmine (Exelon®) 63
b) Un antiglutamate : la mémantine (Ebixa®) 63
c) Traitements psychotropes associés 64
II. Le développement clinique dans la maladie d'Alzheimer 66
A. Différentes voies de développement 67
1) Molécules anti-amyloïde beta 67
a) Immunothérapie active 67
b) Immunothérapie passive 68
2) Les inhibiteurs de BACE 73
3) Molécules anti-protéine Tau 74
4) Traitements symptomatiques 75
a) Agonistes des récepteurs nicotiniques de l'acetylcholine 75
b) Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT6 76
c) Les inhibiteurs de l'agrégation de l'Aβ 76
d) Les molécules atténuant l'interaction métal-ion 77
B. Recommandations 78
C. Particularités des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer 82
1) Prise en charge multidisciplinaire 82
2) Recrutement de patients 82
3) Présence d'un aidant 83

4) Nombreuses échelles neuropsychologiques 84
5) Contraintes du suivi 84
III. Pistes d'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer – Expérience des investigateurs 85
A. Objectif 85
B. Matériel et méthode 85
C. Résultats 87
1) La conception des essais cliniques 87
2) Le recrutement de patients dans les essais cliniques 92
3) La conduite des essais cliniques 98
4) La tolérance 101
5) Autres axes d'amélioration 102
D. Interprétation et discussion 104
Conclusion 106
Annexes 108
Bibliographie 117

Table des figures

Figure 1 : éléments clé de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer 4
Figure 2 : formation des plaques amyloïdes extracellulaires et des dégénérescences neurofibrillaires caractéristiques de la maladie d'Alzheimer 4
Figure 3 : l'hypothèse de la cascade amyloïde 7
Figure 4 : présentation d'un neurone sain, d'un neurone atteint et des atrophies mises en évidence dans le cerveau de malades d'Alzheimer 10
Figure 5 : prévalences cumulées de la démence en Europe par sexe selon l'âge 17
Figure 6 : prévalence de la démence dans les pays européens chez les patients âgés de 60 ans et plus en 2009 18
Figure 7 : incidence de la démence pour 1000 personnes-années par région en Europe selon l'âge 19
Figure 8 : stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer 37
Figure 9 investigateurs ayant participé au questionnaire et localisation des centres hospitaliers correspondants 86

Table des tableaux

Tableau I : prévalences cumulées (%) de la maladie d'Alzheimer en 2000 par groupe d'âge en Europe 17
Tableau II : prévalence (%) de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe en France, suivi à 10 ans selon l'étude PAQUID 21
Tableau III : nombre de personnes atteintes de démence en France métropolitaine en 2004 21
Tableau IV : nouveaux cas annuels de démence en France métropolitaine en 2004 22
Tableau V : les symptômes cognitifs observés dans la maladie d'Alzheimer 35
Tableau VI : les symptômes comportementaux et psychologiques observés dans la maladie d'Alzheimer 36
Tableau VII : critères NINCDS-ADRDA de diagnostic de la maladie d'Alzheimer 41
Tableau VIII : caractéristiques principales des 4 types de démence évoqués précédemment 53
Tableau IX : plan Alzheimer 2008-2012 : objectifs et mesures principales pour l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de maladie d'Alzheimer. 56

Table des annexes

Annexe 1 : population totale de plus de 60 ans, estimation cumulée de la prévalence de la démence (2010), nombre estimé de personnes avec une démence (2010, 2030 et 2050) et les augmentations proportionnelles (2010-2030 et 2010-2050) par région GBD 108
Annexe 2 : estimations de la prévalence de la démence (%) pour les régions GBD où il était impossible de conduire une méta-analyse quantitative 109
Annexe 3 : méta-analyse estimant la prévalence de la démence par âge, générée à partir de modèles de Poisson à effets aléatoires, par région GBD 110
Annexe 4 : nombre estimé de cas incidents de démence par an, répartis par âge et par région GBD 111
Annexe 5 : prévalence de la démence en Europe en 2006, selon l'organisation EuroCoDe 112
Annexe 6 : critères NINCDS-ADRDA de diagnostic de la maladie d'Alzheimer 113
Annexe 7 : Questionnaire sur les axes d'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer 114

Glossaire

Aβ : Amyloïde β
Ac : Anticorps
ACh : AcetylCholine
AChE : AcetylCholinEstérase
ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive
ADCS : Alzheimer's Disease Cooperative Study
ADDLs : Amyloid-Derived Diffusable Ligands
ADL : Activities of Daily Living
ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
α : alpha
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPK : AMP-activated protein Kinase
API : Alzheimer's Prevention Initiative
APP : Amyloid Precursor Protein
ARCs : Attachés de Recherche Clinique
ARIA : Amyloid-Related Imaging Abnormalities
ARIA-E : ARIA-Edema-Effusions
ARIA-H : ARIA-Hemosiderin deposition
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BACE : Beta-site APP Cleaving Enzyme
BChE : ButyrylCholinEstérase
β : beta
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BNA : Banque Nationale Alzheimer
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BRDS : Blessed Roth Dementia Scale
BREF : Batterie Rapide d'Efficience Frontale
CAIDE : Cardiovascular risk factors, Aging and Incidence of DEmentia
cdk5 : cycline dependant kinase 5
CDR : Clinical Dementia Rating globale
CDR-SB : CDR-Sum of Boxes
Cengeps : Centre national de gestion des essais de produits de santé
CIBIC : Clinician Interview Based Impression of Change
CIC : Centres d'Investigation Clinique
CLIC : Centres Locaux d'Information et de Coordination
CMRR : Centres Mémoire de Ressources et de Recherche
COX-2 : CycloOXygénase-2
DAD : Disability Assessment of Dementia
DCL : Démence à Corps de Lewy
DFT : Démence Fronto-Temporale
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS : Direction Générale de la Santé

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DIAN : Dominated Inherited Alzheimer Network
DIAN-TU : DIAN-Trial Unit
DLT : Dépression à Long Terme
DMP : Démence liée à la Maladie de Parkinson
DMTs : Disease-Modifying Therapies
DNF : Dégénerescences NeuroFibrillaires
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DV : Démence Vasculaire
EDF : Echelle de Dysfonctionnement Frontal
EEG : ElectroEncéphaloGramme
EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EIs : Evènements Indésirables
EIGs : Evènements Indésirables Graves
EMA : European Medicines Agency
EuroCoDe : European Collaboration on Dementia
FAQ : Functional Activities Questionnaire
FBI : Frontal Behavioural Inventory
FCN : Facteur de Croissance Neuronal
FDA : Food and Drug Administration
FDG : FluoroDeoxyGlucose
γ : gamma
GBD : Global Burden of Diseases
GDS : Geriatric Depression Scale
GRECO : Groupe de Recherche et d'Evaluation des outils COgnitifs
GSK-3β : Glycogène Synthétase Kinase 3β
HDL : High-Density Cholesterol
HIS : Hachinski Ischemic Scale
HO-1 : Hème Oxygénase 1
HPN : Hydrocéphalie à Pression Normale
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IC : Intervalle de Confiance
Ig : Immunoglobuline
IGIV : ImmunoGlobulines IntraVeineuses
IL : InterLeukine
IQCODE : Informant Questionnaire on COgnitive Decline in the Ederly
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : IntraVeineuse
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LDL : Low-Density Cholesterol
MA : Maladie d'Alzheimer
MAIA : Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer
MAvCL : Maladie d'Alzheimer variante Corps de Lewy
MCI : Mild Cognitive Impairment

MDRS : Mattis Dementia Rating Scale
mGluRs : metabotropic Glutamate Receptors
MIS : Memory Impairment Scale
MMS : Mini-Mental State
MOUSEPAD : Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia
MP : Maladie de Parkinson
MTB : Microtubule-Binding Repeats
NIH : National Institutes of Health
NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke - the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA : N-Methyl-D-Aspartate
NPI : NeuroPsychiatric Inventory
NPI-C : NPI-Clinician
NTB : Neuropsychological Test Battery
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONRA : Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer
OR : Odds Ratio
PAQUID : Personnes Agées Aquitaine ou QUID des Personnes Agées
PHRC : Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique
PiB : Pittsburg Compound B
PLT : Potentialisation à Long Terme
% : Pourcent
PS : Présénilline
PSD-95 : Postsynaptic Density protein 95
RAGE : Receptor for Advanced Glycation End products
RR : Risque Relatif
SC : Sous-Cutané
SD : Standard Difference
SE : Standard Error
SEA : Social cognition and Emotional Assessment
SIB : Severe Impairment Battery
TEMP : Tomographie d'Emission MonoPhotonique
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TNF-α : Tumor Necrosis Factor α

Introduction

Le psychiatre allemand Alois Alzheimer, a décrit pour la première fois en 1906 le tableau clinique de la démence et la caractérisation histologique des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires à la conférence de Tübingen. En 1907 il publie ses propos dans un rapport appelé « *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde* », soit « Une Maladie caractéristique du Cortex Cérébral ». Ainsi suite à l'autopsie d'une de ses patientes, Auguste D., Alois Alzheimer analysa son cerveau au microscope par une technique histologique d'imprégnation argentique. Cela a permis de mettre en évidence la présence dans le cortex cérébral de lésions anormales appelées « plaques amyloïdes » et de « dégénérescences neurofibrillaires ». Le Dr Alzheimer n'avait alors pas complètement caractérisé la maladie. Le Pr Emil Kraepelin, en 1910, dans son livre « Handbook of Psychiatry » ou « Traité de Psychiatrie », considère ce type de démence comme une maladie à part entière et donne à la maladie le nom d'Alois Alzheimer. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, maladie découverte il y a plus d'un siècle, repose toujours à l'heure actuelle sur la présence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires. Le diagnostic définitif est uniquement possible *post-mortem*.

En France au moins 800 000 personnes sont actuellement atteintes de la maladie d'Alzheimer. La prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer vont augmenter considérablement dans les années à venir, en lien avec le vieillissement croissant de la population. Les coûts financiers relatifs aux prises en charge vont de ce fait croître significativement. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer est un enjeu de santé publique majeur. Le Plan Alzheimer 2008-2012, lancé par le Président de la République début 2008, avait pour but d'agir autour de trois axes avec un budget alloué d'un montant de 1,6 milliard d'euros sur 5 ans : l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leur famille, mieux connaître la maladie pour pouvoir agir et se mobiliser pour un enjeu de société. Cette maladie ne concerne pas uniquement les patients, toutes les familles, les proches et en particulier les aidants sont atteints. Les aidants sont des personnes non professionnelles venant en aide à une personne de leur entourage dépendante pour les activités de la vie quotidienne. L'aide peut être continue ou ponctuelle et consister en un soutien pour les soins, une aide psychologique, un support pour les démarches administratives, le maintien de la communication, de l'autonomie et d'une vie sociale. Le renforcement de la prise en charge de ces derniers est à envisager.

L'évolution de la maladie d'Alzheimer est lente, irréversible et elle entraîne des modifications progressives dans la vie quotidienne du patient et de sa famille. La maladie d'Alzheimer dure en moyenne entre sept et dix ans mais peut être plus longue chez certains patients. Les différents stades d'évolution de la maladie sont : le stade préclinique asymptomatique, le stade pré-démentiel, le stade léger, le stade modéré et le stade sévère. Le stade pré-démentiel correspond au stade précédant l'apparition de la démence où les troubles cognitifs sont présents mais il n'y a pas de retentissement sur les activités sociales, occupationnelles et sur l'autonomie. L'état de démence est atteint aux stades légers, modérés et sévères.

La maladie d'Alzheimer est actuellement traitée par des médicaments symptomatiques : les anticholinestérasiques pour les stades légers et modérés, la mémantine pour les stades modérés et sévères. Ces traitements sont d'efficacité relative et ne permettent pas de guérir la maladie ni de retarder son apparition ou son évolution.

Un des axes de recherche dans cette indication est de concentrer les efforts sur le développement de molécules tentant de prévenir ou de retarder l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Un récent consensus a été établi suite à la mise en jour des critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer avec la prise en compte des stades précoces et l'analyse des résultats le plus souvent négatifs des essais cliniques de ces dernières années. Ce consensus précise que l'effet de ce type de traitements serait d'autant plus bénéfique que les traitements seraient instaurés aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer, avant l'apparition de la démence. Les autorités règlementaires ont, elles aussi, mis à jour leurs recommandations pour la conduite d'essais cliniques en conséquence. Les essais cliniques de ce fait se réalisent et se développent de plus en plus à ces stades. L'adaptation des critères d'évaluation des essais cliniques est donc nécessaire. Ces recherches portant sur des molécules ciblant des points clés de la physiopathologie de la maladie, comme notamment les plaques amyloïdes ou la protéine Tau, sont donc un enjeu majeur, afin de proposer des innovations thérapeutiques aux patients. Des essais cliniques sont actuellement en cours ou en préparation pour évaluer ces différentes voies thérapeutiques. L'objectif de ce projet est de tenter de caractériser les freins et problématiques des essais cliniques actuellement conduits dans la maladie d'Alzheimer, de mettre en évidence des points d'amélioration et des pistes de projets à développer avec les différents acteurs, afin d'optimiser ce type d'essais. Pour cela un questionnaire a été créé et des entretiens ont été réalisés avec une dizaine d'investigateurs participant à des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer de mai à juillet 2014.

Ce travail présentera tout d'abord la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, l'épidémiologie, les facteurs de risque et de protection, les principaux signes et symptômes, les différents stades d'évolution, les étapes du diagnostic ainsi que la prise en charge thérapeutique. La deuxième partie concernera le développement clinique dans la maladie d'Alzheimer avec une présentation des différents axes de recherche clinique, les recommandations des autorités réglementaires à ce sujet ainsi que les particularités des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer. Enfin la troisième partie sera consacrée aux entretiens réalisés avec les investigateurs où seront présentés les résultats obtenus et enseignements tirés.

I. La maladie d'Alzheimer

A. Définition et physiopathologie

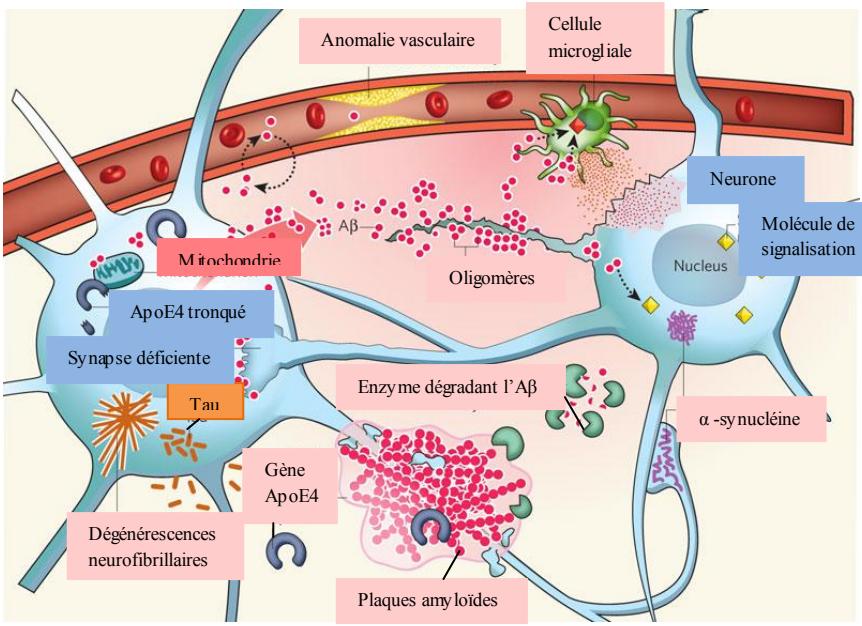
La maladie d'Alzheimer est une démence neurodégénérative chronique se définissant cliniquement par une détérioration des capacités cognitives, notamment de la mémoire, ainsi que comportementales, impliquant des répercussions sur les relations interpersonnelles du patient et sur son autonomie. L'atteinte au niveau du cerveau est principalement corticale. Il existe notamment des troubles du langage et à des niveaux de fonctionnement supérieur, des atteintes du jugement, des capacités de planification, d'organisation et de raisonnement.
La maladie d'Alzheimer est caractérisée histologiquement par la présence dans le cerveau de Dégénérescences NeuroFibrillaires (DNF) intracellulaires et de plaques amyloïdes extracellulaires (se référer à la figure 1 page 4).

La maladie d'Alzheimer est classée en deux catégories : **la maladie d'Alzheimer type familial** et **la maladie d'Alzheimer type sporadique**. La forme familiale représente 5 à 10% des cas de maladie d'Alzheimer alors que la forme sporadique comprend de 90 à 95% des cas [1], représentant 15 millions de personnes dans le Monde. Le type familial est une forme autosomique dominante qui se déclenche précocement, avant 60 ans. Elle est due à des mutations, sur les chromosomes 14 et 21, d'éléments régulant le métabolisme de l'Amyloïde β (Aβ), l'*Amyloid Precursor Protein* ou protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et des gènes PréSénilline (PS). La forme sporadique de la maladie d'Alzheimer quant à elle a une cause inconnue et est influencée par l'âge ainsi que par les facteurs génétiques et environnementaux. Ces différents facteurs la rendent hétérogène [1]. Cette forme apparaît surtout après 60 ans.
Le diagnostic définitif ne peut être confirmé que par la présence des caractéristiques histologiques des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires, uniquement possible à l'autopsie ou par une biopsie cérébrale.
L'utilisation croissante des biomarqueurs, composants biologiques permettant de déterminer un changement dans la maladie, comme les taux d'Aβ et de la protéine Tau dans le Liquide CéphaloRachidien (LCR), la captation d'agents d'imagerie également appelés radioligands (florbetapir, florbetapen, fluorodeoxyglucose) sur la Tomographie par Emission de Positons (TEP) et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) volumétrique, ont permis de déterminer des stades de la maladie d'Alzheimer *in vivo*. Il est désormais possible d'avoir une vision sur la progression de la maladie, contrairement à la vision statique du stade de la maladie déterminé le plus souvent lors de l'autopsie.
La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer évolue avec le temps ; ainsi les dépôts de plaques amyloïdes apparaissent tôt dans le processus de la maladie, avant que les symptômes cliniques ne soient présents. Les symptômes cliniques comme la démence apparaissent quant à eux aux stades plus évolués de la maladie, entre 10 et 15 ans après que les premiers signes pathologiques de la maladie [2].
La formation de plaques amyloïdes ainsi que de dégénérescences neurofibrillaires aboutissent à la dégénérescence des neurones. Les symptômes de la maladie proviennent de différents mécanismes, dont le déclin cholinergique, les modifications des concentrations en

neurotransmetteurs, le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation et l'apoptose.

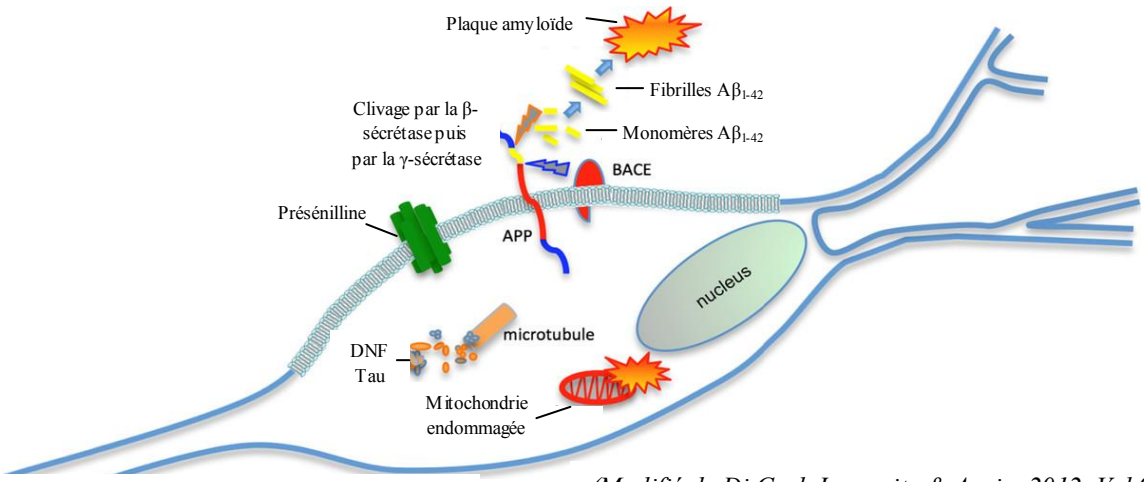
La physiopathologie de la maladie n'est pas complètement connue et il reste à démontrer, entre autres, si les caractéristiques essentielles de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires sont la cause principale de la maladie ou si elles correspondent aux effets du processus de la maladie.

Les points suivants vont être détaillés afin de présenter la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : l'hypothèse de la cascade amyloïde, l'hypothèse Tau, la relation entre l'amyloïde Aβ et la protéine Tau, l'inflammation, la perturbation mitochondriale et le stress oxydatif.



(Modifié de E. D. Roberson et L. Mucke, Science, 2006, Vol. 314, pp. 781-784)

Figure 1 : éléments clé de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer



(Modifié de Di Carl, Immunity & Agein, 2012, Vol.9 (3))

DNF : Dégénérescences NeuroFibrillaires
BACE : *Beta-site APP Cleaving Enzyme* ou β-sécrétase

Figure 2 : formation des plaques amyloïdes extracellulaires et des dégénérescences neurofibrillaires caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

- **Les plaques amyloïdes : l'hypothèse de la cascade amyloïde**

La forme familiale de la maladie d'Alzheimer est associée à des clivages anormaux de la protéine APP par certaines enzymes. Le gène de l'APP est situé sur le chromosome 21. La protéine APP consiste en un récepteur transmembranaire trouvé dans les neurones et dans les astrocytes du cerveau. La protéine APP est impliquée dans différents processus biologiques comme l'adhésion des cellules, l'excroissance des neurites, le métabolisme du calcium ou encore la signalisation cellulaire. Le clivage anormal de l'APP entraîne l'accumulation ou agrégation du peptide Aβ. L'APP peut être clivée par différentes enzymes : l'alpha (α)-sécrétase, la beta (β)-sécrétase et/ou la gamma (γ)-sécrétase. Le clivage de l'APP par l'α-sécrétase entraîne la formation d'un fragment soluble ayant un rôle dans la plasticité neuronale, qui de fait ne sera pas susceptible de s'agglomérer : il s'agit de la voie métabolique non-amyloïdogénique En revanche la voie amyloïdogénique entraîne le clivage de l'APP, tout d'abord par la β-sécrétase, également appelée *Beta-site APP Cleaving Enzyme* (BACE), puis par la γ-sécrétase, provoquant la formation d'un peptide Aβ. Le clivage de l'APP par la β-sécrétase au niveau de la partie N-terminale entraîne la formation de deux fragments : l'APPs β extracellulaire et le C99 transmembranaire. La γ-secrétase clivera alors la partie C-terminale du fragment C99 et libèrera l'Aβ en dehors de la cellule. La γ-secrétase peut cliver l'APP à deux endroits différents : à la position du $40^{ème}$ acide aminé dans la majorité des cas ou du $42^{ème}$, plus rarement. Les peptides résultant du clivage en position 40, appelés peptides $Aβ_{1-40}$, sont à capacité d'agrégation lente. Par contre le clivage en position 42 permet la formation de peptides $Aβ_{1-42}$ de 42 acides aminés, peptides hydrophobiques qui s'accumulent rapidement pour former les plaques amyloïdes toxiques (se référer à la figure 2 page 4). La maladie d'Alzheimer impliquerait le dysfonctionnement de la voie amyloïdogénique, provoquant une surproduction des peptides $Aβ_{1-42}$ et l'accumulation de plaques amyloïdes.

Il existe une corrélation importante entre la mutation sur le gène PS-1 situé sur le chromosome 14, l'un des précurseurs responsable de la formation de la γ-sécrétase et la production augmentée d'$Aβ_{1-42}$. La mutation sur le gène PS-2 situé sur le chromosome 1 est également impliquée. Ces mutations sont responsables de la majorité des formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer.

L'Aβ libéré est tout d'abord sous forme de monomères solubles. L'agglomération de ces monomères entraîne la formation d'oligomères solubles d'Aβ. Les *Amyloid-Derived Diffusable Ligands* (ADDLs) sont des oligomères constitués de 3 à 24 monomères d'Aβ. Les ADDLs formés de monomères d'$Aβ_{1-40}$ sont instables à la différence des ADDLs provenant des monomères d'$Aβ_{1-42}$ qui sont stables. Les ADDLs perturberaient la Potentialisation à Long Terme (PLT) et en particulier la PLT associée aux récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA). La PLT a un rôle majeur dans les processus de mémorisation. Les ADDLs se lieraient aux récepteurs neuronaux et cela perturberait la signalisation synaptique et conduirait à des troubles de la mémoire [3]. L'Aβ produit la Dépression à Long Terme (DLT), réaction opposée à la PLT, par son interaction avec les *metabotropic Glutamate Receptors* ou les récepteurs métabotropes du glutamate (mGluRs) [4]. La DLT consiste en une diminution

prolongée de la transmission au niveau des synapses excitatrices, après des stimuli à basse fréquence.

Les récepteurs post-synaptiques NMDA sont impliqués dans le processus de toxicité de l'Aβ [4]. La libération du glutamate des neurones pré-synaptiques dans la fente synaptique est normalement régulée par un mécanisme de retour négatif permettant de maintenir une concentration en glutamate normale. Cependant chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'accumulation d'Aβ entraîne une concentration excédentaire de glutamate dans la fente synaptique, ce qui va sur-activer les récepteurs NMDA. Cette sur-activation va aboutir à une concentration nettement supérieure de calcium dans le neurone post-synaptique, ce qui va avoir des conséquences à plusieurs niveaux : activation d'enzymes type lipases ou protéases, associées à la mort cellulaire, une surproduction de radicaux libres de l'oxygène ainsi qu'une détérioration des mitochondries.

Il existe deux principaux types de plaques amyloïdes : les plaques diffuses et les plaques neuritiques également appelées séniles. Elles diffèrent par le stade de la maladie où elles interviennent ainsi que par les symptômes associés. Tout d'abord les plaques diffuses se caractérisent par une agrégation libre et peu dense de peptides Aβ ; elles apparaissent à un stade précoce de la formation des plaques et ne sont associées qu'à des symptômes de début de perte de mémoire. Il n'y a pas de symptômes cliniques associés. Ces premiers types de plaques sont à comparer aux plaques neuritiques qui mettent en évidence des stades plus évolués de la maladie. Le peptide Aβ est alors sous sa forme fibrillaire insoluble. L'existence de ces plaques entraîne, entre autres, une perte des neurones et des synapses, une activation exacerbée de marqueurs de l'inflammation et une altération des processus neuronaux.

L'hypothèse amyloïde suggère que la maladie d'Alzheimer est due à un déséquilibre entre production et élimination de l'Aβ. Ce déséquilibre se traduit par des niveaux élevés d'Aβ existant sous plusieurs formes dans le système nerveux central : monomères, oligomères, fibrilles insolubles et plaques.
Le lien entre la concentration d'$A\beta_{1-42}$ diminuée dans le liquide céphalo-rachidien et l'élimination de l'Aβ diminuée dans le système nerveux central est mal connu à l'heure actuelle.
Une concentration en Aβ augmentée déclenche ensuite une cascade d'évènements, se manifestant par une démence clinique, jusqu'au dysfonctionnement neuronal et à la mort (se référer à la figure 3 page 7).

Certains chercheurs ont mis en exergue le fait que la maladie d'Alzheimer pourrait provenir non pas d'une surproduction d'Aβ mais plutôt d'un défaut d'élimination de l'Aβ chez les patients atteints de la maladie. Il est suggéré qu'une diminution de 30% de l'élimination de l'$A\beta_{1-42}$ et de l'$A\beta_{1-40}$ est mise en évidence chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à apparition tardive [5]. Ceci pourrait indiquer tout d'abord que l'Aβ pourrait s'accumuler pendant une dizaine d'années dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et ces taux d'élimination réduits pourraient de ce fait être des marqueurs prédictifs de la maladie.

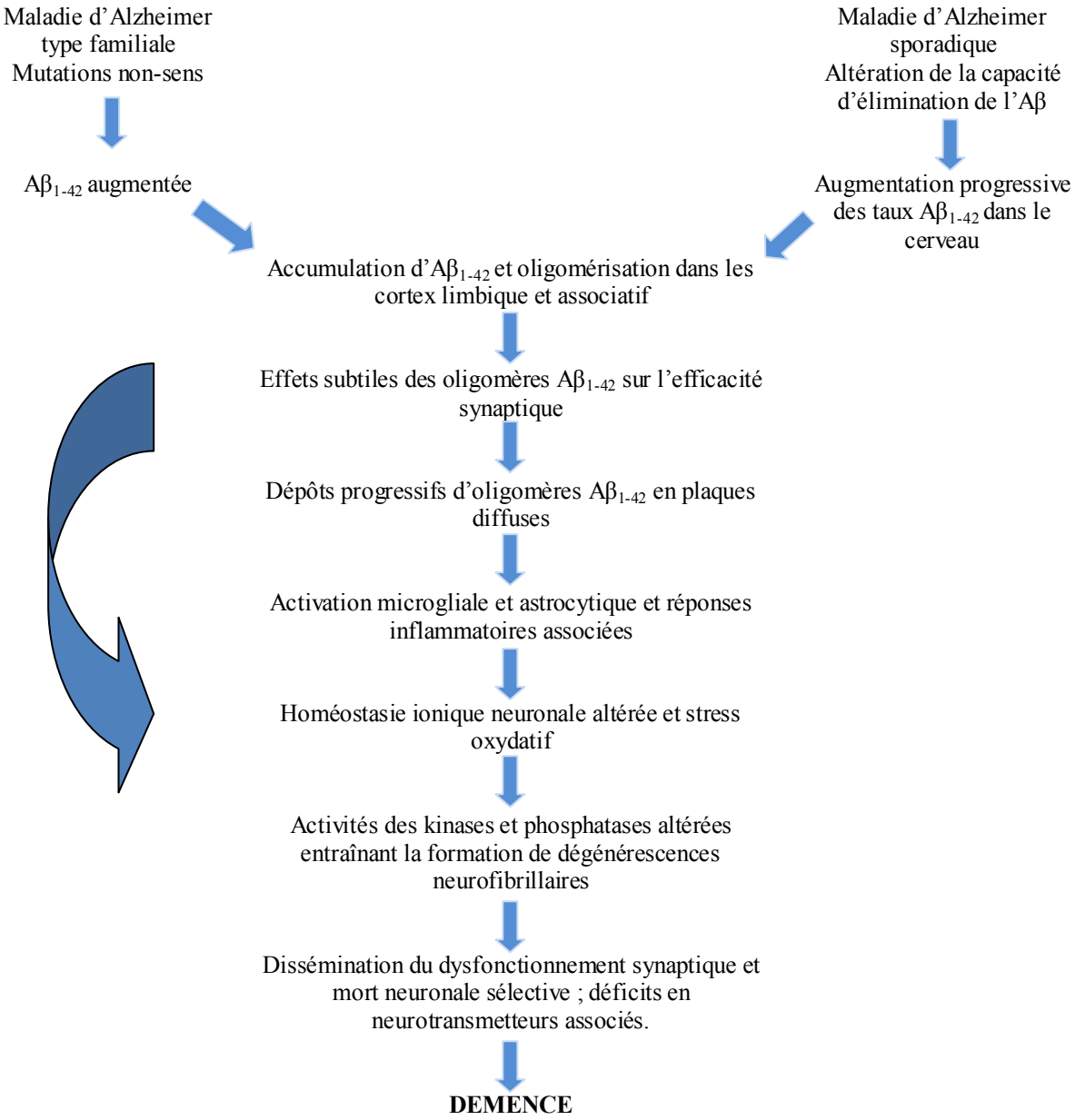


Figure 3 : l'hypothèse de la cascade amyloïde

(Modifié de Selkoe DJ., Ann Intern Med., 2004, Vol. 140 (8, p. 633))

- **L'hypothèse Tau : les dégénérescences neurofibrillaires**

La protéine Tau inclut 3 domaines : un domaine de projection N-terminal, un domaine C-terminal comprenant des *Microtubule-Binding Repeats* (MTB) ou répétitions se liant aux microtubules et un domaine intermédiaire riche en proline. La protéine Tau est surtout située dans les axones des neurones. Elle inclut 84 sites de phosphorylation dont 45 sont des sérines, 35 des thréonines et 4 des tyrosines [4].

La protéine Tau a pour but d'assembler et de stabiliser les microtubules ; ces derniers permettent le transport intracellulaire.

Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau est hyperphosphorylée par des enzymes, comme la Glycogène Synthétase Kinase 3β (GSK-3β) et la *cycline dependant kinase* 5 (cdk5). Tau se développe alors en oligomères, puis en filaments. Enfin, cette hyperphosphorylation entraîne la formation de DNF intracellulaires, paires de filaments hélicoïdaux. L'hyperphosphorylation de Tau provoque une exacerbation de sa fonction de manière toxique. Cela se traduit entre autres par le blocage de la protéine Tau normale. Ce phénomène provoque une diminution de l'affinité pour les microtubules, la perturbation et l'inhibition de leur formation [6]. Les filaments occupent le corps cellulaire du neurone et peuvent aller jusqu'à envahir le segment proximal de l'axone. On les retrouve le plus souvent dans les neurones larges, en particulier dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe.

L'occupation du neurone par ces DNF perturbe notamment le transport axonal. Un transport axonal impossible a des conséquences importantes : dans un sens l'impossibilité de transporter les protéines nécessaires au maintien de l'intégrité des synapses distales à partir du corps cellulaire neuronal ; dans l'autre l'impossibilité de transférer les facteurs trophiques des synapses au corps cellulaire neuronal.

L'hyperphosphorylation de Tau provoque son accumulation massive dans le dendrite et une augmentation du taux de tyrosine kinase Fyn dans le neurone post-synaptique. Fyn phosphoryle la sous-unité NR2 des récepteurs NMDA. L'augmentation des taux de Fyn entraîne la suractivation des récepteurs NMDA, ce qui permet l'interaction du complexe NR2 avec la *Postsynaptic Density protein* 95 ou protéine Post-Synaptique de Densité 95 (PSD-95). Le complexe NR est alors lié aux voies de signalisation synaptiques excitotoxiques situées en aval. Ainsi l'hyperphosphorylation de Tau entraîne l'augmentation des taux de tyrosine kinase Fyn, ce qui provoque la suractivation des récepteurs NMDA, et de ce fait l'excitotoxicité, correspondant à la destruction neuronale [7].

Un parallèle peut être fait entre la répartition progressive des DNF et la progression des symptômes dans la maladie d'Alzheimer. Les DNF se situent tout d'abord dans le cortex transentorhinal puis se développent dans les régions corticales limbiques comme l'hippocampe pour aller jusqu'au neocortex et induire la mort neuronale. Les troubles observés dans la maladie d'Alzheimer sont tout d'abord des troubles de la mémoire précoce ou amnésie, puis des troubles du langage ou aphasie et pour les stades plus évolués par des troubles du contrôle des mouvements ou apraxie. La protéine Tau présentant des caractéristiques pathologiques a également été retrouvée dans les neurones cholinergiques de la base du prosencéphale à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

La classification Braak permet d'évaluer la sévérité de la maladie d'Alzheimer en se basant sur la nature et la distribution des DNF dans le système nerveux central. Ainsi les stades I et II de la classification Braak concernent les DNF localisées uniquement dans la région

transentorhinale du cerveau. Les stades III et IV quant à eux impliquent les régions limbiques. Enfin les stades V et VI sont évoqués lors d'une extension jusqu'au néocortex [8].

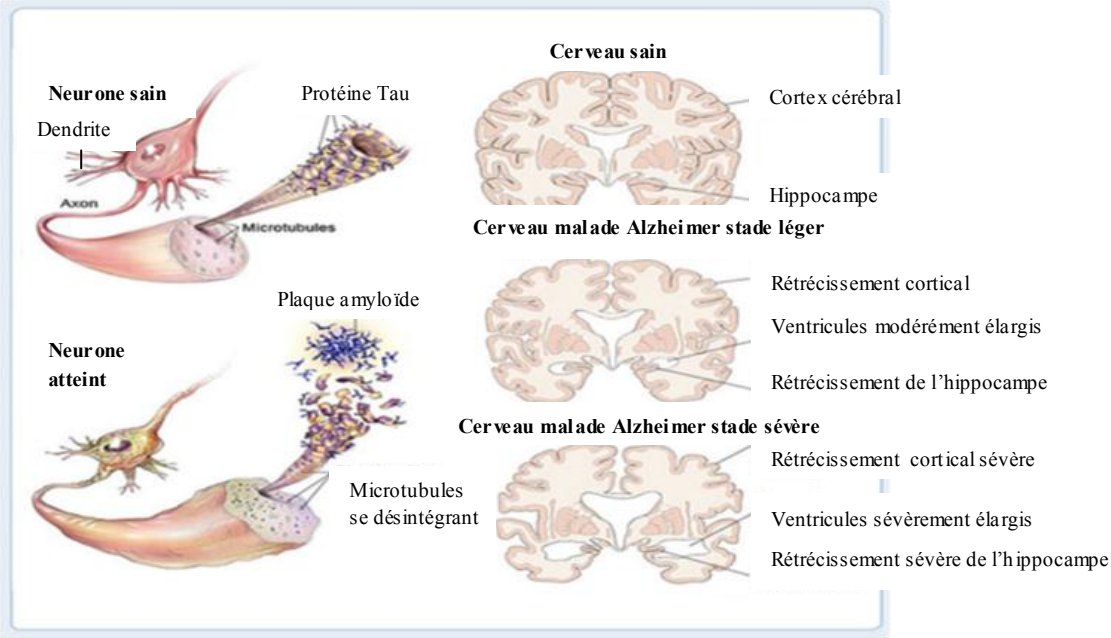
Santacruz et al. ont étudié des souris transgéniques, modèles de pathologies de la protéine Tau. Ces souris exprimaient un variant Tau humain pouvant être réprimé. Elles ont développé des DNF liées à l'âge, une dégénérescence neuronale ainsi que des symptômes comportementaux. Cependant une fois que Tau a été supprimé, la fonction de mémoire a été rétablie et le nombre de neurones stabilisé malgré le fait que le nombre de DNF continuait à croître. Cela a démontré que les DNF n'étaient pas la seule cause entraînant le déclin cognitif et la mort neuronale. La modélisation de la maladie humaine à la souris est une limite à l'extrapolation de ces résultats chez l'Homme [9].

- **Les relations entre l'amyloïde Aβ et la protéine Tau**

Tout d'abord il a été montré que l'Aβ entraînerait l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. L'Aβ et la protéine Tau provoquent des effets toxiques en ciblant différentes parties d'un même système et elles agiraient de manière synergique. Il a cependant également été proposé que Tau influencerait la toxicité de l'Aβ. La protéine Tau interagit avec Fyn, ce qui augmente l'interaction de Fyn avec les récepteurs NMDA post-synaptiques. Les récepteurs NMDA sensibilisés sont alors réceptifs à la toxicité induite par l'Aβ. D'une part il y a donc l'hypothèse amyloïde présentant l'Aβ comme élément principal induisant la toxicité et l'hyperphosphorylation de Tau, d'autre part une seconde hypothèse met en évidence l'hyperphosphorylation de la protéine Tau associée à une toxicité Aβ post-synaptique sous-jacente [4].

Desikan et al. avaient pour objectif de déterminer les relations entre l'Aβ, Tau et le déclin cognitif au sein d'un groupe de personnes âgées, cognitivement et cliniquement normal [10]. Cela a été possible par l'élaboration d'une cohorte de 107 personnes ayant le profil précisé ci-dessus et appartenant à l' « *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* » (ADNI). L'ADNI est une organisation reposant sur un partenariat public-privé ayant pour objectif de déterminer si les IRMs, TEPs, échelles neuropsychologiques, biomarqueurs et évaluations cliniques peuvent être associés pour mettre en évidence la progression du stade pré-démentiel (ou « *mild cognitive impairment* ») à la maladie d'Alzheimer stade précoce. Le déclin clinique a été mesuré grâce aux échelles *Clinical Dementia Rating* globale (CDR), la CDR somme des cases ou *Sum of Boxes* (CDR-SB) et l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive* (ADAS-Cog). La protéine Tau est phosphorylée au niveau de la thréonine 181 et est notée p-Tau_{181p}. Les participants maintenus dans l'étude étaient ceux possédant initialement des données de biomarqueurs dans le LCR et des données cliniques ainsi que lors du suivi. Des modifications des scores de la CDR globale, de la CDR-SB et de l'ADAS-Cog ont été observées pour les participants ayant un taux d'$A\beta_{1-42}$ dans le LCR diminué (<192 pg/ml), uniquement parmi ceux qui avaient un taux de protéine p-Tau_{181p} élevé (>23pg/ml) dans le LCR. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre les taux d'$A\beta_{1-42}$ dans le LCR et les changements des CDR globale, CDR-SB et ADAS-Cog parmi les participants ayant un taux

de protéine p-Tau_{181p} peu élevé (<23pg/ml) dans le LCR. Aucune association n'a été montrée entre des taux d'$A\beta_{1-42}$ diminués dans le LCR et des changements dans les scores de CDR globale ou la CDR-SB, que ce soit chez des participants ayant des taux élevés de formes non spécifiques de protéine total-Tau (>93pg/ml) ou des taux de protéine total-Tau diminués. Il y a un lien entre des taux d'$A\beta_{1-42}$ diminués dans le LCR et des changements dans le score de l'ADAS-Cog chez des participants ayant des taux élevés de protéine total-Tau et également, de manière moins évidente, chez des participants ayant des taux bas de protéine total-Tau.
Cette étude a montré chez les participants âgés, cliniquement et cognitivement normaux, que le déclin clinique associé à l'Aβ est seulement observé lorsque les taux de protéine p-Tau_{181p} sont élevés. Il n'y a pas d'effet significatif de l'Aβ sur le déclin clinique lorsque les taux de protéine p-Tau_{181p} sont bas voire quand la protéine est absente. La protéine Tau est donc bien un point clé, lien entre l'Aβ et le déclin clinique [10].
Les liens mécanistiques entre l'Aβ et la protéine Tau restent toutefois à l'heure actuelle inconnus et nécessiteraient des études complémentaires afin d'approfondir les hypothèses retenues.



(Morreale, B., 2012)

Figure 4 : présentation d'un neurone sain, d'un neurone atteint et des atrophies mises en évidence dans le cerveau de malades d'Alzheimer

La figure 4 page 10 présente d'une part les plaques amyloïdes extracellulaires ainsi que les microtubules se désintégrant, suite à l'hyperphosphorylation de Tau dans un neurone atteint. D'autre part cette figure montre les liens entre les stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer et l'accentuation du rétrécissement cortical et de l'hippocampe ainsi que l'élargissement croissant des ventricules.
La mort neuronale est un autre point clé de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Des études sur des cerveaux *post-mortem* ont été réalisées sur des cerveaux provenant de malades d'Alzheimer et sur des cerveaux contrôle. L'étude a mis en évidence que les taux de neurotransmetteurs étaient diminués chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le

taux d'AcetylCholinEstérase (AChE) était l'un des plus réduits [11]. Les neurones cholinergiques font partie des premiers types de neurones à dégénérer. L'enzyme acetylcholine transférase est moins disponible et cela entraîne une diminution de la production d'AcetylCholine (ACh). La diminution du taux d'ACh provoque des troubles de la mémoire et de la cognition.

Les taux de Facteur de Croissance Neuronal (FCN) ont augmenté au niveau des pôles frontal et occipital du cortex alors qu'ils ont diminué au niveau des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [12].
D'autres neurones sont également altérés, comme les neurones libérant la monoamine ou les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Ces perturbations favorisent l'apparition de symptômes associés, comme la dépression.

- **L'inflammation**

Les cellules inflammatoires, en particulier les cellules microgliales activées, se situent près des plaques neuritiques. Les taux de médiateurs de l'inflammation sont supérieurs dans les cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux taux dans les cerveaux de patients sains.

La CycloOXygénase-2 (COX-2) est une enzyme impliquée dans des activités neuronales et des processus inflammatoires. Son expression est augmentée dans certaines régions de l'hippocampe chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et peut être un indicateur de progression vers la démence pour les patients à un stade précoce de la maladie [13]. COX-2 pourrait être impliquée dans les processus pathologiques où interviennent l'Aβ et les DNF, notamment par la potentialisation de la neurotoxicité de l'Aβ et du glutamate.

Le Facteur de Nécrose Tumorale ou *Tumor Necrosis Factor* α (TNF-α) est un autre facteur pro-inflammatoire, libéré des cellules gliales. L'Aβ induirait l'activation de différentes voies de signalisation intracellulaires dépendant du TNF-α, voies qui auraient un rôle dans le contrôle de la régulation positive et de l'activation de COX-2, l'altération synaptique et le déclin cognitif chez la souris [14].

- **La perturbation mitochondriale**

Les mitochondries pourraient avoir un rôle important dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.
Quintanilla et al. avaient pour objectif de montrer que l'Aβ et Tau, ensemble, provoquaient la perturbation des mitochondries. Pour montrer cela, la protéine Tau pathologique a été exprimée dans des neurones corticaux primaires et les différents aspects de la fonction mitochondriale ont été mesurés dans un cas avec la présence d'Aβ à des taux élevés et dans le second cas sans Aβ. L'expression de Tau seule a mis en évidence une fragmentation mitochondriale dans les neurones. Avec l'Aβ à des taux élevés, le stress oxydatif a été

observé dans les neurones corticaux. Une diminution du potentiel de la membrane mitochondriale a également été mise en évidence. Ainsi l'Aβ coopère avec les formes pathologiques de Tau pour provoquer le dysfonctionnement mitochondrial [15].
L'Aβ s'accumule dans la mitochondrie. Des taux élevés d'Aβ dans la mitochondrie provoque une réduction de la captation du glucose, de la fréquence respiratoire et d'activités enzymatiques impliquées dans la phosphorylation oxydative. Cette accumulation active l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale, ce qui entraîne l'effondrement de la capacité de la membrane et la libération de facteurs pro-apoptotiques [16].

Les altérations observées dans la morphologie et la fonction mitochondriale apparaissent avant le déclenchement des troubles de la mémoire ou de la cognition et avant les premiers dépôts d'amyloïde. Le dysfonctionnement mitochondrial serait donc un phénomène sous-jacent dans la progression de la maladie d'Alzheimer. Une hypothèse de cascade mitochondriale est suggérée par certains chercheurs [17].

Ces différentes hypothèses apportent des réponses sur les relations entre les principaux facteurs de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et la mitochondrie. De nouvelles études seraient nécessaires afin notamment de déterminer si la mitochondrie joue un rôle causal dans la maladie d'Alzheimer.

- **Le stress oxydatif**

De plus en plus de recherches suggèrent que la dyshoméostasie des métaux redox-actifs et le stress oxydatif contribuent à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Les taux des marqueurs du stress oxydatif, l'Hème Oxygénase 1 (HO-1) et la 8-hydroxyguanosine ou 8-OHG, sont augmentés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Un équilibre des métaux de transition redox modifié serait à l'origine de la perturbation de l'homéostasie oxydative. Le fer et le cuivre sont particulièrement impliqués et sont présents à des taux élevés dans les neuropiles de patients atteints de maladie d'Alzheimer. L'accumulation du fer et du cuivre est responsable de la production de dérivés réactifs de l'oxygène, favorisant le stress oxydatif, notamment au niveau des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires. D'autre part les mitochondries sont une source de production de radicaux libres de l'oxygène, comme l'O_2^- et l'H_2O_2 ; une association indirecte serait mise en évidence entre des altérations des mitochondries et la formation de radicaux libres de l'oxygène [18].

Le fer est impliqué dans des processus tels que la synthèse de myéline et la production d'énergie dans le cerveau humain. L'ion fer est normalement stocké dans la protéine ferritine sous forme de ferrihydrite, un oxyhydroxide ferrique redox-inactif. Lorsque la fonction de la ferritine est altérée ou que les ions fer ont des concentrations très élevées, il y a une augmentation des formes redox-actives du fer labile. Le fer labile peut participer à la formation des dérivés réactifs de l'oxygène, également appelés radicaux libres. Ces radicaux libres induisent le stress oxydatif et provoquent l'altération des neurones. L'Aβ serait capable

de se lier aux ions fer et d'accumuler l'ion Fer III dans des structures agrégées, provoquant leur réduction de Fer III à Fer II, induisant le stress oxydatif. L'Aβ pourrait par ailleurs directement entraîner la production de radicaux libres. Les concentrations en fer sont particulièrement élevées dans l'hippocampe et l'amygdale, régions où la neurodégénérescence est la plus importante dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. D'autres métaux comme l'aluminium, le zinc ou le cuivre s'accumuleraient également dans les régions concernées par la maladie d'Alzheimer. L'ion Aluminium III accentuerait la réduction du fer [19]. Le stress oxydatif se produit quand la quantité de radicaux libres présents est supérieure aux capacités des mécanismes de défense antioxydant du cerveau.

B. Epidémiologie

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer n'est pas évident, car d'autres types de démence présentant des signes cliniques communs existent. La maladie d'Alzheimer étant le type de démence le plus fréquent, comptabilisant 70% des cas, les données épidémiologiques présentées concernent principalement la démence et la maladie d'Alzheimer est le plus souvent présentée avec les syndromes apparentés.

1) Dans le Monde

a) Prévalence

La prévalence est définie par le nombre de personnes atteintes d'une maladie à un instant donné. Le taux de prévalence correspond à la proportion d'individus de la population qui a une maladie.
La démence affecte de nos jours entre 5% et 8% de la population de plus de 65 ans, entre 15% et 20% de la population de plus de 75 ans et entre 25% et 50% de la population de plus de 85 ans. La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence. Elle compte entre 70% et 75% des cas de démence.
Le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2012, intitulé : « Dementia, a public health priority » met en évidence qu'il y a approximativement 35,6 millions de personnes dans le Monde atteints de démence [20].
Les données de prévalence varient beaucoup en fonction des études. Cela peut être dû aux schémas des études, à la méthode d'échantillonnage de la population, aux différences de détection et de diagnostic, ainsi qu'aux différents systèmes de santé influençant la survie et donc la prévalence. La meilleure méthode est donc d'associer des données de plusieurs études dans le but de conduire une méta-analyse, permettant de déterminer des estimations plus précises puisque étudiant un plus grand nombre de sujets.

L'organisation appelée *Global Burden of Diseases* (GBD) comprend un réseau collaboratif international de chercheurs ayant pour objectif de quantifier l'effet comparatif de la dégradation de l'état de santé à cause des maladies et les facteurs de risque selon l'âge, le sexe

et la zone géographique en fonction du temps. L'*Institute for Health Metrics and Evaluation* est un centre de recherche indépendant identifiant les meilleures stratégies pour l'optimisation de la prise en charge des maladies les plus fréquentes au Monde. L'institut coordonne l'activité du GBD. Il s'agit de l'effort le plus important existant à l'heure actuelle pour mesurer les niveaux épidémiologiques et les tendances à travers le Monde. L'étude du GBD de 2010 dénommée « *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2010* » a rassemblé de nombreux experts et étudié près de 291 maladies et lésions, 67 facteurs de risque présents dans 21 régions et représentant 187 pays. L'une des maladies étudiées a été la démence.
Une méta-analyse a été conduite pour 11 des 21 régions du GBD, grâce à un nombre important d'études disponibles et de bonne qualité. Ces 11 régions sont : l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord (Canada et USA), l'Amérique Latine (associant les régions des Andes, les régions centrales, du Sud et des tropiques), l'Asie Pacifique avec les pays aux revenus élevés, l'Australasie (Australie, Nouvelle-Zélande, Nouvelle-Guinée et îles proches du Pacifique), l'Asie de l'Est, l'Asie du Sud-Est et l'Asie du Sud (se référer à l'annexe 1 page 108).
Le nombre de données était insuffisant pour d'autres régions, comme l'Europe de l'Est, l'Afrique sub-saharienne ou encore le Moyen-Orient. Les estimations présentées à l'annexe 2 page 109 sont donc provisoires et la mise en place d'études spécifiquement dans ces régions serait nécessaire afin d'homogénéiser le type d'analyse des données de prévalence de la démence dans le Monde à une méthode reconnue comme étant celle de meilleure qualité, la méta-analyse.

En 2010 l'Europe de L'Ouest a été la région comptant le plus de personnes atteintes de démence, (7,0 millions), suivie par l'Asie de l'Est (5,5 millions), l'Asie du Sud (4,5 millions) et l'Amérique du Nord (4,4 millions) (se référer à l'annexe 1 page 108). Les 9 pays ayant le plus grand nombre de personnes atteintes de démence en 2010 sont : la Chine (5,5 millions), les Etats-Unis d'Amérique (3,9 millions), l'Inde (3,7 millions), le Japon (2,5 millions), l'Allemagne (1,5 million), la Russie (1,2 million), la France (1,1 million), l'Italie (1,1 million) et le Brésil (1,0 million).

Les cas prévalents de la maladie d'Alzheimer sont principalement dus à la population vieillissante. L'augmentation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer est exponentielle avec l'âge, en particulier à partir de 70-80 ans.

Il est estimé que le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer pourrait doubler en 2030 (65,7 millions) et tripler en 2050 (115,4 millions). L'augmentation du nombre de personnes atteintes de démence dans le Monde est principalement due à l'augmentation de la prévalence de la démence dans les pays à moyens et bas revenus. En 2010 57,7% des personnes atteintes de démence vivaient dans des pays à moyens et bas revenus. Il est estimé que ce taux devrait passer à 63,4% en 2030 et 70,5% en 2050. Les facteurs principaux responsables de cette évolution sont la croissance démographique et une population vieillissante [20].

Les démences se déclenchant à un jeune âge, soit avant 65 ans, sont des cas rares, mais représentent tout de même 6 à 9% des personnes atteintes. Le faible nombre d'études conduites sur cette population pourrait laisser penser à une sous-estimation du nombre de cas concernés [20].

Le premier constat observé est que la prévalence augmente avec l'âge, quelque soit la région GBD (se référer à l'annexe 3 page 110). D'autre part, les femmes sont plus touchées que les hommes dans toutes les régions GBD (exemple en Europe de l'Ouest entre 80 et 84 ans, 10,6% des hommes sont atteints de démence *versus* 14,8% des femmes), sauf en Asie du Sud. Nous pouvons également mettre en évidence que la différence de prévalence entre les hommes et les femmes a tendance à augmenter avec l'âge (exemple en Amérique Latine : 1% chez les hommes et les femmes entre 60 et 64 ans *versus* 55% chez les hommes de 90 ans et plus et 79,5% chez les femmes de 90 ans et plus) [20].

La prévalence des pays les moins développés est très basse (se référer à l'annexe 2 page 109). Une raison pourrait être que les personnes de ces pays meurent principalement d'autres pathologies et n'ont pas la même espérance de vie que dans les pays développés. L'accès à des centres de soins est plus difficile. Le nombre de spécialistes pouvant établir des diagnostics est plus faible dans ces pays. Le manque d'information des personnes concernées, ainsi que la réticence à faire part d'une maladie à autrui pourraient également être des facteurs expliquant la sous-estimation très probable du nombre de personnes atteintes de démence dans ces pays.

b) Incidence

Le taux d'incidence est défini par le nombre de nouveaux cas d'une maladie observés pendant une période donnée, rapporté à la population dont sont issus les cas.
Les taux d'incidence des démences pour 1000 sont les suivants : 10,5 pour l'Amérique du Nord, 8,8 pour l'Europe de l'Ouest, 9,2 en Amérique Latine et 8,0 pour la Chine et pour les pays en voie de développement de l'Ouest pacifique [21].

L'incidence de la démence augmente avec l'âge, quelque soit la région, jusqu'à un maximum qui varie selon la région (se référer à l'annexe 4 page 111). L'incidence a ensuite tendance à diminuer à des âges plus élevés. Ainsi en Europe et dans les Amériques, l'incidence de la démence augmente avec l'âge jusqu'à atteindre un maximum pour les 80-84 ans (542 147 nouveaux cas de démence par an pour l'Europe et 253 972 pour les Amériques). L'incidence diminue ensuite de manière croissante pour les 85-89 ans et pour les 90 ans et plus. En Asie et en Afrique par contre, l'incidence augmente mais le plus grand nombre de nouveaux cas de démence par an concerne les 75-79 ans (715 492 nouveaux cas de démence par an en Asie et 109 225 en Afrique). Il apparaît également que l'incidence est supérieure pour les régions à hauts revenus que pour les régions à moyens et bas revenus (1 486 695 nouveaux cas de démence par an tous âges confondus en Europe de l'Ouest *versus* 36 465 cas de démence en Afrique sub-saharienne du Sud). Plusieurs raisons peuvent expliquer une incidence basse dans

les pays à moyens et bas revenus : une sous-notification des cas de démence (se référer aux explications précédentes), la différence de survie entre ces pays et les pays à hauts revenus ou encore la différence d'exposition aux facteurs de risques environnementaux. Au total dans le Monde il y aurait 7,7 millions de nouveaux cas de démence par an dont 3,6 millions de cas en Asie, 2,3 millions de cas en Europe, 1,2 million de cas dans les Amériques et 0,5 million de cas en Afrique [20].

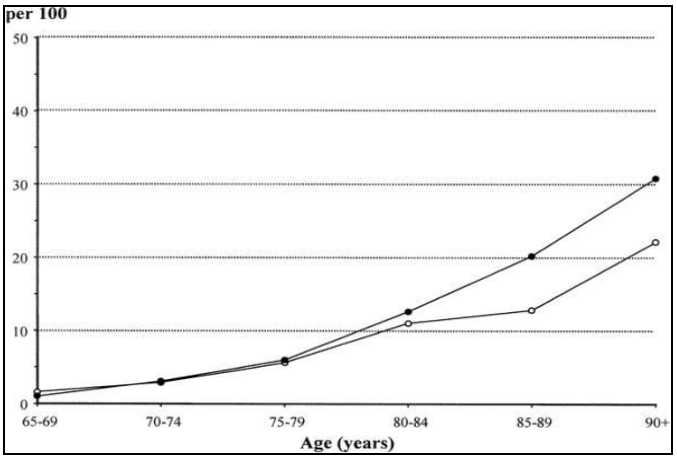
2) En Europe

Comme présenté précédemment il y avait en 2010 7,0 millions de personnes atteintes de démence en Europe. Ce nombre va tendre à augmenter dans le futur. Le vieillissement de la population appartenant à la génération du *baby-boom* va nécessiter une optimisation de la prise en charge des personnes atteintes de démence par les systèmes de santé. Cela va être un des enjeux de santé publique principal de l'Europe dans les années à venir.

a) Prévalence

Un réseau d'investigateurs travaillant sur des études européennes a été fondé en 1988 : le réseau *European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia*, également appelé EURODEM. La revue des études disponibles dans les années 1980 a mené à la conduite d'une étude collaborative permettant d'estimer la prévalence de la démence dans les pays de l'Union Européenne. Toutefois ces études se basaient sur un faible nombre de sujets.

Lobo et al., en 2000, ont effectué une mise à jour des estimations de la prévalence de la démence en Europe obtenues dans les années 1980s, en se basant sur des données provenant d'études conduites dans les années 1990. Onze études, provenant de 8 pays européens, sur la prévalence des cas de démence chez les personnes âgées de 65 ans et plus ont été combinées [22]. L'objectif était de déterminer la prévalence selon l'âge et le sexe. Ces 11 études représentaient un total de 2346 cas de démence des stades légers et sévères. La maladie d'Alzheimer représentait 53,7% des cas de démence recensés. La prévalence standardisée à l'âge était de 6,4% pour les démences toutes causes confondues et 4,4% pour la maladie d'Alzheimer. Tout comme au niveau mondial, la prévalence de la démence était plus importante chez les femmes que chez les hommes et augmentait avec l'âge. Ainsi la prévalence de la démence était de 0,8% dans le groupe des 65-69 ans *versus* 28,5% dans le groupe des 90 ans et plus. La prévalence de maladie d'Alzheimer quant à elle était de 0,6% dans le groupe des 65-69 ans *versus* 22,2% pour le groupe des 90 ans et plus.



Cercles blancs : hommes
Cercles noirs : femmes [22]

Figure 5 : prévalences cumulées de la démence en Europe par sexe selon l'âge

Nous pouvons tout d'abord constater que la prévalence de la démence en Europe est plus importante chez les femmes que chez les hommes (par exemple entre 80-84 ans, la prévalence s'élève à 12,6% pour les femmes *versus* 11% pour les hommes). D'autre part nous observons que la différence de prévalence de la maladie d'Alzheimer entre les hommes et les femmes croît avec l'âge (2,9% pour les hommes et 3,1% pour les femmes pour les 70-74 ans *versus* 22,1% pour les hommes et 30,8% pour les femmes pour les 90 ans et plus) (se référer à la figure 5 page 17) [22].

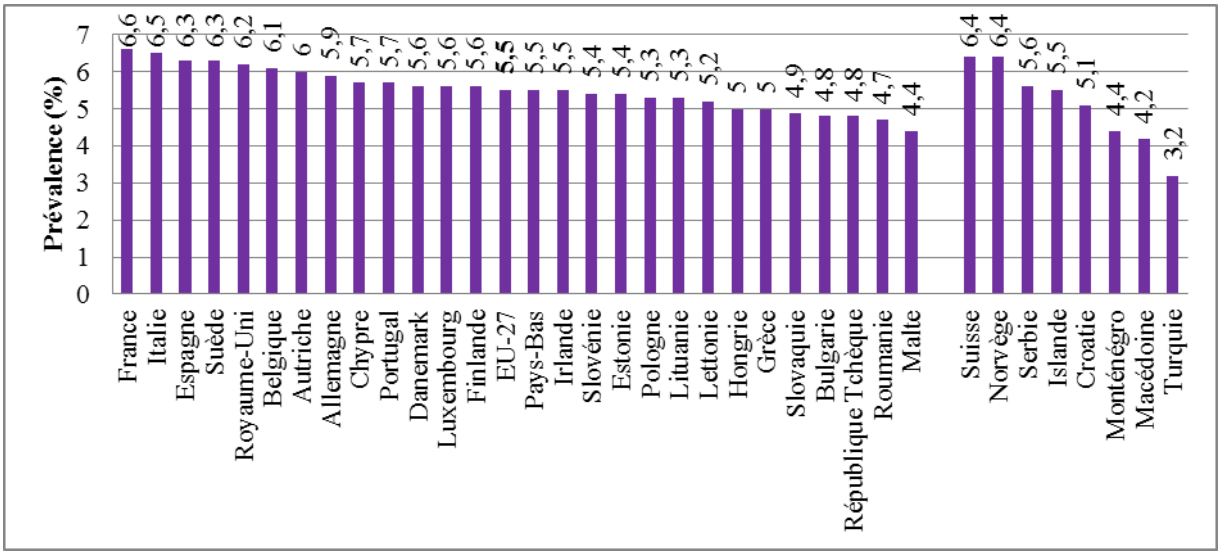
Tableau I : prévalences cumulées (%) de la maladie d'Alzheimer en 2000 par groupe d'âge en Europe

Sexe	Groupe d'âge					
	65-69 (%)	**70-74 (%)**	**75-79 (%)**	**80-84 (%)**	**85-89 (%)**	**90+ (%)**
Hommes	0,6	1,5	1,8	6,3	8,8	17,6
Femmes	0,7	2,3	4,3	8,4	14,2	23,6

Nous constatons que la tendance est la même pour la maladie d'Alzheimer (se référer au tableau I page 17).

Les travaux de l'organisation EURODEM comportent des données datant des années 1980s, mises à jour en 2000, mais aucune donnée sur l'Europe de l'Est. Un élargissement de la zone d'étude, similaire à l'élargissement de l'Europe, était donc nécessaire. Un groupe de travail a été créé en 2006, dénommé *European Collaboration on Dementia* (EuroCoDe). L'un des objectifs de cette organisation était de compiler les études épidémiologiques sur le sujet, de les analyser individuellement afin de fonder des taux de prévalence européens reconnus comme étant les *gold standard*. Une revue systématique des articles traitant de la prévalence de la démence a été effectuée dans ce cadre. Un total de 17 articles a été retenu pour l'analyse collaborative [23].

Au total il y aurait environ 7,7 millions de personnes atteintes de démence en Europe en 2006 (se référer à l'annexe 5 page 112). Les quatre pays ayant la prévalence de démence la plus élevée sont par ordre décroissant : l'Allemagne (1,4 million de cas de démence), l'Italie (1,0 million de cas de démence), la France (970 000 cas de démence) et le Royaume-Uni (931 000 cas de démence). La Suède est quant à elle le pays qui compte le pourcentage le plus élevé de cas de démence par rapport à sa population totale (1,8% de cas de démence dans la population totale) [23].



(OECD ilibrary [en ligne])

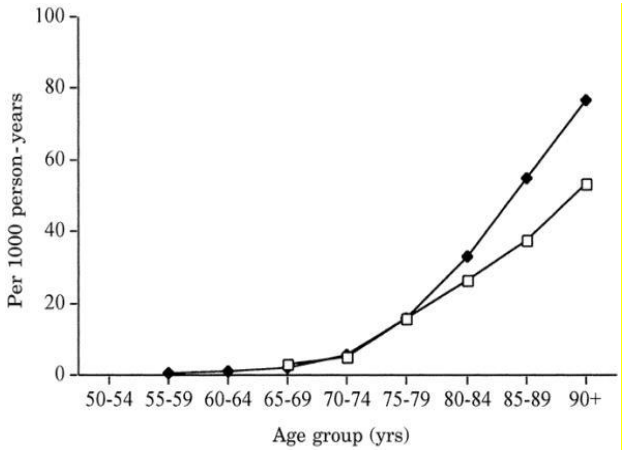
Figure 6 : prévalence de la démence dans les pays européens chez les patients âgés de 60 ans et plus en 2009

La prévalence de la démence dans les pays européens en 2009 chez les patients âgés de 60 ans et plus est présentée au niveau de la figure 6 page 18.

b) Incidence

Avec la même méthode que pour la prévalence, des études ont été combinées pour évaluer l'incidence de la démence ainsi que des sous-types de démence les plus fréquents, en fonction de l'âge et du sexe. Le nombre de nouveaux cas observés dépendant de la durée de suivi définie, il était nécessaire d'homogénéiser ces durées de suivi entre les différentes données issues des études. L'incidence est souvent mesurée par année. La durée du suivi pouvant varier selon les sujets, il était alors possible de déterminer le temps à risque pour chaque personne. La durée totale du suivi a alors été calculée en additionnant toutes les durées personnes-temps. Cela représente le nombre de personnes-années de suivi. Le taux d'incidence a alors été calculé en divisant le nombre de nouveaux cas par les personnes-années à risque. Ainsi le taux d'incidence est souvent représenté par le nombre de nouveaux cas pour 1000 personnes par année.

Six études ont été analysées, représentant les données d'incidence de sept pays : la Finlande, la Suède, le Danemark, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la France et l'Espagne. La cohorte a consisté en une visite de départ où les sujets n'étaient pas atteints de démence puis par une période de suivi. Les nouveaux cas de démences étaient enregistrés avec le moment auxquels ils surviennent. La même méthode de diagnostic des démences et de la maladie d'Alzheimer a été utilisée pour les différentes études [24].



Carrés blancs : pays du sud de l'Europe, soit la France et l'Espagne [24]
Carrés noirs : pays du Nord et de l'Ouest de l'Europe, soit la Finlande, la Suède, le Danemark, les Pays-Bas et le Royaume-Uni

Figure 7 : incidence de la démence pour 1000 personnes-années par région en Europe selon l'âge

Ces études comprenaient 835 cas de démence des stades léger à modéré et concernaient 42 996 personnes/année de suivi. Il a été montré que 60 à 70% des cas de démence observés étaient des sous-types Maladies d'Alzheimer. Comme montré précédemment l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge. Une différence est à noter entre les femmes et les hommes : à partir de 85 ans, l'incidence continue d'augmenter chez les femmes alors qu'elle stagne chez les hommes. L'incidence de la démence en général (se référer à la figure 7 page 19) et de la maladie d'Alzheimer plus particulièrement a été montrée comme étant supérieure dans les pays d'Europe du Nord et de l'Ouest comparé aux pays d'Europe du Sud chez les personnes les plus âgées [24].
Cet article montre également que la maladie d'Alzheimer est le type de démence à l'incidence la plus élevée, quelque soit l'âge [24]. Les résultats de l'incidence de la démence sont conflictuels selon les écrits : certains notent que l'incidence ne fait qu'augmenter avec l'âge tandis ce que d'autres mettent en évidence que l'incidence de la démence atteint un plateau à partir d'un certain âge. Les âges élevés sont sous-représentés, entraînant des estimations moins précises [24].

Ces résultats se basent sur des analyses d'études uniques dans chaque pays. Les études analysées avaient des schémas d'étude comparables. Les données ont ensuite été compilées. Il n'a pas été possible de présenter l'incidence pour de nombreux pays d'Europe, comme l'Allemagne comptant le plus de cas de démence en Europe, par manque d'études à ce sujet dans ces pays. Des différences ont été constatées entre les estimations des taux de prévalence et d'incidence dans les études publiées. Cela peut être dû aux différentes méthodologies utilisées.

3) En France

En France il n'existait pas de registre officiel permettant de quantifier le nombre de cas de démence et plus particulièrement de cas de maladies d'Alzheimer. Le « plan Alzheimer et maladie apparentées » 2008-2012 avait plusieurs axes de développement dont l'axe « connaître pour agir », au sein duquel l'objectif n°8 consistait à « organiser un suivi épidémiologique ». La mesure n°34 provenant de cet objectif avait pour enjeu la mise en place d'un suivi épidémiologique national. L'objectif était tout d'abord que chaque région dispose de données épidémiologiques, concernant les caractéristiques des patients et d'indicateurs de qualité de prise en charge. La mesure retenue pour y parvenir a été l'instauration de l'informatisation des consultations mémoire et des neurologues libéraux volontaires. Les principaux acteurs étaient la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS), devenue la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) pour le recueil des données sur l'activité des centres, la Direction Générale de la Santé (DGS) pour la définition des données à collecter informatiquement, la Fondation de coopération scientifique pour l'exploitation des données et l'assurance maladie pour le financement [25]. La Banque Nationale Alzheimer (BNA) a dans ce cadre été créée afin de garantir un suivi épidémiologique des patients. L'interface informatique Calliope, conçue par le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) du CHU de Nice et l'Université de Sophia-Antipolis et dont le Pr Robert est le chargé du projet, a été mise en place afin de collecter les données épidémiologiques des patients et par la suite les transférer à la BNA.

Par ailleurs l'étude PAQUID (Personnes Agées Aquitaine ou QUID des Personnes Agées) est une cohorte constituée en 1988 de 3777 sujets âgés de 65 ans et plus, répartis dans les régions de la Gironde et de la Dordogne [26]. L'objectif principal de cette étude était de renseigner le vieillissement cognitif et fonctionnel de la population générale. Le but était d'estimer la prévalence et l'incidence des cas de démence et en particulier de la maladie d'Alzheimer. Des visites régulières permettaient de détecter les cas de démences et de maladies d'Alzheimer apparaissant dans l'échantillon. Le nombre obtenu a ensuite été extrapolé à la France. Il s'agit de la première étude pouvant apporter des données de prévalence et d'incidence au niveau national. La durée de suivi des sujets est importante, certains suivis ayant démarré depuis plus de 24 ans. Cette étude comporte des limites, comme le choix des régions qui est limité au nombre de deux et qui n'est pas représentatif des régions du territoire français. De plus cette étude date de 1988 mais aucune étude plus récente n'a depuis été publiée sur ce sujet.

a) Prévalence

Il y aurait, selon les estimations, au moins 850 000 cas de démence en France dans la population des plus de 65 ans en 2004 dont 70% seraient des cas de maladie d'Alzheimer [26]. Cela représente 1,2% de la population totale. Ce chiffre est très certainement sous-estimé ; certaines raisons pourraient être : la prise en compte uniquement des cas

diagnostiqués, notamment les cas modérés à sévères et pris en charge par le système de soins, ainsi que la plus grande tolérance dans nos sociétés vis-à-vis des diminutions cognitives chez les personnes âgées.
L'estimation de la prévalence des démences chez les personnes âgées de moins de 65 ans est moins précise, ces cas étant plus rares et le nombre d'études à ce sujet nettement inférieures. Le consortium EURODEM a estimé qu'en 2004 il y avait 32 000 personnes de moins de 65 ans en France atteintes de démence [27].

Les estimations de prévalence des démences en France sont différentes entre les études EuroCoDe et PAQUID. Comme précisé précédemment cela peut notamment être dû à des différences dans les méthodologies utilisées, la population étudiée, la période où l'étude est réalisée ou la durée du suivi.

Le vieillissement de la population pourrait entraîner une augmentation du nombre de cas de démences jusqu'à 1,3 million en 2020 [27].
Les données de prévalence disponibles en 2003 ne concernent que les personnes âgées de plus de 75 ans [27].

Tableau II : prévalence (%) de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe en France, suivi à 10 ans selon l'étude PAQUID

Age (ans)	Hommes	Femmes
75-79	7,7	5,7
80-84	12,5	16,6
≥ 85	23,9	38,4

[27]

La prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés augmente avec l'âge, avec un doublement presque tous les cinq ans (se référer au tableau II page 21).
De même elle est presque trois fois supérieure pour les femmes que pour les hommes, surtout chez les plus de 85 ans [27]. Cela peut être dû au fait que l'incidence et la survie suite au diagnostic de la maladie soit plus importante chez les femmes par rapport aux hommes.

Tableau III : nombre de personnes atteintes de démence en France métropolitaine en 2004

Age	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 et +	31 841	200 452	232 293
Total 65 et +	**238 207**	**618 455**	**856 662**
Total 75 et +	**209 347**	**557 078**	**766 425**

[27]

Le tableau III page 21 montre que le nombre de cas de démence en France métropolitaine en 2004 augmente avec l'âge jusqu'à un maximum pour les 80-84 ans. Le nombre de cas de démence diminue ensuite à mesure que l'âge augmente.

b) Incidence

Le nombre estimé de nouveaux cas de démence en France par an serait de 225 000. L'enjeu est donc d'estimer de manière précise les nombre de cas de démence et en particulier de maladies d'Alzheimer en France, afin de pouvoir prévoir une prise en charge optimale adaptée au nombre de sujets concernés et de développer des actions de prévention et de traitement efficaces [26].

Tableau IV : nouveaux cas annuels de démence en France métropolitaine en 2004

Age	Hommes	Femmes	Total
65-69	2 411	3 597	6 008
70-74	9 543	7 389	16 932
75-79	17 311	22 250	39 561
80-84	21 483	41 562	63 045
85-89	10 893	32 125	43 018
90-99	10 284	46415	56 699
Total	**71 925**	**153 338**	**225 263**

[27]

Le tableau IV page 22 présente le nombre de nouveaux cas de démence en 2004 en France métropolitaine. Nous constatons que l'incidence augmente avec l'âge jusqu'à un maximum pour les 80-84 ans, puis diminue, à mesure que l'âge augmente.

La plupart des cas de maladie d'Alzheimer aux stades modérés et sévères sont diagnostiqués. Les cas de maladie d'Alzheimer aux stades légers sont moins fréquemment diagnostiqués, de part le fait que les médecins peuvent détecter plus difficilement ces types de démence. Un manque d'évidence de symptômes et de formation au diagnostic plus précoce de la maladie peuvent être des raisons. Le référencement de patients vers des spécialistes n'est donc pas optimal. Une autre raison possible est le fait que le patient et sa famille distinguent difficilement les signes et symptômes de la maladie d'Alzheimer des signes du vieillissement normal, comme les troubles cognitifs. Les traitements actuels n'étant pas complètement satisfaisants, certaines familles ne voient pas l'intérêt majeur qu'aurait le membre de leur famille à se faire diagnostiquer. La durée nécessaire pour poser un diagnostic ayant diminuée ces dernières années, la mise à disposition de nouveaux outils de diagnostic plus performants, ainsi que le fait que la prise en charge des patients à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer pourrait permettre de retarder la progression de la maladie, sont des facteurs pouvant améliorer le taux de diagnostic de la maladie dans les années à venir.

C. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

1) Facteurs de risque

a) Facteurs de risque génétiques

a. Antécédents familiaux

Mohs et al. ont étudié le risque de déclarer une maladie d'Alzheimer pour les membres de la famille au 1er degré de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Pour cela deux groupes ont été constitués : un groupe dont les parents ont la maladie d'Alzheimer et un groupe de personnes contrôle [28]. Cinquante patients atteints de maladie d'Alzheimer à l'inclusion, dont les membres de la famille appartenaient au premier groupe, étaient répartis de la façon suivante : 39 hommes et 11 femmes. L'âge moyen des patients était de 68,8 ans. L'échantillon contrôle étudiait comprenant 45 personnes, 19 hommes et 26 femmes. L'âge moyen des membres de la famille était de 65,9 ans. Il n'y avait pas, chez les personnes contrôle, d'évidence ni de démence ni de toute autre maladie neurologique ou psychiatrique. Il y avait 2 ou plus de répondeurs membres de la famille disponibles pour 34 des patients atteints de maladie d'Alzheimer (68%) et 25 pour le groupe contrôle (56%). L'incidence cumulée de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge des membres de la famille a été calculée en utilisant la méthode de la table de survie de Kaplan-Meier. Le risque cumulé de morbidité s'est élevé à 45,9% (±*Standard Error* (SE) 9,8%) parmi les membres de la famille des patients atteints de maladie d'Alzheimer à l'âge de 86 ans, âge correspondant au cas incident survenu à l'âge le plus avancé. Le risque de morbidité pour le groupe contrôle s'élève quant à lui à 12,1% (±SE 7,5%) à l'âge de 85 ans. L'incidence familiale de la maladie d'Alzheimer augmente donc significativement dans les décennies des 80 et 90 ans. En conclusion il a ainsi été montré par cette étude que les personnes ayant des antécédents de maladie d'Alzheimer dans leur famille avaient une probabilité 2 à 4 fois supérieure de développer une maladie d'Alzheimer par rapport à des personnes sans antécédent de maladie d'Alzheimer dans leur famille. Les enfants dont l'un des parents est atteint de la maladie ont un risque de 50% à 90 ans. Cet article conforte l'idée de certains chercheurs qui proposent qu'il existerait un gène autosomique dominant qui s'exprime aux âges les plus avancés et qui prédisposerait à la maladie d'Alzheimer. Cependant, si ce gène est dominant, on pourrait se demander pourquoi l'incidence cumulée de risque de déclencher une maladie d'Alzheimer ne s'élève qu'à 50%.

Robyn et al. ont étudié en 2010-2011 la relation entre les biomarqueurs du LCR, la captation du marqueur *Pittsburg Compound B* (PiB) sur un scanner type TEP et l'antécédent de démence, ainsi que l'effet du sexe du ou des parent(s) [29]. Les données utilisées pour cette étude ont été obtenues à partir de la base de données ADNI. Cette initiative avait pour objectif de déterminer si l'association de l'IRM, du TEP, de marqueurs biologiques, cliniques et neuropsychologiques pouvait permettre de mesurer la progression du stade pré-démentiel et la maladie d'Alzheimer au stade précoce. Cette base de données comprenait des données sur les biomarqueurs du LCR et PiB de patients sans que leur antécédent familial de la maladie ne soit mis en comparaison. Les patients inclus possédant des données sur leurs antécédents

familiaux de maladie d'Alzheimer ont été nommés FH+ ; ceux sans donnée d'antécédent de la maladie ont été nommés FH-. L'antécédent de la maladie paternel sans antécédent maternel a été nommé FHp et l'antécédent de la maladie maternel sans antécédent paternel FHm. Des antécédents maternel et paternel existants ont été nommés FH*both*. Huit-cent vingt et une personnes ont participé à l'étude, celles-ci étaient réparties comme suit : 235 FHm, 76 FHp, 31 FH*both* et 465 FH-. Quatorze personnes n'ont pas pu être inclues par manque d'informations. La charge amyloïde cérébrale, mesurée par la captation du marqueur PiB sur le scanner TEP, était significativement plus élevée pour le groupe FH+ que pour le groupe FH- ($p=0,009$). De même la captation du marqueur PiB était nettement supérieure dans le groupe FHm que dans le groupe contrôle FH- ($p<0,05$). Les taux d'Aβ dans le LCR étaient significativement inférieurs ($p=0,006$) et les rapports Tau/Aβ supérieurs ($p=0,05$) dans le groupe FH+ par rapport au groupe FH-. Les analyses post-hoc ont montré que les taux d'Aβ dans le LCR étaient inférieurs et les rapports Tau/Aβ supérieurs dans le groupe FHm par rapport au groupe FH-. Pour conclure un antécédent de maladie d'Alzheimer augmente le risque de développer une maladie d'Alzheimer à déclenchement tardif. Ceci a été mis en évidence par l'observation d'une charge amyloïde augmentée, déterminée par la captation du PiB sur un scanner de type TEP, pour les groupes ayant un antécédent familial de démence par rapport au groupe contrôle sans antécédent familial de démence. Il a également été montré que le risque était supérieur lorsque l'antécédent de maladie d'Alzheimer à déclenchement tardif provenait du côté maternel et était moindre s'il provenait du côté paternel. Un facteur héréditaire maternel pourrait favoriser le risque de développer une maladie d'Alzheimer.

b. L'apolipoprotéine E4 : ApoE4

L'ApoE appartient à la classe des apolipoprotéines. Elle est notamment produite au niveau des astrocytes et est responsable dans le système nerveux central du transport du cholestérol vers les neurones par l'intermédiaire des récepeteurs ApoE. Le gène ApoE est présent sur le chromosome 19 et existe sous plusieurs formes dont les principales sont l'ApoE2, l'ApoE3 et l'ApoE4. Certaines constituent des facteurs de risque prédisposant à la maladie d'Alzheimer sporadique se déclenchant tardivement, d'autres, nous le verrons dans la suite de cet écrit, sont des facteurs protecteurs de la MA.
Ainsi le variant ApoE4 pourrait augmenter l'accumulation des plaques Aβ [30].

Il a également été étudié l'influence des allèles ApoE sur l'élimination périphérique de l'$A\beta_{1-42}$ du plasma [31]. Pour cela de l'$A\beta_{1-42}$ a été injectée à des souris *knock-in* homozygotes pour les variants humains ApoE2, ApoE3, ApoE4 et *knock-out*. Le processus *knock-in* implique l'insertion ciblée d'un gène. Les souris *knock-out* ont leurs gènes ApoE inactivés. Un prélèvement de sang a été effectué à des points réguliers dans le temps (2,5, 5, 10, 15, 30 et 60 minutes). Il a été montré que les souris à statut ApoE4 avaient un taux d'$A\beta_{1-42}$ dans le plasma 3 fois supérieur aux souris à statuts ApoE2 et ApoE3 au point de prélèvement 2,5 minutes. D'autre part l'injection de protéines ApoE2 et ApoE3 chez des souris *knock-out* a mis en évidence une élimination rapide de l'$A\beta_{1-42}$ sur la période de 60 minutes. L'élimination périphérique de l'$A\beta_{1-42}$ a été diminuée lorsque les souris *knock-out* ont reçu la forme

lipidique ApoE4. La fixation de l'Aβ est augmentée avec les statuts ApoE2 et ApoE3, ce qui faciliterait l'élimination de l'Aβ. L'affinité du statut ApoE4 pour l'Aβ est nettement moins importante.

c. Les gènes présenillines : PS-1 et PS-2

Le gène PS-1 est présent sur le chromosome 14 et le gène PS-2 est sur le chromosome 1. Des mutations non-sens sur ces protéines transmembranaires peuvent provoquer l'augmentation de la production de l'$A\beta_{1\text{-}42}$. Le développement de la maladie d'Alzheimer pour les familles porteuses de mutations PS-1 a été observé précocement, entre 28 ans et 60 ans. Les mutations sur le gène PS-2 entraînent un développement de la maladie d'Alzheimer à des âges plus avancés et plus variables par rapport aux mutations sur le gène PS-1 [32].

d. La Protéine Précurseur de l'Amyloïde : l'APP

De la même manière il existe des mutations de l'APP non-sens au niveau des sites de clivage de la β-sécrétase, de l'α-sécrétase mais surtout de la γ-sécrétase. Toutes les mutations qui affectent la γ-sécrétase entraînent une surproduction d'$A\beta_{1\text{-}42}$. Des mutations de l'APP ont été mises en évidence chez des familles ayant des maladies d'Alzheimer autosomiques dominantes à développement précoce. Néanmoins ces mutations restent rares [32].

e. Autres

Des taux élevés de la protéine clustérine sont également liés à un risque augmenté de déclencher une maladie d'Alzheimer ou d'accélérer sa progression ou sa sévérité. La protéine clustérine pourrait se lier à l'Aβ, accélérer son élimination et sa recapture dans le cerveau [33].
D'autres gènes pourraient être associés à un risque augmenté de développer une maladie d'Alzheimer : TOMM40, TREM2, CLU, PICALM, CD2AP, MS4A4/MS4A6E, EPHA1, BIN1, CR1, CD33 ou encore ABCA7.

b) Facteurs de risque non génétiques

a. L'âge

L'âge est le principal facteur de risque de développer une maladie d'Alzheimer.

Plusieurs raisons peuvent expliquer le fait que les cerveaux des jeunes personnes soient *a priori* protégés de la maladie d'Alzheimer. Tout d'abord le métabolisme énergétique serait plus efficace aux âges jeunes. Enfin les mécanismes d'élimination des protéines anormales et

de réparation cellulaire sont plus efficaces. Ces mécanismes protecteurs étant de moins en moins efficaces, à mesure que l'âge augmente, ceux-ci peuvent contribuer au développement de la maladie d'Alzheimer [34].

D'autre part la prévalence de l'obésité, de l'athérosclérose et du diabète augmente avec l'âge et peuvent favoriser l'apparition de la maladie d'Alzheimer par des mécanismes vasculaires et métaboliques [34].

Enfin l'activité inflammatoire des cellules immunitaires, telles que celle des macrophages, des cellules microgliales ou encore des astrocytes augmente avec l'âge [34].

b. La capacité cognitive

Une étude a été conduite par Rentz et al. afin d'évaluer l'association des dépôts d'amyloïde avec les capacités neuropsychologiques [35]. Les dépôts d'amyloïde étaient mesurés par la rétention du radioligand PiB dans le cerveau. Il a été conclu que la rétention du PiB au sein du précuneus était inversement proportionnelle à la capacité neuropsychologique. La capacité neuropsychologique comprend les éléments suivants : la fonction de mémoire, la mémoire de travail, le langage, la perception spatio-temporelle ainsi que le traitement de la sémantique.

La capacité de réserve du cerveau est définie par le nombre de neurones présents ainsi que l'arborisation correspondante de synapses et de dendrites. Cette capacité peut être influencée par le mode de vie. La réserve cognitive influence cependant la relation entre le dépôt d'amyloïde et les capacités neuropsychologiques. En effet plus la capacité de réserve est importante et moins l'augmentation des dépôts d'amyloïde est associée à une diminution des performances neuropsychologiques. Il a été montré qu'une faible capacité de réserve du cerveau serait associée à des changements pathologiques de la maladie [36].

D'autre part, moins le niveau d'éducation, la capacité linguistique et l'intelligence sont élevées, plus le risque de développer une maladie d'Alzheimer est important.

c. Les traumatismes crâniens

Les blessures à la tête sont également un facteur de risque de développer une maladie d'Alzheimer. Un traumatisme crânien provoque l'accumulation et le dépôt d'Aβ et l'observation d'une protéine Tau pathologique. Il a été montré que les traumatismes crâniens chez l'animal et chez l'Homme provoquent une surproduction de l'APP ainsi que l'augmentation du taux d'$A\beta_{1-42}$ dans le LCR [37].

d. L'hypercholestérolémie

Des taux élevés de cholestérol favorisent le risque de développer une maladie d'Alzheimer. Il a été montré que les patients atteints de maladie d'Alzheimer avaient des taux augmentés de cholestérol total et de cholestérol de basse densité ou *Low-Density Cholesterol* (LDL). Ce dernier est souvent appelé le « mauvais cholestérol ». Le taux de cholestérol de haute densité ou *High-Density Cholesterol* (HDL), communément appelé le « bon cholestérol », se voit réduit chez ces mêmes patients [38].
Le risque est encore plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle ApoE4.
Il est possible que le cholestérol augmente l'activité de l'APP et favorise notamment l'activité enzymatique de la γ-sécrétase.

e. L'hypertension artérielle et l'inflammation

Les lésions cérébro-vasculaires sont présentes chez la plupart des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il a été montré que les maladies cérébro-vasculaires pourraient augmenter le déclin cognitif, la morbidité et la mortalité de la maladie d'Alzheimer.

Une tension artérielle élevée serait liée à l'athérosclérose cérébrale, ce qui pourrait entraîner l'apparition d'infarctus lacunaires cérébraux. L'hypertension provoque également des changements dans la formation et la structure des cellules des muscles lisses vasculaires, créés pour protéger le système vasculaire en aval des tensions élevées. L'hypertension favoriserait l'apparition d'athérosclérose ainsi que la diminution de l'intégrité des vaisseaux, éléments retrouvés chez de nombreux patients atteints de la maladie d'Alzheimer. L'hypertension et l'inflammation agiraient en synergie comme facteurs de risque de développement de la maladie d'Alzheimer [39].

Yarchoan et al. ont mené une étude afin de déterminer les relations entre les maladies cérébro-vasculaires et la maladie d'Alzheimer chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, chez des sujets sains et chez des sujets atteints d'autres maladies dégénératives autres que la maladie d'Alzheimer. L'étude a montré que 77% des patients atteints de MA avaient des lésions athérogéniques au niveau du cercle de Willis, *versus* 47% chez les sujets sains et allant de 43% à 67% chez les sujets ayant d'autres maladies neurodégénératives [40].
D'autre part il a été montré que les maladies cérébro-vasculaires pourraient promouvoir l'agrégation de la protéine Tau de manière anormale, en plus de son lien avec l'amyloïde Aβ, facteurs clés de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Plus le nombre de sténoses augmentait chez des patients et plus des dépôts de plaques Aβ et de protéines Tau ont été observés [39].
De plus la sévérité de l'athérosclérose était plus importante au niveau du cercle de Willis chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en comparaison aux sujets contrôles sains ou n'ayant pas de démence, confirmant ainsi l'influence de l'athérosclérose dans le développement de la maladie d'Alzheimer [39].

Huang et al. ont mis en évidence des dépôts de plaques amyloïdes plus importants dans l'hémisphère cérébral ipsilatéral chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant une sténose artérielle carotidienne, comparé à un groupe contrôle de personnes âgées, en utilisant le marqueur AV-45 à l'imagerie TEP. Les auteurs concluent qu'un approvisionnement en sang perturbé dans le cerveau, appelé hypoperfusion, participerait à l'augmentation de la formation de plaques amyloïdes [39].

Provenzano et al. ont quant à eux étudié l'influence des maladies cardiovasculaires sur la formation de l'Aβ chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, chez des patients au stade prodromal de la maladie et chez des sujets contrôle en utilisant l'imagerie TEP et le marqueur PiB. Les maladies cardiovasculaires étaient visualisées à l'imagerie par des hyper-intensités de la matière blanche. Il a été montré que les patients ayant des dépôts d'Aβ visualisés à l'imagerie et qui avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer avaient un volume de matière blanche hyper-intense significativement plus important que les patients non atteints de la maladie d'Alzheimer. En conclusion il existe une association importante entre les hyper-intensités de la matière blanche augmentées et une captation du glucose réduite chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les maladies cardiovasculaires entraîneraient donc une diminution de l'activité synaptique. Elles contribueraient ainsi au développement des démences par la perturbation du flux sanguin cérébral [39].

Il reste tout de même à déterminer si l'hypertension est un facteur de risque spécifique de la maladie d'Alzheimer ou des maladies neurodégénératives plus généralement.

D'autre part il a été mis en évidence que l'activité immunitaire centrale et périphérique était plus importante chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer en comparaison aux sujets sains de même âge.
L'augmentation de l'inflammation périphérique est liée au déclin cognitif, à la dépression, à la démence et à une diminution de la formation des neurones.

Maes et al. ont montré que les taux d'InterLeukine-6 (IL-6) ainsi que la formation de TNF-α dans les cellules immunitaires stimulées étaient supérieurs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer *versus* les sujets sains de même âge.
Les taux de microglies activées, notamment par l'Aβ, sont plus élevés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, signe d'une activité immunitaire neurale augmentée. Les microglies libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 ou le TNF-α ainsi que des protéines du complément. Les protéines le long de la cascade du complément C1-C9 sont présentes au niveau des plaques amyloïdes et des DNF, mettant en exergue le système immunitaire tentant de lutter contre les éléments pathogènes liés à la maladie d'Alzheimer. Des cellules microgliales dystrophiques ont été mises en évidence dans des cerveaux âgés. Ces cellules dystrophiques, à travers le cortex, sont liées aux dépôts de DNF, proposant la dégénérescence microgliale comme facteur de risque du développement de la maladie d'Alzheimer par la formation de DNF [39].

f. Le tabagisme

Une étude prospective de 2 ans a été réalisée grâce à 2820 personnes âgées de 60 ans et plus. Le risque ajusté de développer la maladie d'Alzheimer est plus important chez les fumeurs modérés (Risque Relatif (RR) = 2,56 ; Intervalle de Confiance (IC) 95% = 1,65-5,52) et l'est d'autant plus chez les fumeurs lourds (RR = 3,03 ; IC 95% = 1,25-4,02). Le statut de fumeur ainsi que l'intensité du tabagisme seraient donc des facteurs influençant le risque de développer la maladie. Le tabagisme agirait comme facteur de risque au niveau du mécanisme de l'APP, par la diminution de l'élimination de l'Aβ par les microglies ou encore par une réponse pro-inflammatoire des cellules de la microglie augmentée [41].

g. L'obésité

Une population de 1449 personnes ayant participé à l'étude « *Cardiovascular risk factors, Aging and Incidence of DEmentia* » (CAIDE) a été réexaminée en 1998 afin de déterminer la relation entre l'indice de masse corporelle à la moitié de la vie et le développement de la maladie d'Alzheimer. Au sein de cette cohorte, 48 personnes ont été diagnostiquées avec une maladie d'Alzheimer, selon les critères *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke - the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Seize pourcent de la population avaient un indice de masse corporelle > 30kg/m^2 à la moitié de la vie. Malgré un ajustement effectué pour les données sociodémographiques, c'est-à-dire sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la période de suivi, l'obésité, déterminée par un indice de masse corporelle > 30kg/m^2, est un facteur de risque de développement de la maladie d'Alzheimer à la moitié de la vie en comparaison à des personnes de poids normal (Odds Ratio (OR) = 1,88 ; IC 95% [0,83 ; 4,24]). L'ajustement des données pour la tension à la moitié de la vie, le tabagisme et le taux de cholestérol total met en évidence une association légèrement atténuée entre l'obésité et le développement de la maladie d'Alzheimer (OR = 1,76 ; IC 95% [0,74 ; 4,15]). Un autre ajustement a également été effectué sur le statut ApoE4 et sur les pathologies vasculaires, comme les infarctus du myocarde, les accidents cérébro-vasculaires et les diabètes de type 2 (OR = 1,76 ; IC 95% [0,67 ; 4,61]). D'autre part il existe un lien avec d'autres facteurs de risque vasculaires, comme le tabagisme, le taux de cholestérol total et une tension systolique élevée. Ainsi lorsque tous ces critères, avec l'obésité, sont associés, le risque de développer une démence et une maladie d'Alzheimer plus particulièrement augmente nettement et il y a un effet additif de ces différents facteurs (OR = 6,21 ; IC 95% [1,94 ; 19,92]) en comparaison à des personnes n'ayant aucun de ces facteurs [42].

h. Le diabète

Les diabètes de type 1 et 2 provoquent des perturbations de différentes fonctions au sein du cerveau dont la mémoire, l'efficacité psychomotrice ainsi que la fonction exécutive. Des anomalies structurales, comme l'atrophie de l'hippocampe ont également été observées chez

les patients diabétiques. Les patients atteints de diabète de type 2 ont un risque augmenté de développer une maladie d'Alzheimer. Ainsi il y aurait chez ces patients une désensibilisation des récepteurs de l'insuline dans le cerveau. L'insuline agissant en tant que facteur de croissance dans le cerveau, serait neuroprotectrice et faciliterait la régénération ainsi que la prolifération des cellules souches [43].

Une méta-analyse a été réalisée afin d'étudier l'implication du diabète de type 2 comme facteur de risque de développer une maladie d'Alzheimer et son interaction avec d'autres facteurs de risque comme le tabagisme, le profil génétique ApoE4 ainsi que l'hypertension. La revue systématique des bases de données disponibles a permis de maintenir pour l'analyse 15 études épidémiologiques. Sur les 15 études, 14 ont mis en évidence des interactions positives entre les facteurs de risque cités ci-dessus, dont 9 étaient statistiquement significatives. Le RR ajusté combiné s'élevait à 1,57 (IC [1,41 ; 1,5]). Le tabac, quand associé à un diabète de type 2 met en évidence un odds ratio de 14, tandis ce que l'association de l'hypertension et du diabète de type 2 met en exergue un odds ratio de 3. Cinq études se sont intéressées à l'association du diabète de type 2 au profil génétique ApoE4. Quatre de ces 5 études ont mis en évidence une association positive, dont 3 significativement, avec des odds ratios allant de 2,4 à 4,99. Le RR ajusté combiné s'élevait à 2,91 (IC [1,51 ; 5,61]) [44].

i. Le niveau d'éducation

La revue systématique de 23 études a permis de mettre en évidence le fait que l'analphabétisme ainsi qu'un niveau d'éducation bas sont associés à un risque augmenté de développer une maladie d'Alzheimer [45].

j. Autres

La race et l'ethnicité peuvent influencer le risque de développer une maladie d'Alzheimer. La prévalence est plus élevée pour les Afro-américains par rapport aux Hispaniques aux âges 65-74 ans (9,1% *versus* 7,5%,), alors qu'elle est plus importante pour les Hispaniques par rapport aux Afro-américains aux âges 75-84 ans et 85 ans et plus (27,9% *versus* 19,9% et 62,9% *versus* 58,6%, respectivement). La prévalence chez les blancs non Hispaniques est nettement inférieure quelque soit l'âge : 2,9% entre 65 et 74 ans, 10,9% entre 75 et 84 ans et 30,2% pour les 85 ans et plus [46].

D'autre part l'incidence de la maladie d'Alzheimer était moins importante chez les Nigérians que chez les Afro-américains habitants en ville (1,15% ; 95% IC [0,96% ; 1,35%] par rapport à 2,52% ; 95% IC [1,40% ; 3,64%], respectivement) [47].

La dépression [48] ainsi que le syndrome de Down [49] constituent également des facteurs de risque de développer une maladie d'Alzheimer.

En conclusion de ce chapitre au sujet des facteurs de risque non génétiques de développer la maladie d'Alzheimer, il subsiste cependant un doute sur le fait qu'éviter ou limiter ces facteurs de risque non génétiques pourrait diminuer significativement le risque de développer une maladie d'Alzheimer. La question se pose en particulier chez les personnes possédant des facteurs de risque génétiques pour la maladie d'Alzheimer. Enfin de nouvelles études seraient nécessaires afin de déterminer si ces facteurs sont réellement des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, agissant sur la physiopathologie de la maladie comme la formation des plaques amyloïdes ou des DNF ou s'ils provoquent une pathologie cérébro-vasculaire qui s'ajoute en plus de la maladie cliniquement silencieuse, entraînant alors le dépassement du seuil de démence.

2) Facteurs protecteurs

a) Entretien des capacités intellectuelles

La plasticité cérébrale est un élément clé permettant notamment aux neurones de réarranger leurs connections, suite à l'apprentissage. Cela permet de développer des réparations et des compensations. L'environnement a un rôle déterminant dans les changements de la plasticité cérébrale. Ainsi la stimulation mentale permet une augmentation de la synthèse des synapses chez l'adulte. Le développement des facultés intellectuelles pourrait augmenter la capacité de réserve du cerveau et permettre notamment de retarder l'apparition des signes cliniques de la maladie d'Alzheimer à des âges élevés [45].

b) Pratique de l'exercice physique

Une activité physique intensive correspond à la pratique d'un sport au moins 3 fois par semaine avec une intensité plus importante que la marche. La pratique de sport modérément correspond à une pratique au moins 3 fois par semaine avec une intensité correspondant à la marche. Toutes les autres associations de fréquence et d'intensité correspondent à un niveau d'activité physique faible. Ainsi les patients atteints de maladie d'Alzheimer et ayant une pratique sportive faible ont un odds ratio de 0,67 (95% IC [0,39 ; 1,14]), *versus* ceux ayant une activité physique modérée (OR 0,67 ; 95% IC [0,46 ; 0,98]), *versus* ceux ayant une pratique sportive intensive (OR 0,50 ; 95% IC [0,28 ; 0,90]) [50].
La pratique d'un exercice physique serait protectrice vis-à-vis du développement de la maladie d'Alzheimer par l'amélioration des composants non-neuronaux du cerveau, comme par exemple la structure vasculaire [45].
La pratique physique régulière augmenterait les facteurs de croissance dans les centres de mémoire du cerveau.

c) *Complexité au travail*

Quatre études se sont intéressées aux relations entre la complexité du travail et le risque de développer une démence, trois études cas-témoins et une étude de cohorte. Les critères étudiés étaient le niveau de défi élevé au travail, le niveau de contrôle élevé, les demandes sociales importantes, les demandes mentales et physiques importantes ainsi que la complexité des conditions professionnelles, tant avec les données qu'avec les collègues. Toutes ces études ont montré qu'une complexité au travail présente ou passée élevée était liée à un risque diminué de développer une démence [45].

d) *Richesse des relations et activités sociales*

Une cohorte de 1203 personnes non atteintes de démence vivant en communauté dans le quartier Kungsholmen de Stockholm en Suède a été suivie pendant 3 ans et des données sur le réseau social ont été collectées. Cette étude a tenté de déterminer le risque de développer une démence en fonction du réseau social, correspondant au statut marital, le mode de vie, la parenté et l'amitié. Il a ainsi été montré que plus le réseau social était riche et moins le risque de développer une démence était élevé [45].

e) *Régime alimentaire*

Tout d'abord comme il a été évoqué précédemment, la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer implique une exacerbation du stress oxydatif et une production excessive de radicaux libres. Un régime alimentaire restrictif en apport énergétique serait une 1ère méthode protective. Les études ont été conduites chez des animaux mais le résultat doit désormais être confirmé chez l'humain [51].

De plus les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des taux de vitamine diminués dans le sérum, en particulier pour la vitamine B12, les folates et la vitamine B6. Ces déficits entraînent une augmentation de la concentration de l'homocystéine plasmatique, associée à un risque augmenté de développer des pathologies cérébrales, cardiaques et vasculaires. Un régime alimentaire supplémenté en vitamines B12, folates et vitamine B6 pourrait donc prévenir l'augmentation de la concentration d'homocystéine plasmatique et à plus forte raison protéger vis-à-vis du développement de la maladie d'Alzheimer. De même un régime enrichi en vitamines A, E, C, en β-carotène ainsi qu'en zinc aurait un effet protecteur sur la performance cognitive. Un régime réduit en acides gras saturés ainsi qu'en cholestérol mais riche en glucides, fibres et fer protègerait également. Enfin une étude prospective a été menée par Orgogozzo et al. afin de déterminer l'effet de la consommation de vin rouge sur le développement de la maladie d'Alzheimer chez 3777 personnes âgées de plus de 65 ans. La consommation journalière de vin rouge était enregistrée ainsi que les nouveaux cas de maladies d'Alzheimer. Il a ainsi été montré que l'incidence de la maladie d'Alzheimer était

inférieure chez les personnes consommant modérément du vin rouge, soit entre 250 ml/j et 500 ml/j ou 3 à 4 verres par jour, par rapport aux personnes ne buvant pas de vin rouge.

La connaissance des déficits en nutriments apparaissant avec le développement de la maladie d'Alzheimer est nécessaire afin de mettre en place des actions compensatrices pour prévenir ou ralentir les mécanismes provoquant l'apparition de la maladie.

Afin que le travail entrepris sur le régime alimentaire soit le plus efficace possible, il est important qu'il soit initié à un stade très précoce du développement de la maladie.

f) Autres

Les statuts génétiques ApoE2 et ApoE3, à la différence du profil ApoE4, seraient protecteurs vis-à-vis du développement de la maladie d'Alzheimer [51].

Un traitement hormonal substitutif par des estrogènes a des effets positifs, notamment sur le système cardiovasculaire. Un des principaux facteurs de risque de développement de la maladie d'Alzheimer est la maladie cérébro-vasculaire. Les estrogènes protègent vis-à-vis des maladies vasculaires et augmentent le flux sanguin notamment au niveau des vaisseaux sanguins des régions du cerveau concernées par la maladie d'Alzheimer. Les autres effets des estrogènes seraient d'augmenter les facteurs de croissance neuronaux, de diminuer la dépression, d'interagir avec les neurotransmetteurs concernés et de promouvoir l'anti-oxydation [51]. Yaffe et al. ont conduit une méta-analyse comprenant 10 études s'intéressant au risque de développer une démence chez les femmes post-ménopausées ayant reçu des estrogènes. Cette méta-analyse a montré que le risque de développer une démence était diminué de 29% chez les femmes post-ménopausées traitées par des estrogènes [51].

D. Signes et symptômes

Les patients sont de nos jours vus en consultation à des stades de plus en plus précoces et en particulier au stade pré-démentiel de la maladie d'Alzheimer. Il devient donc essentiel de réussir à déceler les premiers signes prédicteurs de la maladie d'Alzheimer, bien avant qu'un diagnostic de démence soit établi. L'accumulation des symptômes jusqu'à dépasser un certain seuil provoque l'apparition de la démence [52].

Les principaux signes de la démence sont des déficits cognitifs tels qu'une mémoire épisodique altérée et des fonctions instrumentales et exécutives diminuées. D'autres types de symptômes interviennent dans la démence type maladie d'Alzheimer : ils sont appelés symptômes non cognitifs ou composantes neuropsychiatriques ou symptômes comportementaux et psychologiques [52].

L'apparition de ces symptômes diffère en fonction du stade d'évolution de la maladie : l'anxiété et la dépression apparaissent à un stade précoce, à la différence de l'agitation et des hallucinations, symptômes présents à des stades plus évolués de la maladie. L'apathie et l'inertie peuvent être très gênantes et frustrantes pour les aidants. L'agitation et l'agressivité quant à elles peuvent être des causes fréquentes de placement des patients dans des résidences médicalisées. L'anxiété se traduit par de la tension, une respiration courte, des palpitations et insomnies mais également des inquiétudes et des peurs lors des séparations avec la famille, l'aidant ou le conjoint. Certaines composantes de la dépression, comme la tristesse, les sentiments d'inutilité et de désespoir, ainsi que les idées de mort et de suicide sont des signes pouvant être prédicteurs ou liés à la maladie et auxquels il faut porter attention. La démence peut également se traduire par des illusions, comme des vols, la présence d'intrus ou d'imposteurs. Enfin des activités sans but particulier sont souvent effectuées, comme la fouille ou encore la marche à pas mesurés. Les symptômes non cognitifs les plus fréquents dans la maladie d'Alzheimer sont : l'apathie (72%), l'agitation et agressivité (60%), l'anxiété (48%) et la dépression (48%). Ces symptômes peuvent ne pas être mis en exergue, jusqu'à ce qu'ils soient intolérables ou qu'ils provoquent une crise. C'est pourquoi la détection précoce de ces types de symptômes est essentielle.

Vous trouverez ci-après deux tableaux répertoriant les symptômes reconnus dans la maladie d'Alzheimer : les symptômes cognitifs (se référer au tableau V page 35) d'une part et les symptômes comportementaux et psychologiques d'autre part (se référer au tableau VI page 36) [53].

1) Les symptômes cognitifs

Tableau V : les symptômes cognitifs observés dans la maladie d'Alzheimer

[53]

SYMPTOMES COGNIFIFS	DESCRIPTION
Pertes de mémoire	**Mémoire épisodique :** oubli d'évènements récents, rendez-vous… **Mémoire du travail** : difficultés pour retenir des informations et s'en servir pour résoudre des problèmes, prendre des décisions… **Mémoire à long terme** : difficultés pour garder l'information longtemps, perte de l'orientation temps et espace… **Mémoire sémantique** : perte des informations sur des concepts et informations sur le Monde, comme la connaissance culturelle. **Mémoire procédurale** : troubles dans l'apprentissage et la rétention des gestes moteurs.
Troubles du langage : **l'aphasie**	**Difficultés de compréhension du langage d'autrui et d'expression**. Diminution du vocabulaire disponible, recherche de mots L'expression est atteinte plus rapidement que la compréhension.
Troubles des **gestes** / Difficultés à **exécuter des tâches familières**	**Difficultés à effectuer des gestes de la vie quotidienne.** Tout d'abord atteinte dans l'exercice de gestes compliqués comme l'écriture puis atteinte de gestes plus simples comme manger. Peut aller jusqu'à entraîner une **perte d'autonomie**.
Troubles de la reconnaissance : **l'agnosie**	**Difficultés dans l'identification des messages de l'environnement** accessibles par la vue, l'odorat ou encore le toucher. Agnosie visuelle la plus fréquente. Perte progressive de la capacité à reconnaître des visages ou des objets.
Troubles des **fonctions exécutives**	**Difficultés dans la réalisation de tâches complexes, nouvelles et non automatiques.** Jugement amoindri Difficultés à organiser des actions, à planifier Capacités de raisonnement réduites Fluidité verbale diminuée, langage diminué Echolalie Difficultés à effectuer une tâche abstraite, à se concentrer

2) Les symptômes comportementaux et psychologiques

Tableau VI : les symptômes comportementaux et psychologiques observés dans la maladie d'Alzheimer [53]

SYMPTOMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES	DESCRIPTION
Changements d'humeur / Troubles affectifs et émotionnels	Anxiété Manque d'enthousiasme : l'apathie Irritabilité, sautes d'humeur Euphorie Dépression
Troubles du comportement / Changements dans la personnalité	Agressivité, agitation, comportements incontrôlés Comportement moteur aberrant, répétitif, excessif Troubles du sommeil Troubles de l'alimentation Désinhibition Hallucinations, idées délirantes

E. Stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer

L'évolution de la maladie d'Alzheimer est lente et elle entraîne progressivement des changements dans la vie quotidienne du patient et de son entourage. La maladie d'Alzheimer présente une progression irréversible. La durée de la maladie est en moyenne entre sept et dix ans mais peut est plus longue chez certains patients.

Les stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer peuvent être décrits grâce à certaines composantes constitutives de la maladie, notamment le déclin cognitif et l'autonomie.
Les stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer selon l'évolution du déclin cognitif en fonction du temps sont présentés au niveau de la figure 8 page 37.

Les différents symptômes s'entrecroisent entre les différents stades d'évolution de la maladie.

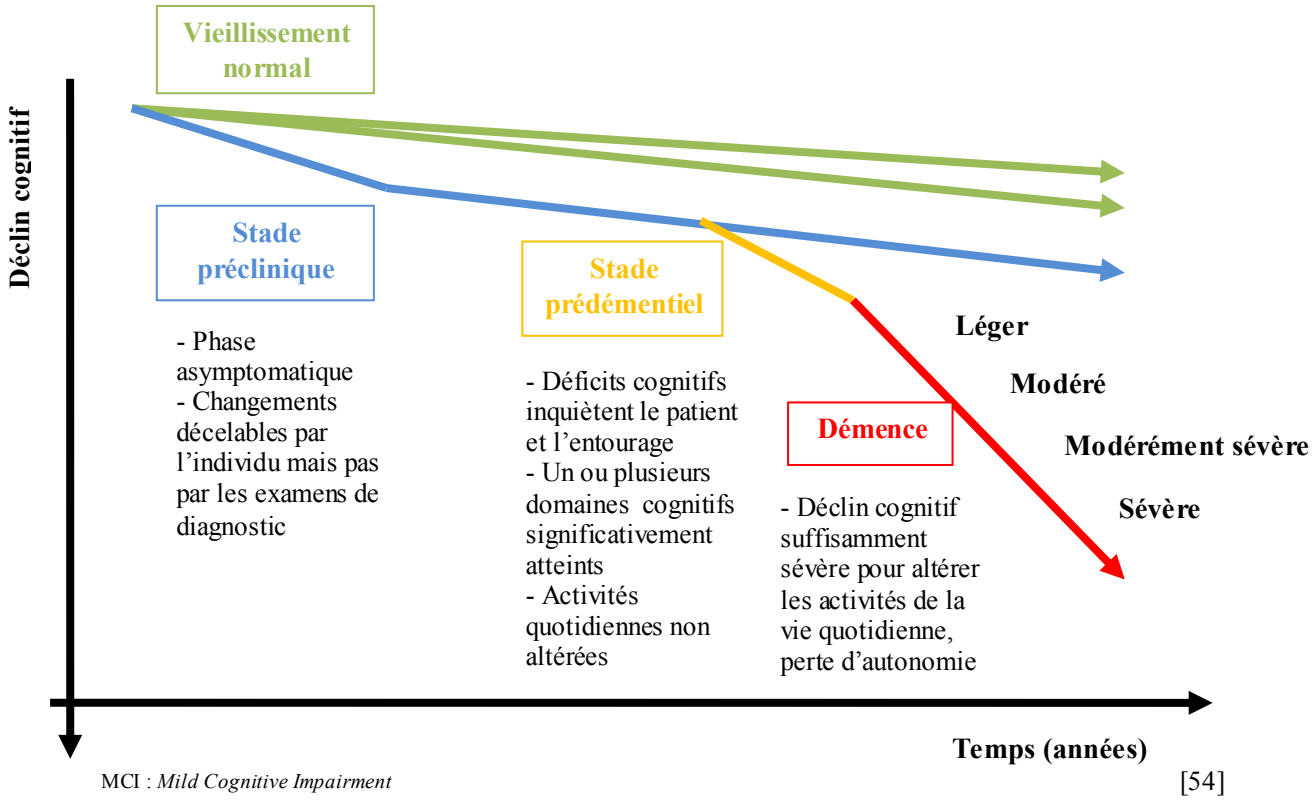


Figure 8 : stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer

1) Stade préclinique

Il s'agit du stade asymptomatique. Il démarre entre 20 et 30 ans avant l'apparition clinique de la maladie d'Alzheimer et dure des années. La détection d'anomalies biologiques ou à l'imagerie, permet potentiellement de pouvoir prédire, sans signes cliniques apparents, la survenue de la maladie d'Alzheimer

L'imagerie permet de nos jours de pouvoir déceler des dépôts d'amyloïde liés à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. D'autre part une ponction lombaire peut également être réalisée afin de mesurer une éventuelle diminution des taux de biomarqueurs dont l'$A\beta_{1\text{-}42}$ dans le LCR, possibles prédicteurs de la maladie d'Alzheimer.

Cet état caractérise les individus qui développeront la maladie d'Alzheimer dans le futur. L'identification est possible uniquement chez les sujets appartenant à des familles atteintes par des mutations de la maladie d'Alzheimer rares autosomiques dominantes monogéniques

2) Stade prédémentiel

Un intérêt grandissant est apparu ces dernières années pour le diagnostic et le traitement de cas à des stades très précoces de la maladie. Le terme de *« Mild Cognitive Impairment »* (MCI) est alors apparu. Il a en effet été reconnu comme rationnel que les patients allaient passer par un stade où des troubles cognitifs vont être présents mais sans retentissement sur

leurs activités sociales et occupationnelles et que le fait d'instaurer un traitement à ce stade précoce montrerait des bénéfices supérieurs [55].
Le terme « MCI » est étiologiquement hétérogène : il correspond en effet à différents types de pathologies. Beaucoup de patients MCI possèdent des anomalies cognitives et sont atteints de la maladie d'Alzheimer au stade prodromal. D'autres MCI sont porteurs de la forme bénigne du MCI, associé aux processus normaux du vieillissement. Enfin certains MCI sont porteurs d'autres pathologies, comme les démences vasculaires par exemple.

A l'heure actuelle ce stade d'évolution est uniquement utilisé dans la recherche et en particulier dans les essais cliniques. Il n'y a pas aujourd'hui de diagnostic d'établi à ce stade d'évolution dans la pratique courante. Les symptômes ne sont pas assez sévères pour être reconnus dans les critères de diagnostic actuellement en vigueur pour la maladie d'Alzheimer.

Cela correspond à une diminution de la mémoire subjective et/ou des symptômes cognitifs, ainsi que de la mémoire objective et/ou du déclin cognitif. Des troubles de la mémoire peuvent en effet apparaître, le plus souvent au sujet d'informations normalement facilement retenues, comme les évènements ou conversations récents. Les personnes atteintes de MCI expérimentent également des difficultés dans la planification de la durée d'activités à effectuer, dans l'identification et la conduite des étapes à franchir pour atteindre l'objectif ainsi que dans la finalisation de l'activité. Les activités de la vie quotidienne sont normales et il n'y a pas de retentissement sur l'autonomie.

Les patients atteints au stade MCI ne possèdent pas les caractéristiques de démence.
Durant cette phase les charges amyloïde et de Tau augmentent jusqu'à atteindre un seuil, seuil correspondant à l'apparition des premiers symptômes. Tout comme au stade préclinique l'utilisation des examens IRM, TEP et ponction lombaire pour la mesure des taux de biomarqueurs dans le LCR est essentielle pour le diagnostic différentiel mais également pour la prédiction de la survenue de la maladie d'Alzheimer.

D'une part il convient de préciser que de nombreux cas MCI ne progresseront jamais vers un diagnostic de démence et reviendront à la normale. D'autre part le taux de progression du stade MCI à la démence est en moyenne de 12% par an. Le stade MCI dure en moyenne 7 ans. Une homogénéisation du terme de MCI est nécessaire ainsi que le développement d'éléments de diagnostic plus adaptés aux stades précoces de la MA [55].

Le terme stade « prodromal » de la maladie d'Alzheimer est défini par la phase symptomatique avant l'apparition de la démence. Ce stade appartient au terme plus général de « MCI » [56]. La mise à disposition de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, comme l'imagerie cérébrale structurale à l'IRM, la neuroimagerie moléculaire avec le TEP et les analyses des taux de biomarqueurs de le LCR, ainsi que la définition plus précise du profil clinique à des stades précoces de la maladie d'Alzheimer ont permis de caractériser la maladie d'Alzheimer à des stades très précoces, avant la survenue de la démence. De nouveaux

critères de diagnostic ont ainsi été établis en incluant le terme de « prodromal » par une équipe de neurologues coordonnée par le Pr Dubois [57].

3) Stade léger

A ce stade le patient a conscience de sa maladie et peut gérer ses activités quotidiennes de manière normale, avec un minimum d'assistance. Le stade léger dure de 2 à 4 ans.
Les principaux symptômes du stade léger de la maladie d'Alzheimer sont :

- Troubles de la mémoire à court terme mais souvenirs de faits plus anciens
- Oubli de dates, noms des personnes,
- Difficultés dans la compréhension d'instructions
- Difficultés de communication : conversations, trouver le mot juste
- Difficultés de concentration et d'orientation
- Anxiété, apathie, sautes d'humeur, dépression non continue
- Légers troubles de la coordination des gestes
- Frustration, inquiétudes, agitation par la prise de conscience de la perte de capacités

4) Stade modéré

Le stade modéré dure en moyenne 2 ans et met en exergue des facultés mentale et physique plus altérées qu'au stade léger et un comportement changeant et difficile à appréhender pour l'entourage. La perte d'autonomie est progressive et le besoin d'assistance atteint désormais les activités quotidiennes.
Les principaux symptômes présents au stade modéré sont les suivants :

- Troubles de la mémoire, souvenirs d'un passé plus lointain progressivement oubliés
- Oubli de son histoire personnelle
- Atteinte dans la reconnaissance de la famille et des proches
- Perte de l'orientation dans le temps et dans l'espace
- Changements de personnalité
- Méfiance, périodes dépressives, confusion, sautes d'humeurs plus fréquentes
- Incapacité à se concentrer
- Désinhibition
- Errance, répétition des mêmes mots et gestes
- Assistance nécessaire pour les activités quotidiennes comme la toilette ou l'habillement
- Difficultés de langage

5) Stade sévère

L'assistance nécessaire au stade sévère de la maladie d'Alzheimer est continuelle. Le patient ne peut plus se souvenir, communiquer avec son entourage ou contrôler certains de ses organes. Ce stade dure en moyenne 3 ans.

Les principaux symptômes du stade sévère de la maladie d'Alzheimer sont les suivants :

- Perte du souvenir, du passé et oubli d'évènements plus récents
- Perte complète de l'orientation dans le temps et dans l'espace nécessitant une assistance continue
- Capacité de compréhension altérée, ne peut plus répondre aux stimuli de l'environnement
- Communication non verbale
- Repliement sur soi
- Incontinence
- Difficultés à manger et à avaler
- Périodes de sommeil allongées
- Ne peut plus effectuer des tâches quotidiennes, comme l'habillement ou la toilette, seul
- Immobilité, alitement

L'évolution du stade sévère de la maladie mène au décès, le plus souvent dû à une co-morbidité comme la pneumonie à cause notamment des troubles de l'alimentation et des difficultés à avaler.

F. Diagnostic

La confirmation définitive du diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne peut se faire que de manière neuropathologique, après l'autopsie. Le diagnostic, en l'absence de preuve de corrélation avec les biomarqueurs biologiques, demeure clinique. De ce fait le diagnostic sera uniquement un diagnostic de probabilité : diagnostic probable, possible ou définitif. Les critères des NINCDS-ADRDA établis en 1984 [58] et DSM-IV-TR sont les plus utilisés pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, possédant une bonne sensibilité et servant de base clinique pour le diagnostic. Le diagnostic comprend plusieurs critères : les principaux sont présentés dans le tableau VII page 41.

Tableau VII : critères NINCDS-ADRDA de diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Diagnostic de maladie d'Alzheimer PROBABLE	**Critères de base** – Syndrome démentiel déterminé par la clinique ainsi qu'à l'aide d'échelles neuropsychologiques comme le *Mini-Mental State* (MMS) et confirmé avec la neuropsychologie – Atteinte d'au moins 2 fonctions cognitives – Atteinte de la mémoire progressivement puis d'autres fonctions cognitives – Absence d'atteinte de la conscience – Survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans – Absence d'autre maladie pouvant être la cause des troubles cognitifs progressifs
	Critères complémentaires – Aphasie, apraxie et agnosie progressives – Difficultés à réaliser les activités de la vie quotidienne – Troubles du comportement – Antécédent de maladie d'Alzheimer dans la famille, si applicable – ElectroEncéphaloGramme (EEG) ondes lentes ou normal – Atrophie du cerveau, s'aggrave progressivement – Phases de plateaux au cours de la maladie – Symptômes associés : dépression, hallucinations, insomnies, pertes de poids, ainsi que des troubles de la marche, myoclonie, ces 2 derniers surtout aux stades plus sévères, … – Crises comitiales aux stades avancés
Diagnostic de maladie d'Alzheimer POSSIBLE	– Syndrome démentiel, absence d'autres maladies ou désordre susceptible de causer une démence, avec une survenue, une présentation ou une évolution de la maladie pouvant varier – Coexistence d'autres maladies significatives, mais la maladie d'Alzheimer demeure la principale cause probable de démence
Diagnostic de maladie d'Alzheimer DEFINITIF	– Critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable – Preuve histologique, assurée par l'autopsie ou la biopsie (critères *NIA-Reagan* pour le diagnostic post-mortem).

[58]

Veuillez trouver la liste complète des critères de diagnostic NINCDS-ADRDA au niveau de l'annexe 6 page 113.

Le diagnostic se fait par étapes dont les principales sont les suivantes : (1) diagnostic clinique de démence, (2) exclusion d'autres causes de démence et (3) classification diagnostique du sous-type de démence [55]. Les méthodes employées afin d'établir un diagnostic le plus précis possible sont : l'antécédent de la maladie, les évaluations neurologiques, psychiatriques et cliniques, l'administration d'échelles neuropsychologiques et les analyses de laboratoire.

D'autre part il existe des maladies d'Alzheimer ne présentant pas d'amnésie, comme l'aphasie primaire progressive de type logopénique ou encore l'atrophie corticale postérieure dans le cas de positivité des marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer : il s'agit de maladies d'Alzheimer atypiques.

1) Diagnostic pluridisciplinaire

a) Evaluation initiale

a. Histoire médicale

Obtenir une histoire de la maladie précise est essentiel afin de créer des bases solides pour orienter le choix des examens à venir. Les principaux domaines discutés sont les atteintes cognitives dont les troubles de la mémoire, la manière dont cela a démarré, son évolution, l'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne, sur les habitudes passées du patient, sur son autonomie et les altérations de son humeur. D'autres sujets sont abordés afin de dépeindre un tableau global du contexte dans lequel se situe le patient : antécédents médicaux, comorbidités actuelles, histoires médicales de la famille ainsi que le niveau éducationnel. L'histoire médicale provient en premier lieu du patient. Les déficits cognitifs du patient ainsi que sa probable anosognosie, soit le fait de ne pas avoir conscience de sa maladie, entraîne la nécessité de faire appel à un aidant proche du patient, après avoir reçu l'accord du patient. Les principaux signes qui vont être notés par la famille sont les suivants : l'oubli de rendez-vous, la difficulté pour trouver son chemin sur un parcours connu, les difficultés à reconnaître des personnes autrefois familières, la diminution de la performance dans les tâches de la maison et au travail, les difficultés à lire, à écrire, à s'habiller et les difficultés à utiliser des appareils familiers comme le téléphone [58]. Les deux questionnaires les plus utilisés sont le *Informant Questionnaire on COgnitive Decline in the Ederly* (IQCODE) et le *Blessed Roth Dementia Scale* (BRDS) [52].

b. Examen clinique

L'examen clinique comprend tout d'abord l'évaluation du statut mental du patient : cela inclut l'orientation, l'attention, le calcul, l'enregistrement ou encodage, la dénomination, le rappel immédiat, le rappel différé, la lecture, l'écriture et la capacité à dessiner. Certaines des échelles utilisées dans ce cadre sont : la Hamilton Depression Scale pour la partie évaluation du statut dépressif, la Blessed Dementia Scale pour l'aptitude à effectuer des tâches quotidiennes, les changements dans la personnalité, les intérêts et la conduite ou encore l'échelle *Hachinski Ischemic Scale* (HIS) pour déterminer s'il existe une composante vasculaire à la démence.

Il est d'autre part essentiel de faire une évaluation psychiatrique précise ainsi que des systèmes moteurs et sensitifs, ceci dans un but de diagnostic différentiel : éliminer les autres maladies psychiatriques et neurologiques, respectivement.

L'évaluation neurologique ne montre pas de changement particulier pour les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, hormis des troubles cognitifs. Certains signes sont tout de même parfois présents : le réflexe de la moue, le myoclonus, le réflexe massétérin ou encore la rigidité, signes retrouvés dans d'autres types de démence et chez les sujets âgés non déments [58].

L'examen physique est fondamental afin de déterminer la présence éventuelle de comorbidités ou d'organomégalie.

Enfin l'examen clinique permet de déceler des signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer comme l'irritabilité, l'apathie, les troubles du sommeil, l'incontinence ou des idées paranoïaques. Des difficultés de communication sont de plus en plus évidentes à mesure que la maladie évolue, pouvant aller jusqu'au mutisme et la perte totale de l'aptitude à communiquer.

c. Evaluation cognitive globale

Le premier signe clinique apparaissant chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer est la perte progressive de la mémoire récente. Puis surviennent d'ordres dysfonctionnements, au niveau du langage, de l'apraxie ou des troubles visuels et de la perception plus généralement. Chez certains patients l'ordre d'apparition des signes peut être différent avec l'apraxie, la difficulté à trouver ses mots et les troubles visuels, suivi par des troubles de la mémoire récente.

Les échelles permettent de mettre en évidence un schéma de troubles avec un profil cognitif, l'évolution dans le temps ainsi que le retentissement de l'administration d'un nouveau traitement. Cela est utile pour l'identification des zones cognitives atteintes ainsi que celles intactes. L'utilisation de plusieurs échelles permettant de mesurer différentes composantes de la cognition telles que les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, l'attention ou encore le calcul est optimale. La mesure de la mémoire verbale épisodique, avec un apprentissage de l'information, un encodage contrôlé afin de limiter l'influence de la dépression ou d'autres troubles émotionnels, une technique de rappels libres, indicés et différés, est recommandée. L'échelle RL/RI-16 est très utilisée dans ce contexte.

<u>Evaluation des fonctions cognitives globales</u>
L'échelle MMS est utilisée dans sa version consensuelle proposée par le Groupe de Recherche et d'Evaluation des outils COgnitifs (GRECO) pour l'identification de troubles cognitifs et en particulier des atteintes mnésiques. Le test ayant une notation de 0 à 30 permet de quantifier la sévérité des troubles cognitifs et de les caractériser. Le score diminue à

mesure que les troubles cognitifs augmentent. Cette échelle permet de mesurer les aptitudes d'orientation, d'attention, d'apprentissage, de rappel, de calcul, de langage ainsi que de praxies constructives. Des problèmes d'orientation et de rappel sont très présents chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et fortement liés à des troubles de la mémoire. La valeur de 26 a été retenue comme seuil en-dessous duquel il y a un risque de développer une maladie d'Alzheimer. Le niveau éducationnel a une influence dans ce cas : en effet un sujet ayant fait 5 années d'études après le baccalauréat aura, n'étant pas malade, un MMS de 26 ou plus, à la différence d'un sujet sans diplôme pour qui l'état sain sera de 22 ou plus par exemple.
Les échelles CDR et *seven minute screen* sont utilisées pour le diagnostic de démence et possèdent une sensibilité de 92% et des spécificités de 94% et 96%, respectivement pour ce type de diagnostic [52]. L'échelle *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) prend quant à elle plus de temps à être administrée mais mesure en plus des composantes des fonctions exécutives.

Evaluation de la fonction de la mémoire

L'évaluation des troubles de la mémoire épisodique à long terme est essentielle et nécessaire pour le diagnostic de démence. L'échelle *Rey Auditory Verbal Learning Test*, par l'utilisation de la technique de rappel de mots, peut permettre un diagnostic différentiel de la MA avec d'autres types de démence. L'échelle *Memory Impairment Scale* (MIS) et principalement le test de 5 mots de Dubois, sensible à 91% et spécifique à 87% sont pertinents pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et l'identification de troubles objectifs de la mémoire. Le test de Dubois commence par la présentation de 5 mots au patient. Il est tout d'abord demandé au patient de lire les mots à voix haute. Puis il est question de présenter les catégories sémantiques de mots et que le patient puisse relier les mots précédemment présentés qu'il a sous les yeux aux catégories citées par l'équipe médicale : il s'agit du rappel immédiat de compréhension. Le rappel immédiat de l'encodage intervient alors : il s'agit de cacher la liste de mots et de laisser le patient répéter les 5 mots, sans lui préciser la catégorie (rappel libre) puis en lui présentant la catégorie en cas de difficulté (rappel indice). A la fin de cette partie, une activité courte de distraction est proposée au patient comme préciser l'heure ou soustraire consécutivement 2 à 20. Enfin le patient a pour instruction de rappeler les 5 mots, rappel libre dans un premier temps puis indicé en cas de difficulté : il s'agit du rappel différé. Un score total inférieur à 10 met en exergue un trouble de la mémoire qui, s'il n'a pas été amélioré par les indices proposés, suggère un déficit de l'encodage de l'information.
L'échelle « Grober et Buschke » permet de caractériser l'origine des troubles de la mémoire : hippocampe, corticale ou sous-cortico-frontale ainsi que l'étape déficiente dans l'apprentissage : l'encodage, le stockage ou la récupération. Elle comprend 4 séries de 4 mots appartenant à 4 catégories différentes, cela peut être augmenté si le niveau socioculturel du patient est élevé. Il y a un contrôle de l'encodage, puis un rappel libre et éventuellement indicé avec les catégories sémantiques ou des mots appartenant à la même catégorie. La dernière partie consiste pour le patient à relier les mots cités aux catégories sémantiques proposées. Une distraction de quelques minutes est alors mise en place puis la même activité de rappel est demandée : il s'agit du rappel différé. L'altération du cortex entorhinal péri-

hippocampique est caractéristique de la maladie d'Alzheimer et entraîne des difficultés dans l'encodage de l'information. La sensibilité de ce test pour le diagnostic de la MA est de 86%.

Evaluation des fonctions exécutives

Différentes échelles permettent de caractériser les troubles des fonctions exécutives : l'échelle *Wisconsin card sorting test*, la *Trail Making test*, la *Stroop test*, le test consistant à ordonner les chiffres ou encore les tests de fluidité verbale.

Evaluation des fonctions instrumentales

Il s'agit de l'évaluation du langage, de la lecture, de l'écriture, des capacités visio-spatiales et visio-constructives ainsi que de la praxie, soit la coordination et l'adaptation de mouvements volontaires afin réaliser une tâche.

d. Evaluation des activités de la vie quotidienne

L'évaluation fonctionnelle consiste en la mesure de l'impact de la maladie et son retentissement sur les activités de la vie quotidienne [59]. Elle est possible par l'entretien avec le patient et son aidant. Plusieurs échelles permettent de mesurer cette composante :

- L'*Instrumental Activities of Daily Living* ou IADL : fonctions des activités instrumentales de la vie quotidienne. Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à l'aptitude du sujet à effectuer des tâches adaptées comme faire des courses, gérer son argent ou encore cuisiner. Un autre questionnaire utilisé dans ce domaine est le *Functional Activities Questionnaire* (FAQ), administré à l'aidant.
- *L'Activities of Daily Living* ou ADL : pour les activités de base de la vie quotidienne comme manger, aller aux toilettes ou encore s'habiller. Cette échelle permet de déterminer le degré d'autonomie fonctionnel du patient.

L'évaluation des activités de la vie quotidienne est essentielle afin que l'équipe médicale propose un type d'aide ou de soins adaptés.

e. Evaluation psychique et comportementale

La détection des symptômes non cognitifs est essentielle à un stade précoce de la maladie selon plusieurs critères : leur présence ou non, la sévérité, la fréquence et l'impact sur la famille et en particulier sur l'aidant.
L'enjeu de cette évaluation est de caractériser l'état dépressif du patient d'une part ainsi que son comportement, pendant le rendez-vous ainsi que chez lui, dans sa vie quotidienne.

Tout d'abord selon les critères DSM-IV il convient de rechercher les signes d'une dépression sous-jacente, pouvant être associée à un syndrome démentiel. La *Geriatric Depression Scale* (GDS) est utile dans ce cas.

D'autre part l'équipe médicale doit pouvoir examiner le comportement du patient en termes de troubles du sommeil, d'apathie, d'anxiété, d'irritabilité, d'hallucinations ou encore d'agressivité. L'échelle *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI) peut permettre de mettre en avant certains troubles du comportement du patient, de même que l'échelle *Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia* (MOUSEPAD).

f. Recherche de comorbidités

Les comorbidités sont nombreuses et fréquentes chez les sujets âgés. Les principales comorbidités observées chez les patients sont la dépression, les maladies cardiovasculaires, l'incontinence ou encore les infections et l'anorexie. Ces comorbidités ont un impact négatif sur les fonctions cognitives et fonctionnelles des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Il y a donc un enjeu majeur d'identification, de prévention et de prise en charge de ces comorbidités au long cours dans le but d'améliorer notamment la cognition des patients atteints de maladie d'Alzheimer [52].

b) Examens paracliniques

Ces vingt dernières années, des avancées majeures ont été faites dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ainsi que sur sa détection. Ainsi il était nécessaire de mettre à jour les critères de diagnostic de MA établis en 1984 par les NINCDS-ADRDA. Le *National Institute on Aging* et l'*Alzheimer's Association* ont travaillé sur ces points [60]. Les deux principales modifications proposées sont l'ajout de l'utilisation de biomarqueurs et l'instauration de critères de diagnostic pour les différents stades de la maladie d'Alzheimer.

Les biomarqueurs, qu'ils soient anatomiques, biochimiques ou physiologiques, sont des paramètres mesurés chez le vivant et reflétant des caractéristiques particulières des processus physiopathologiques associés à une maladie. Deux catégories de biomarqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer ont été créées :

- Les biomarqueurs de l'accumulation d'Aβ : la rétention anormale de radioligands à l'imagerie TEP d'une part et un taux diminué d'$A\beta_{1-42}$ dans le LCR d'autre part.
- Les biomarqueurs de la dégénérescence neuronale : un taux élevé de protéines t-Tau et phospho-Tau dans le LCR, une captation du fluorodeoxyglucose diminué sur le TEP au niveau du cortex temporopariétal, une atrophie mesurée à l'IRM au niveau des lobes temporaux médian, basal et latéral ainsi que le cortex pariétal médian et latéral [60].

Les premiers types de biomarqueurs, signes de l'agrégation d'Aβ vont varier avec les évènements apparaissant en amont et seraient plus sensibles avant l'apparition des symptômes cliniques. Les seconds types de biomarqueurs, faisant état de l'atteinte neuronale, quant à eux seraient indicateurs d'évènements en aval apparaissant plus tardivement. Ces derniers

évoluent parallèlement avec la progression des symptômes cliniques. En revanche à des stades plus avancés, symptomatiques de la maladie, les deux types de biomarqueurs sont traités de manière équivalente.

L'utilisation des biomarqueurs est différente selon le stade d'évolution de la maladie d'Alzheimer. Tout d'abord leur implication à un stade préclinique est relative à l'identification de processus physiopathologiques chez les sujets à des fins de recherche n'ayant pas ou très peu de symptômes. Ils n'ont pas à l'heure actuelle d'utilité clinique démontrée. En revanche pour les stades MCI et de démence type Alzheimer, les biomarqueurs sont complémentaires du diagnostic clinique, qui lui reste primordial. Au stade MCI les biomarqueurs peuvent être utilisés pour déterminer l'étiologie sous-jacente au déficit clinique ainsi que pour juger de l'évolution imminente ou non vers une démence de type Alzheimer. Au stade de démence les biomarqueurs confirment ou non le niveau de conviction des processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer sur lesquels reposent la démence chez un individu [60].

a. Examens biologiques

Les principaux objectifs des analyses sanguines dans le cadre de patients présentant des troubles cognitifs sont : identifier des facteurs de risque, des comorbidités, des éventuelles complications, analyser le contexte des états confusionnels souvent associés ou dans certains cas pour déterminer la cause principale de démence. Les tests sanguins effectués se concentrent sur : la vitesse de sédimentation du sang, le décompte total de cellules sanguines, la calcémie, la glycémie, la concentration en électrolytes, l'état des fonctions rénale et hépatique, l'hormone stimulant la thyroïde ou TSH, la concentration de vitamine B12 et une sérologie d'infections VIH, Borrelia et syphilis. Cela permet d'identifier des troubles métaboliques, des infections ou des toxicités, consécutives aux troubles cognitifs, afin de les traiter.

b. Analyse du liquide céphalo-rachidien

L'analyse du LCR, obtenu par ponction lombaire, comprend un décompte cellulaire, le taux de protéines, de glucose ainsi que l'électrophorèse des protéines. Des taux anormaux de biomarqueurs spécifiques dans le LCR seraient associés à la maladie d'Alzheimer : un taux d'$A\beta_{1\text{-}42}$ diminué, des taux de protéines total-Tau ou phospho-Tau augmentés ou l'association des trois. L'analyse de 13 études traitant de l'association du l'$A\beta_{1\text{-}42}$ à la maladie d'Alzheimer comparé à un groupe contrôle montre une sensibilité de 86% et une spécificité de 90%. L'analyse de 36 études au sujet de l'association du taux de protéines Tau à la maladie d'Alzheimer met en évidence une sensibilité de 81% et une spécificité de 90% [52]. La combinaison des 2 biomarqueurs pour la détection de la maladie d'Alzheimer *versus* un contrôle propose une sensibilité (entre 85% à 94%) et une spécificité (entre 83% et 100%) augmentées. L'analyse des taux de ces biomarqueurs peuvent cependant significativement

varier selon les laboratoires analysant l'échantillon, même si le même matériel de prélèvement est utilisé.

Selon l'HAS la mesure des taux d'$A\beta_{1-42}$ ainsi que des protéines t-Tau et phospho-Tau dans le LCR est conseillée en cas de doute sur le diagnostic, en cas de démence chez les patients jeunes, de démence avec une dégradation rapide et/ou avec des fluctuations importantes [59].

c. Imagerie

La tomodensitométrie

Cet examen, n'utilisant pas de produit de contraste, est principalement utilisé pour éliminer toute autre maladie due à un traitement notamment chirurgical, comme le cancer, ou l'hydrocéphalie. Une imagerie structurale est recommandée en routine pour tous les cas ou il existe une suspicion de démence [52].

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM montre la démarcation entre la matière grise et la matière blanche dans le cerveau. Une caractéristique additionnelle supportant le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer probable est la présence d'une atrophie du lobe temporal médian. Cette méthode augmente la spécificité, s'ajoutant à un diagnostic clinique possédant une importante sensibilité [52]. L'IRM permet ainsi de mesurer la perte de volume de l'hippocampe, du cortex entorhinal et de l'amygdale comprenant des notations qualitatives avec des observations visuelles notées ainsi que de la volumétrie quantitative.

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) et la Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP)

Le TEP et le TEMP sont employés, avec l'imagerie structurale dans les cas de diagnostic difficiles à établir. Le TEP permet de mettre en évidence de manière quantitative le taux d'utilisation du glucose et la consommation en oxygène. Le TEMP quant à lui permet de mesurer les flux sanguins dans certaines régions du cerveau grâce notamment aux marqueurs ^{99m}Tc-HMPAO ou ^{133}Xe. Un métabolisme du glucose diminué ainsi qu'une réduction du flux sanguin au niveau des régions pariétales temporales bilatérales seraient ainsi des critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer complémentaires mis en exergue. Ceci est mesuré grâce à différents radioligands dont le FluoroDeoxyGlucose (^{18}F-FDG), le florbetaben-18F, le florbetapir, également appelé 18F-AV-45 ou le FDDNP. Le radioligand 11C-PiB est également utilisé ; il se fixe aux peptides amyloïdes et permet la mise en évidence de la présence de plaques amyloïdes. Les résultats obtenus avec le TEP concordent avec la sévérité de la maladie et corrèlent avec les résultats des échelles neuropsychologiques. Ainsi par exemple une aptitude réduite à effectuer des tâches de base de la vie quotidienne est liée à une activité de l'hémisphère droit altérée [58].

Une méta-analyse récente a montré une sensibilité totale du TEP à diagnostiquer une maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets contrôle de 86% ainsi qu'une spécificité totale de 86% [52].

La corrélation des résultats obtenus grâce au TEP avec les modifications des taux de biomarqueurs dans le LCR fait l'objet de différentes recherches à l'heure actuelle.
Selon l'HAS, la réalisation du TEP scan n'est pas obligatoire afin de poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Il peut être utile en cas de démence atypique ou pour le diagnostic différentiel avec une dégénérescence fronto-temporale par exemple [59].

d. Electroencéphalogramme

L'EEG est un examen de mesure de l'activité électrique au niveau du crâne, reflet de la fonction cérébrale. Une caractéristique principale présente chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer détecté à l'EEG est un ralentissement généralisé du rythme de fond. Le nombre d'anomalies identifiées à l'EEG augmente avec la sévérité de la MA [52].
Les potentiels évoqués sont des vagues cérébrales mesurées à l'EEG associées à des composants auditifs, visuels ou somatosensoriels. Un des potentiels de cognition, le P300, pourrait mettre en évidence la vitesse de cognition. La latence du P300 est augmentée chez les sujets âgés et l'est encore plus chez 50% à 80% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
La réalisation d'un EEG n'est cependant recommandée selon l'HAS qu'en présence de doutes, comme une suspicion d'encéphalite, de maladie de Creutzfeldt-Jacob, d'amnésie épileptique transitoire, ou encore dans le cas d'une aggravation très rapide d'une démence déjà connue avec une atteinte non convulsive [59].
De nouvelles recherches sont nécessaires afin de préciser la valeur ajoutée de l'EEG, en sus d'un diagnostic clinique et de neuro-imagerie complet.

e. Etude génétique

La maladie d'Alzheimer autosomique dominante a une prévalence < 1%. Il est nécessaire de déterminer la preuve de l'existence de mutations autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer dans les membres de la famille directs pour poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable. L'identification de mutations pathologiques de la maladie d'Alzheimer est recommandée uniquement dans les cas d'existence d'un phénotype concordant ou d'un antécédent familial de maladie d'Alzheimer autosomique dominante. Le génotypage en routine de l'ApoE n'est pas recommandé.
La consultation du patient, de son aidant, de sa famille, ainsi qu'un consentement est nécessaire pour effectuer un test génétique dans un centre spécialisé. L'identification d'une mutation connue chez un membre de la famille est pertinente dans le cadre d'un diagnostic pré-symptomatique.
Le principal facteur de risque génétique est la présence du gène ApoE4. Un test génétique comprenant un génotypage ApoE permet d'établir une valeur prédictive positive de diagnostic de la maladie d'Alzheimer de 94%, chez des patients ayant un diagnostic neuropathologique confirmé [52].

2) Diagnostic différentiel des démences communes

L'imagerie fonctionnelle joue un rôle majeur dans l'aide au diagnostic différentiel des démences présentées ci-après.
A l'autopsie plus de 20% des patients diagnostiqués cliniquement comme ayant une maladie d'Alzheimer ne sont pas des malades d'Alzheimer. Il y a donc un enjeu majeur à effectuer un diagnostic différentiel des démences au court du vivant afin d'adapter la prise en charge.

a) Démence vasculaire

La Démence Vasculaire (DV) est le 2ème type de démence après la maladie d'Alzheimer, comptant pour 20% à 30% des cas de démences recensées.
Un diagnostic de DV doit tout d'abord comprendre la confirmation de la présence d'une démence, définie par l'altération de la mémoire et d'au moins 2 autres domaines cognitifs, de manière suffisamment importante pour affecter les activités de la vie quotidienne du patient. Les troubles des fonctions cognitives observées dans les cas de DV sont consécutives à un Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Les lésions cérébrales vasculaires sont de préférence identifiées à l'IRM. Pour établir un diagnostic de DV probable, la démence doit survenir dans les 3 mois après l'AVC, les fonctions cognitives se détériorer de manière brutale au démarrage et l'évolution s'effectuer par paliers [61]. L'évolution soudaine peut ou non continuer et les changements peuvent être difficiles à déceler, à la différence de la maladie d'Alzheimer où l'évolution est graduelle. Les fonctions exécutives et de l'attention sont atteintes que ce soit dans la DV ou dans la MA. Les domaines cognitifs atteints dépendent de la localisation d'origine de l'AVC. Ainsi la mémoire peut être affectée si les zones cérébrales concernées sont atteintes par l'accident vasculaire.
La présence d'une DV pure est très rare, la plupart du temps les atteintes vasculaires coexistent avec des plaques type amyloïde ou d'autres neuropathologies.
La présence de signes et symptômes neurologiques focaux, de facteurs de risque vasculaires, comme l'hypertension, la présence d'une maladie vasculaire, un taux de lipides élevé, un diabète, des maladies dysimmunitaires et des antécédents médicaux, comme la maladie de Cadasil provoquant des AVC à répétition peut orienter le diagnostic vers une DV.
Comme précisé précédemment, la HIS est une échelle permettant d'identifier les démences possédant une composante vasculaire.

b) Démence liée à la maladie de Parkinson

Un diagnostic de Maladie de Parkinson (MP) doit tout d'abord avoir été établi. Vingt-cinq pourcent à 30% des patients atteints de MP développeront une démence appelée Démence liée à la Maladie de Parkinson (DMP) à partir de 2 ans après le diagnostic de MP [62]. Le risque atteint 68% lorsque le cas de diagnostic de MP date de plus de 15 ans. Ce type de démence représente de 2% à 3% des cas de démence [55]. Un niveau d'éducation faible, la sévérité du

syndrome moteur ainsi que le score de fluence verbale sont des facteurs de risque de développement vers une DMP. La DMP apparaît lorsque les troubles cognitifs sont suffisamment importants pour perturber les activités de la vie quotidienne. Il existe 2 formes de DMP : un type sous-cortical avec un syndrome frontal et un type cortical possédant des symptômes proches de ceux de la démence à corps de Lewy.
Les zones initialement atteintes dans la MA sont le cortex entorhinal et la région hippocampique, impliquant des zones du neocortex dont les cortex associatifs postérieurs. Les noyaux du tronc cérébral et les structures subcorticales sont les zones initialement atteintes dans la MP. Les cortex associatifs, les aires limbiques, le cortex moteur et les aires corticales sensorielles primaires sont ensuite atteintes dans la MP. Il y a une atteinte dans la DMP d'autres systèmes que le système dopaminergique impliqué dans la MP : les systèmes cholinergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques.
Une atteinte de la mémoire au niveau des phases d'apprentissage et de stockage est mise en avant précocement dans la MA ; le lobe temporal médian est impliqué dans ces troubles. Les mémoires sémantique et épisodique sont plus atteintes dans la MA. Les patients atteints de MA présentent une performance moins bonne pour le rappel de mots ainsi que pour la reconnaissance de mots que les patients atteints de DMP. Dans la DMP les troubles majeurs de la mémoire sont au niveau de la capacité de récupération ainsi que dans les fonctions exécutives, l'attention et la mémoire du travail ; cela est dû à l'atteinte des noyaux du tronc cérébral et des zones frontales et subcorticales. Des troubles dans les activités visuo-perceptives et visuo-constructives sont mises en évidence. La reconnaissance quant à elle est correcte. En revanche les capacités d'attention et de calcul sont moins bonnes pour les patients atteints de DMP que pour les patients atteints de MA [63].
L'échelle MMS, utilisée également pour le diagnostic de la MA, est un outil de qualité pour diagnostiquer les atteintes cognitives dans la DMP.

c) Démence à corps de Lewy

La Démence à Corps de Lewy (DCL) est une démence dégénérative entraînant des troubles cognitifs progressivement, mais d'une sévérité telle qu'elle impacte les activités sociales et occupationnelles du patient. Les troubles de la mémoire n'apparaissent que plus tardivement.
Les DCL sont classées en 2 groupes, en fonction de la répartition des corps de Lewy et de leur lien ou non avec des marqueurs clés de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Tout d'abord il existe des DCL dites pures, présentant des corps de Lewy sans association avec des plaques amyloïdes ou des DNF. Ce type de démence est à comparer avec la 2ème classe, la Maladie d'Alzheimer variante Corps de Lewy (MAvCL) identifiée par des corps de Lewy associés à des plaques amyloïdes et des DNF. Le diagnostic différentiel avec une maladie d'Alzheimer peut s'avérer complexe, dans le sens où il y a chez un certain nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer présence de corps de Lewy. Ainsi la DCL est proche de la maladie d'Alzheimer mais il y a présence précocement d'un syndrome parkinsonien avec des hallucinations visuelles récurrentes [59].

Il a été mis en évidence pour la DCL une diminution du métabolisme de manière diffuse et en particulier au niveau du cortex associatif, sensiblement comme dans la maladie d'Alzheimer. Cependant la diminution du métabolisme observé chez patients atteints de DCL au niveau du cortex visuel primaire et associatif occipital peut permettre de différentier la DCL de la maladie d'Alzheimer. D'autres éléments présents dans la DCL mais absents dans la MA sont : la reconnaissance est peu affectée, l'atteinte supérieure de la fluence verbale, de la perception visuelle et des activités de performance. Obtenir une imagerie de la partie pré-synaptique de la voie dopaminergique nigrostriée serait également pertinente ; ainsi de nouvelles recherches évoquent une diminution de la fixation striatiale sur le récepteur de la dopamine et de la fluorodopa supérieure dans la DCL par rapport à la MA [64]. L'évolution de la DCL se produit sur une durée moins importante que pour la MA.

d) Démence fronto-temporale

La Démence Fronto-Temporale (DFT) survient le plus souvent chez les personnes âgées de moins de 65 ans. Les éléments caractéristiques de la DFT sont dans un premier temps l'apparition de modifications du comportement et du caractère ainsi que des perturbations dans les conduites sociales et interpersonnelles. Les troubles cognitifs apparaissent de manière significative par la suite, notamment des troubles des fonctions exécutives et du langage. Les capacités de perception, les praxies, les capacités spatiales ainsi que la mémoire ne sont pas particulièrement atteintes. Une DFT peut être suspectée dans le cas de troubles comportementaux inauguraux comme la désinhibition et l'apathie, atteintes supérieures aux troubles cognitifs observés [59]. Il y a chez certains patients atteints de DFT des troubles aspécifiques, comme des troubles de la mémoire épisodique, ce qui peut rendre un diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer délicat.
Le diagnostic repose tout d'abord sur l'utilisation d'échelles caractérisant les troubles du comportement, comme l'Echelle de Dysfonctionnement Frontal (EDF), la NPI ou la *Frontal Behavioural Inventory* (FBI). Un examen neuropsychologique ciblé sur les fonctions exécutives est réalisé grâce à la Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF), sur le langage, sur la cognition sociale et l'évaluation émotionnelle, ces 2 derniers points grâce à l'échelle *Social cognition and Emotional Assessment* (SEA). L'utilisation des imageries morphologique (IRM) ainsi que fonctionnelle (TEMP) au repos est pertinente [59].
L'hypoperfusion antérieure prédominante permet de diagnostiquer une DFT et de la différencier pour 90% des cas d'une maladie d'Alzheimer [64]. La maladie d'Alzheimer consiste en une atteinte diffuse de tout le cortex associatif frontal et postérieur ainsi que des régions temporales internes. La DFT quant à elle consiste en une hypoperfusion bilatérale du cortex frontal asymétrique surtout sur la gauche. Le critère le plus pertinent pour le diagnostic différentiel de la DFT avec la MA est la sévérité de l'atteinte frontale bilatérale. D'autre part les difficultés de compréhension grammaticale observées chez les cas de DFT sont associées à l'hypoperfusion frontale et temporale antérieure gauche. Le déficit sémantique présent chez les patients atteints de MA est lié à une hypoperfusion pariétale inférieure et temporale supérieure gauche [64]. Le tableau VIII page 53 présente les caractéristiques des 4 types de démence évoqués précédemment.

Tableau VIII : caractéristiques principales des 4 types de démence évoqués précédemment

	Critères de diagnostic majeurs	Comportement et Humeur	Autres
Démence vasculaire	*Critères NINDS-AIREN* [61] *Ht Spé.- Fb Sens.* - Maladie cérébro-vasculaire avec signes neurologiques focaux et signes pertinents d'accident vasculaire - Association temporelle entre la démence et la maladie cérébro-vasculaire	- Manque de considération, de réflexion - Aboulie - Pleurs - Modifications de la personnalité - Dépression - Modifications de l'humeur	- Illusions - Hallucinations - Troubles précoces de la marche - Instabilité, chutes - Incontinence - Paralysie pseudobulbaire
Démence liée à la maladie de Parkinson	- Maladie de Parkinson puis apparition d'une démence	- Apragmatisme - Dépression - Anxiété - Psychose - Apathie	- Symptômes de la maladie de Parkinson : akinésie/bradykinésie, rigidité musculaire, tremblement de repos - Troubles du langage - Réponse à la dopa - Asymétrie des signes - Début asymétrique
Démence à corps de Lewy	*Critères de I.G. McKeith et al.*[65] *THt Spé.- Fb Sens.* - Fluctuation des troubles cognitifs, de l'éveil et de l'attention - Hallucinations visuelles - Parkinsonisme	- Trouble du comportement en sommeil paradoxal - Dépression	- Délire systématisé - Hypersensibilité aux neuroleptiques - Chutes répétées - Syncopes - Troubles transitoires de la conscience - Critères de dénervation à la scintigraphie au DAT-scan
Démence fronto-temporale	*Critères de Neary et al.* [66] - Début discret, peu sensible et progression lente > 6 mois - Troubles de l'autorégulation et du contrôle dans les conduites interpersonnelles - Emoussement émotionnel précoce - Perte précoce de la conscience des symptômes mentaux	- Désinhibition - Déclin de l'hygiène et de la tenue vestimentaire - Persévérance, comportement compulsif - Rigidité mentale, difficultés à s'adapter - Hyperoralité et troubles de l'alimentation - Agitation, manque de ténacité - Comportement inapproprié, comportement d'utilisation : utilisation inappropriée d'un objet de manière répétitive par exemple. - Anxiété - Euphorie - Apathie pseudo-dépressive/Inertie - Idées suicidaires - Défaut de sympathie/Empathie	- Altération de l'expression orale - Discours stéréotypé - Echolalie

Ht Spé : Haute Spécificité - THt Spé : Très Haute Spécificité - Fb Sens : Faible Sensibilité

e) L'hydrocéphalie à pression normale

L'Hydrocéphalie à Pression Normale (HPN) apparaît le plus fréquemment chez les personnes âgées de 60 à 70 ans. L'HPN est un syndrome clinique où les ventricules cérébraux sont élargis et est caractérisé par 3 symptômes majeurs, rassemblés autour du terme « la triade de Adam » :

- des troubles de la marche : au stade précoce est observé un ralentissement des pas avec élargissement de la base de sustentation ainsi que des difficultés pour tourner. A un stade plus avancé les pas sont de plus en plus rapprochés et les pieds sont traînés par terre. Des troubles de l'équilibre avec chutes régulières sont observés. Ces troubles sont dus à une compression ventriculaire latérale des fibres des faisceaux cortico-rachidiens approvisionnant les jambes le long de la couronne rayonnante ou corona radiata [67]
- une incontinence urinaire : observation à des stades plus avancés. Une compression des fibres sacrées le long de la couronne rayonnante pourrait endommager les fibres inhibitrices approvisionnant la vessie et entraîner une urgence mictionnelle ou une incontinence. L'urgence mictionnelle apparaît la 1ère puis il y a apparition d'une incontinence contemporaine à l'apparition de la démence.
- un syndrome démentiel : atteintes sous-corticales avec une perte d'intérêt ; troubles de la concentration et de la mémoire à court terme, diminution des initiatives et des troubles des fonctions exécutives. Ces troubles apparaissent plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie.

Il y a également une dilatation ventriculaire radiologiquement démontrée et une obstruction des voies céphalo-rachidiennes, tout en maintenant une pression normale dans le crâne. La ventriculomégalie entraîne une compression accrue des tissus cérébraux environnants et une réduction du flux sanguin dans cette région.
L'HPN a pour origine une composante sub-corticale, provoquant un ralentissement des fonctions mentales ou bradyphrénie et des mouvements, des oublis dus à des troubles de récupération sans perte complète de la mémoire ainsi que des troubles des fonctions exécutives. Les principales différences avec la MA sont donc : l'absence de troubles majeurs de la mémoire, d'une apraxie et d'une anomie, composantes corticales retrouvées dans la MA. De plus des troubles de l'attention et psychomoteurs sont présents dans l'HPN à la différence de la MA. Des perturbations visuo-spatiales ainsi que des capacités motrices complexes sont observées dans la MA mais pas dans l'HPN.
L'échelle MMS peut être utilisée mais est peu sensible pour les troubles cognitifs ayant une composante sub-corticale.
Il est difficile de différentier une HPN d'une atrophie cérébrale. Cependant il a été montré qu'un autre critère, à la fois sensible et spécifique, pouvait être utile pour le diagnostic différentiel entre ces 2 types de démence : le niveau de dilatation des fissures hippocampiques. Ainsi la MA montre une atrophie hippocampique se traduisant par une dilatation des fissures hippocampiques de manière modérée à marquée, à la différence de

l'HPN où les fissures hippocampiques ont une taille normale. L'HPN est caractéristique par la dilatation des cornes temporales des ventricules latéraux [68].
Des examens comme la ponction lombaire, également appelée ponction de décharge ou le test de perfusion du LCR permettraient de prédire la réussite d'un traitement chirurgical de type *shunt* consistant à drainer l'excès de LCR et à mesurer la réponse clinique. Ceci permet aux non-répondeurs de ne pas subir de procédure invasive s'il n'y a pas de réponse clinique observée. Pour les répondeurs le drainage permanent du LCR est la solution symptomatique de choix à l'heure actuelle, en attendant l'établissement d'un véritable *gold standard* pour le diagnostic de l'HPN [67].

G. Prise en charge thérapeutique

Le traitement optimal de patients atteints de maladie d'Alzheimer implique une approche multidimensionnelle et l'implication de nombreux intervenants : le médecin traitant, l'équipe médicale gériatrique et de neurologues, la famille dont l'aidant, les services sociaux et les associations de patients notamment. Une prise en charge non médicamenteuse et médicamenteuse est recommandée.

Les interventions non médicamenteuses sont recommandées en première intention, notamment pour l'amélioration des troubles du comportement.

Les traitements symptomatiques proposés à l'heure actuelle sont d'efficacité relative et ne permettant pas de guérir la maladie ni de retarder son apparition ou son évolution. Leurs objectifs principaux sont de préserver les capacités cognitives et fonctionnelles et de minimiser les troubles du comportement.

Le Plan Alzheimer 2008-2012 propose plusieurs mesures déclinées en objectifs afin d'améliorer la prise en charge de patients atteints de maladie d'Alzheimer (se référer au tableau IX page 56) [25].

Tableau IX : plan Alzheimer 2008-2012 : objectifs et mesures principales pour l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

[25]

Objectifs (O)	Mesures (M)
O1 : Apporter un soutien accru aux aidants	M1 : Développement et diversification des structures de répit M2 : Consolidation des droits et de la formation des aidants M3 : Amélioration du suivi sanitaire des aidants naturels
O2 : Renforcer la coordination entre tous les intervenants	M4 : Labellisation de « Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer » (MAIA) M5 : Mise en place de coordonateurs
O3 : Permettre aux personnes atteintes et à leurs proches de choisir le soutien à domicile	M6 : Renforcement du soutien à domicile, avec l'intervention de personnels spécialisés
O5 : Améliorer l'accueil en établissement pour une meilleure qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer	M16 : Création ou identification au sein des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), d'unités spécifiques pour les patients atteints de troubles comportementaux M17 : Création d'unités cognitivo-comportementales dans les services de soins de suite et de réadaptation M18 : Hébergement des malades jeunes après identification de « centres nationaux de référence pour les malades jeunes »

1) Environnement adapté : structures d'accueil et associations de patients

Des associations comme France Alzheimer ont un rôle primordial dans le circuit de prise en charge. Un de leur rôle principal est de soutenir et d'informer les aidants afin notamment de limiter le sentiment d'abandon. La conférence nationale de la famille a de même pour intention le soutien des aidants de proches atteints de perte d'autonomie.

Il convient de laisser le choix aux patients et à leurs aidants d'un maintien à domicile. Pour cela plusieurs actions sont nécessaires : le développement de possibilités de soin à domicile avec des équipes spécialisées comme des psychomotriciens et des ergothérapeutes, l'amélioration de la prise en compte de la dépendance psychique, le développement d'activités de réhabilitation cognitive et l'adaptation du foyer.

Afin de palier à la demande croissante de places en EHPAD, il est proposé par le Plan Alzheimer 2008-2012 de distinguer 2 types de profils de patients entraînant la création de 2 types de services de soin : les patients atteints de MA possédant des troubles du comportement modérés seraient dirigés vers des services fonctionnant la journée ; les patients atteints de troubles du comportement sévères seraient orientés vers des services de plus petite capacité, soit de 10 à 15 personnes, proposant un hébergement et des activités adaptées.

L'instauration d'unités cognitivo-comportementales dans les services de soins de suite et de réadaptation a pour objectif de donner la possibilité au patient de retourner dans son logement d'origine. Le développement d'unités pour les patients jeunes est également envisagé dans les « centres nationaux pour les malades Alzheimer jeunes ».

2) Interventions portant sur les aidants

La majorité des aidants consacrent en moyenne 6 heures par jour au membre de leur famille atteint de maladie d'Alzheimer. Ce changement dans la vie quotidienne de l'aidant peut être très important et difficile à appréhender notamment pour les aidants ayant une activité professionnelle. Il se produit une détérioration de la qualité de vie de l'aidant ainsi que de son état de santé : plus de la moitié des aidants présentent une dépression ou d'autres types de mortalités 3 ans après l'annonce du diagnostic de MA chez leur proche. Le Plan Alzheimer 2008-2012 a notamment pour objectif d'apporter une aide soutenue aux aidants par la mise en œuvre de différentes mesures adaptées aux besoins des aidants et capitales pour l'optimisation de la prise en charge du patient atteint de MA. Ainsi il a été proposé de développer l'accueil des aidants dans des structures professionnelles de répit. Il a de plus été envisagé de promouvoir la formation des aidants afin qu'ils puissent apporter un soutien optimisé au membre de leur famille atteint. Les éléments abordés doivent entre autres être comment adapter l'environnement et comment maintenir la relation. Enfin il convient de développer une prise en charge commune du patient et de son aidant et le médecin généraliste a un rôle prépondérant dans ce cadre. L'échelle Mini-Zarit permet de mettre en exergue la souffrance de l'aidant [25].
Le Plan Alzheimer 2008-2012 a également pour objectif de simplifier l'accès aux soins pour les patients et pour les aidants. Ainsi un accès unique serait développé quelque soit la localisation sur le territoire national, structures appelées MAIA. Les MAIA viendraient compléter l'action des Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC) ainsi que les réseaux de gérontologie, permettant de regrouper des intervenants des secteurs du soin et médico-sociaux. Il serait de plus question de proposer un coordonateur en début de chaîne de prise en charge qui aurait pour mission de coordonner la prise en charge du patient avec les différents intervenants pluridisciplinaires.

3) Prise en charge non médicamenteuse

Plusieurs thérapies non médicamenteuses sont le plus souvent associées afin de s'adapter au mieux aux besoins de chaque patient.

a) La thérapie comportementale

Il s'agit ici d'une approche individualisée à chaque patient. La 1ère partie consiste à établir un profil précis du comportement du patient en évaluant ses antécédents, les comportements et

les principales manifestations de ces comportements. Il convient alors, selon les préférences du patient, de concentrer le traitement sur 3 comportements clés. Le contexte dans lequel le comportement a d'habitude occurrence est modifié et une stratégie de renforcement et de programmation est alors mise en place dans le but de limiter l'occurrence du comportement en question [69].

b) L'orientation à la réalité

L'orientation à la réalité est une des méthodes les plus utilisées ; elle consiste à faire le patient se rappeler de faits le concernant ainsi que de son environnement. Les patients avec des troubles de la mémoire sont orientés vers leur environnement, grâce à l'utilisation de panneaux ou autres aide-mémoire [69].

c) La thérapie par la validation ou l'empathie

Cette thérapie est une réponse pour certains patients pour lesquels la thérapie de l'orientation à la réalité a échoué.
Afin de diminuer son stress, sa solitude et son ennui le patient met souvent en place une stratégie compensatoire consistant à se répéter son passé et à se réfugier dans ce dernier. Une réalité intérieure est alors créée afin de limiter le contact avec la vie réelle douloureuse. Le but de la thérapie est d'insister sur les émotions et sentiments cachés derrière un discours et un comportement perturbés. Cela procure au patient un aperçu de la vie réelle extérieure [69].

d) La thérapie par réminiscence

Cette thérapie consiste à accompagner le patient afin qu'il revive des expériences passées positives et qui lui sont significatives. Les moyens employés peuvent être l'utilisation de la musique, de l'art ou d'objets familiers afin d'initier une stimulation. Cela pourrait améliorer le sentiment de bien-être du patient, stimuler ses fonctions cognitives et lui procurer du plaisir, mais également améliorer son comportement, ses soins personnels, sa motivation et ses interactions sociales. Il s'agit d'une thérapie aidant à l'affirmation de soi-même.
Des recherches additionnelles sont néanmoins nécessaires afin de démontrer l'efficacité de ces méthodes par l'obtention de données fiables et valides et ainsi permettre la généralisation de leur utilisation [69].

e) Autres thérapies

Les thérapies non médicamenteuses sont de plus en plus individualisées pour chaque patient. Il est important de noter l'importance de la famille et en particulier de l'aidant pour l'obtention d'informations fiables au sujet du patient, informations nécessaires comme base

pour nombre de ces thérapies. Il est donc important que les aidants soient sensibilisés à ces thérapies.

- L'art

L'art, comprenant le fait de dessiner ou de peindre, est reconnu comme une thérapie permettant une stimulation importante, l'amélioration de l'estime de soi et de sa relation avec les autres [69].

- La musique

Chanter, jouer d'un instrument ou écouter de la musique améliorerait le sentiment de bien-être du patient atteint de démence, sa capacité à se souvenir de son passé et aurait un effet bénéfique dans sa relation à l'Autre. Les vocalisations semblent améliorées et le fait de jouer de la musique diminuerait l'agitation du patient [69].

- La thérapie d'activation

Cela inclut entre autres le sport, la danse et le théâtre. La pratique d'un exercice physique régulièrement améliorerait le mental, l'humeur, le sommeil, la confiance en soi ; le nombre de chutes ainsi que l'agitation quotidienne et pendant le nuit seraient réduites. La pratique de la danse appelée « jabadeo », consistant à favoriser l'engagement mutuel des participants et les contacts physiques non sexuels, est vécue comme reposant pour les patients [69].

- La thérapie complémentaire – L'aromathérapie

Plusieurs thérapies peuvent être utilisées pour les patients atteints de démence : l'aromathérapie, la phytothérapie, la réflexologie ou encore les massages. La preuve de leur efficacité reste toutefois à démontrer. La thérapie ayant à l'heure actuelle le plus d'attention est l'aromathérapie. Les huiles essentielles de baume mélisse ou de lavande sont les plus utilisées. Les huiles essentielles créent un environnement favorisant les interactions tout en offrant des expériences sensorielles. Leur emploi par inhalation, crème ou huile de bain permet de proposer un vaste choix et de s'adapter aux préférences de chaque patient. Cela entraînerait une diminution de l'agitation avec une bonne tolérance [69].

- La luminothérapie

L'utilisation de cette thérapie améliorerait les fluctuations des cycles diurnes, fluctuations qui seraient la cause des troubles pendant la nuit ou du syndrome du coucher du soleil, consistant en une hyperactivité et une confusion au coucher du soleil. La luminothérapie améliorerait notamment les troubles du sommeil et réduirait la nervosité [69].

- La thérapie multi-sensorielle

Elle consiste à proposer à un patient de venir dans une pièce où sont placés des éléments relatifs aux différents sens : la lumière, des objets à toucher, des odeurs et des sons. Un bénéfice sur l'agitation a été mesuré. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mettre en évidence ou non une réelle efficacité de cette thérapie [69].

- La thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie interpersonnelle

Les recherches sur la thérapie cognitivo-comportementale ont montré des résultats positifs et leur utilisation tend à se développer de plus en plus. La thérapie interpersonnelle consiste à caractériser la détresse dans laquelle se trouve le patient dans son contexte interpersonnel. Sa détresse doit être classifiée dans l'un des 4 thèmes suivants : le changement/les évènements de la vie, le décès, les disputes interpersonnelles et les difficultés interpersonnelles/de personnalité [69]. Les thérapies avec des animaux et consistant en le visionnage de films de la famille peuvent également être utilisées.

- Compléments alimentaires

La consommation de poissons riches en lipides, d'acides gras polyinsaturés de type omega 3, de curcumin et d'aliments riches en vitamine D permettrait de diminuer le risque de développer des troubles cognitifs et pourrait s'avérer pertinent pour le traitement et la prévention de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ce dernier point requiert de plus amples recherches afin d'être définitivement confirmé [70]

- Aliments médicaux

Plusieurs produits sont actuellement disponibles sur le marché, notamment aux Etats-Unis, pour la maladie d'Alzheimer : le Souvenaid® de Nutricia et le triglycéride caprylique, comme Axona® d'Accera. Souvenaid® associe des acides gras omégas 3, de l'uridine monophosphate, de la choline, des antioxydants et des vitamines B. Il a été montré que ce produit pourrait améliorer la mémoire dans des essais cliniques randomisés contre placebo chez les patients atteints de MA au stade léger et que la tolérance était bonne. Axona® agit au niveau des mécanismes métaboliques liés à la MA aux stades légers et modérés. Il est composé de triglycérides capryliques métabolisés en corps cétoniques et notamment en β-hydroxybutyrate, un composant normalement produit par les neurones quand le glucose vient à manquer. Des résultats d'études positifs ont été mis en évidence mais uniquement chez les patients non porteurs du facteur de risque génétique ApoE4. De plus des effets indésirables importants de type gastro-intestinal ont été recensés [70]. La prudence doit tout de même être de mise sur ces aliments médicaux, comme le précise le rapport du comité consultatif scientifique de l'association américaine *Alzheimer's Association.* Ainsi les aliments médicaux ne sont pas des médicaments et ne sont pas régis par une revue rigoureuse de leur développement garantissant leur efficacité et tolérance, de leur production et de leur qualité par les autorités réglementaires dont la *Food and Drug Administration* (FDA). La confirmation de l'efficacité de leur action est de ce fait difficile à confirmer, les résultats n'ayant pas été revus par des experts scientifiques [71].

Le traitement de patients atteints de maladie d'Alzheimer aux stades légers et modérés déjà sous des anticholinestérasiques par des extraits de feuilles de Ginkgo biloba a montré des bénéfices cognitifs mais la significativité clinique reste à démontrer [72].

4) Prise en charge médicamenteuse

Les inhibiteurs de la cholinestérase sont la 1ère ligne de traitement recommandée pour les patients atteints de MA à des stades légers et modérés. Le glutamate NMDA est quant à lui autorisé pour le traitement des formes modérées et sévères de la MA.
La plupart des médicaments autorisés pour la maladie d'Alzheimer sont basés sur l' hypothèse cholinergique, qui considère qu'une diminution des taux d'ACh est associée à une détérioration de la fonction cognitive. Les médicaments concernés sont : le donépézil, la galantamine et la rivastigmine. A l'inverse la plupart des thérapies en développement, en particulier les Anticorps (Ac) monoclonaux, se basent sur l'hypothèse de la cascade amyloïde : le solanezumab, le gantenerumab ou encore le crenezumab.

a) Les inhibiteurs de la cholinestérase

L'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer est basée sur les réductions de l'activité de l'acétyltransférase et de la synthèse d'ACh, marqueurs pré-synaptiques du système cholinergique. L'ACh a un rôle majeur pour la mémoire et l'apprentissage, la diminution de sa synthèse est fortement impliquée dans les troubles cognitifs observés dans la MA. La diminution de la fixation d'ACh sur les récepteurs post-synaptiques cholinergiques provoque la destruction progressive de neurones cholinergiques dans le cerveau antérieur basal. L'AChE et la ButyrylCholinEstérase (BChE) ont pour but d'hydrolyser l'ACh au niveau de la fente synaptique. L'enjeu est donc de stimuler l'activité des neurones cholinergiques afin de maintenir un taux élevé d'ACh. Pour cela une voie d'action possible est l'inhibition des enzymes dégradant l'ACh, entraînant alors une augmentation de la concentration d'ACh au niveau de la fente synaptique. Un taux plus élevé d'ACh pourrait alors améliorer la transmission nerveuse et impacter positivement les troubles cognitifs. Trois traitements avec ce mécanisme d'action sont actuellement autorisés : le donézépil, la galantamine et la rivastigmine pour les patients atteints de MA aux stades légers et modérés [73]. L'ANSM précise qu'il existe des risques lorsque les anticholinestérasiques sont associés à des traitements à action atropinique comme les neuroleptiques phénothiaziniques. Tout d'abord l'effet des anticholinéstérasiques peut être limité et l'arrêt brutal des traitements atropiniques peut provoquer l'apparition des effets muscariniques du parasympathomimétique avec des crises cholinergiques, pouvant aller jusqu'à l'apparition de convulsions. Une attention particulière est de plus à porter lorsque les anticholinéstérasiques pour la MA sont associés à des anticholinéstérasiques pour l'atonie intestinale, ces associations pouvant entraîner des effets indésirables supplémentaires, notamment au niveau digestif.

a. Le donépézil (Aricept®)

L'Aricept® a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en septembre 1997, il s'agit du premier médicament mis sur le marché dans la maladie

d'Alzheimer. Son utilisation est recommandée pour les stades légers, modérés et modérément sévères. Il s'agit d'un inhibiteur réversible et sélectif de l'AChE constitué à base de pipéridine. Deux dosages existent : 5 mg et 10 mg. La posologie est une prise par jour. Le traitement est instauré à 5 mg puis après équilibre et obtention des premiers résultats cliniques, soit en moyenne 1 mois après le début du traitement, la dose pourra être augmentée à 10 mg par jour.
L'amélioration cognitive apportée par le donézépil est statistiquement significative dans plusieurs essais, que ce soit pour le dosage 5 mg ou 10 mg *versus* placebo à 24 semaines. (1) Sur l'échelle ADAS-Cog : donézépil 5 mg *versus* placebo (-2,01 points *Standard Difference* (SD), 95% CI de -2,69 à -1,34, p<0,00001) et donézépil 10 mg *versus* placebo (-2,80 points SD, 95%CI de -3,74 à -2,10, p<0,00001). (2) donézépil 10 mg *versus* placebo sur l'échelle *Severe Impairment Battery* (SIB) à 24 semaines (5,55 points SIB, 95%CI de 3,60 à 7,49, p<0,00001). (3) donézépil 10 mg *versus* placebo sur l'échelle MMS à 52 semaines (1,84 points MMS, 95%CI de 0,53 à 3,15, p=0,006).
Il y aurait une certaine amélioration de l'état clinique global, ainsi que sur les scores mesurant le comportement et les activités de la vie quotidienne. L'amélioration de la qualité de vie n'a pas été significative. Le traitement à 10 mg aurait une efficacité supérieure au traitement par 5 mg mais provoquerait l'apparition d'effets indésirables supplémentaires. Les principaux Evènements Indésirables (EIs) observés chez les patients traités à 10 mg sont la diarrhée, les nausées, les vomissements, les crampes musculaires, la fatigue, les vertiges et l'anorexie. Ces EIs ont une sévérité modérée et sont transitoires. Ils apparaissent le plus souvent au début du traitement et se résolvent rapidement. Les EIs recensés dans les groupes traités à 5mg étaient l'anorexie, la diarrhée et les crampes musculaires.
En prenant en compte l'ensemble des coûts impliqués et les ressources nécessaires, le coût de la prise en charge globale du donézépil *versus* placebo est équivalent. Cependant il convient de préciser que l'effet du traitement est faible [74].

b. La galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP)

L'AMM européenne initiale a été obtenue en octobre 2000. Son utilisation est recommandée pour les stades légers, modérés et modérément sévères. La galantamine est produite à base d'alcaloïde phénanthrène et est un inhibiteur compétitif non réversible et sélectif de l'AChE. Elle pourrait également agir sur les récepteurs nicotiniques. Les doses de 16 mg à 24 mg quotidiennes sont conseillées. L'augmentation progressive de la dose est recommandée avec un démarrage à 16 mg jusqu'à un équilibre généralement obtenu dans le mois et passage à 24 mg. Son efficacité sur les troubles cognitifs a été jugée statistiquement significative. L'effet maximal sur l'ADAS-Cog a été obtenu à 6 mois et l'efficacité mesurée était équivalente entre les dosages 16 mg et 24mg. (réduction de 3,1 points sur l'ADAS-Cog à 6 mois pour la dose 24 mg, 95% IC [2,6 ; 3,7] sur 4 études, population en intention de traiter). Une efficacité a de plus été montrée sur les activités de la vie quotidienne, mesurée grâce aux échelles *Disability Assessment of Dementia* (DAD) et ADL et sur le comportement grâce à l'échelle NPI. Le profil de tolérance est celui de la classe des anticholinestérasiques, présenté précédemment avec le donézépil [75].

c. La rivastigmine (Exelon®)

L'AMM européenne initiale a été obtenue en septembre 2007. Son utilisation est recommandée pour les stades légers, modérés et modérément sévères. La rivastigmine est un inhibiteur central de type carbamate et d'action inhibitrice pseudo-irréversible sur l'AChE et sur la BChE. Il est recommandé de débuter le traitement existant sous forme de gélule à 1,5 mg deux fois par jour pendant au moins deux semaines, puis si la tolérance est bonne de passer à 3 mg deux fois par jour pendant au moins deux semaines et enfin 6 mg si possible. Une amélioration des troubles cognitifs a été mise en évidence sur l'ADAS-Cog pour les doses quotidiennes de 6 mg et 12 mg à 26 semaines (différence moyenne pondérée -1,99, 95% IC [-2,49 ; -1,50] sur la population en intention de traiter). L'échelle *Progressive Deterioration Scale* a quant à elle permis de mesurer une amélioration sur les activités de la vie quotidienne à 26 semaines avec ces mêmes dosages (différence moyenne pondérée -2,15, 95% IC [-3,16 ; -1,13] sur la population en intention de traiter). Les résultats obtenus aux doses 6 mg et 12 mg par jour sont équivalents à ceux obtenus avec le donézépil concernant l'amélioration des troubles cognitifs et des activités de la vie quotidienne. Une nouvelle forme pharmaceutique a récemment été développée : il s'agit d'un patch transdermique à 9,6 mg/jour et 17,4 mg/jour. Le patch à plus faible dosage a montré une efficacité équivalente avec les gélules et avec le patch à plus fort dosage mais moins d'EIs ont été observés, tels que la nausée, les vomissements et les vertiges ; son utilisation est donc recommandée [76].

Aucune différence d'efficacité n'a pu être mise en évidence entre ces trois traitements. Il y aurait toutefois moins d'EIs avec le donézépil qu'avec la rivastigmine.

b) Un antiglutamate : la mémantine (Ebixa®)

La libération excessive de glutamate entraîne la suractivation des récepteurs NMDA puis l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et ainsi la mort de neurones. Les antagonistes des récepteurs NMDA auraient donc pour objectif de protéger les neurones en limitant la suractivation des récepteurs tout en maintenant leur activation physiologique.
Ebixa® a obtenu son AMM européenne initiale en mai 2002. La mémantine est un antagoniste des récepteurs NMDA non compétitif avec une affinité modérée pour ces récepteurs, destinée aux patients atteints de MA aux stades modérés, modérément sévères et sévères. Il a été mis en évidence une amélioration de la cognition à 6 mois (2,97 points sur la SIB, 95% IC [1,68 ; 4,26], p<0,00001). Une amélioration du comportement a de plus été notée grâce à l'échelle NPI (2,76 points, 95% IC [0,88 ; 4,63], p=0,004). Une impression de changement a de surcroît été mise en exergue grâce à l'échelle *Clinician Interview Based Impression of Change* (CIBIC) (0,28 points, 95% IC [0,15 ; 0,41], p<0,0001). Un effet bénéfique sur les activités de la vie quotidienne a de même été recensé avec l'échelle *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (ADCS)-ADL_{sev} (1,27 points, 95% IC [0,44 ; 2,09], p=0,003). L'agitation enfin serait minimisée avec le traitement par mémantine. La tolérance est bonne [77].

Association de traitements

Tous les traitements présentés précédemment ont une tolérance générale relativement convenable et des efficacités symptomatiques démontrées. Tout d'abord des données précliniques ont mis en exergue un effet synergique sur l'augmentation du taux d'ACh après traitement par le donézépil et la mémantine. Un essai clinique randomisé en double aveugle a évalué l'efficacité de la mémantine associée au donézépil *versus* le donézépil seul pour le traitement des patients atteints de maladie d'Alzheimer aux stades modérés et sévères. Les patients recevaient en plus de leur traitement habituel par donézépil, soit de la mémantine soit du placebo. Une amélioration notable a été mise en évidence à 24 semaines sur la fonction cognitive, le comportement, les activités de la vie quotidienne et le statut clinique général dans le groupe donézépil + mémantine *versus* donézépil seul. Des études observationnelles d'association de la mémantine avec un anticholinestérasique ont montré un ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel. D'autres études ont montré le bénéfice de l'association, en particulier sur les composantes telles que la mémoire, l'orientation, l'attention, le langage, les interactions sociales, la praxie visuo-constructive, l'autonomie et la dépendance vis-à-vis des soins, l'irritabilité, l'agitation, le comportement pendant la nuit et l'appétit. Les aggravations cliniques apparaissaient comme diminuées dans le groupe association à 6 mois. Le ralentissement du déclin clinique, fonctionnel et l'amélioration sur les activités de la vie quotidienne seraient d'autant plus important que l'exposition à l'association est prolongée. Le taux d'admission dans une institution médicalisée serait nettement inférieur pour les patients traités par la combinaison de traitements et sans impact sur le taux de décès. La tolérance de l'association était correcte avec des EIs d'intensité légère à modérée, dont principalement des chutes. Il est recommandé de traiter les patients atteints de MA au stade léger avec un anticholinestérasique puis d'ajouter la mémantine lors du passage au stade modéré. La mémantine peut également être instaurée après dégradation suite à un traitement par anticholinestérasique. Le traitement par association de la mémantine à un anticholinestérasique pour le traitement symptomatique de patients atteints de MA aux stades modérés et sévères est recommandé [78].

Les gériatres, neurologues, psychiatres et les médecins généralistes capacitaires en gériatrie sont autorisés à prescrire tous ces médicaments pour la première fois. Les médecins généralistes sont autorisés à effectuer un renouvellement d'une durée maximale d'un an. Passé ce délai la prescription doit de nouveau être validée par un spécialiste [79].

c) Traitements psychotropes associés

L'utilisation des psychotropes est recommandée en monothérapie, de préférence par une administration par voie orale. Le traitement par ce type de molécules doit être le plus court possible et doit être supprimé dès que les symptômes ont diminué ou qu'une prise en charge non médicamenteuse des troubles peut être envisagée.

Le traitement par les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou par d'autres types d'antidépresseurs est recommandé chez les personnes âgées pour des épisodes de dépression à des stades modérés et sévères. Les principales molécules concernées sont : la fluoxétine, la sertraline, le citalopram et la paroxétine. De plus ces traitements auraient un effet bénéfique sur les changements émotionnels, l'agitation, l'anxiété, les idées délirantes ainsi que l'impulsivité. L'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase de 2nde génération sélectifs peut de même être pertinente. Les antidépresseurs venlafaxine et mirtazapine seraient utiles pour les états dépressifs et d'apathie. Enfin les médicaments ciblant la recapture de la noradrénaline comme la miansérine ou la mirtazapine pourraient être utiles pour lutter contre les insomnies.

Les antipsychotiques sont efficaces sur l'agitation, l'agressivité et les symptômes psychotiques à la condition qu'il existe des mécanismes délirants sous-jacents. Les effets indésirables observés sont des effets neurologiques pyramidaux comme l'akinésie, la confusion, ou encore la rétention urinaire. Le traitement par certains neuroleptiques peut entraîner un effet cholinergique latéral, ce qui peut aggraver les troubles cognitifs. Le déficit de la transmission cholinergique étant important dans la MA, il convient de porter une vigilance particulière sur ce type de traitements. Le traitement par des antipsychotiques de nouvelle génération ou atypiques est pertinent lorsque qu'il y a présence de troubles psychotiques et comportementaux. La rispéridone aux doses 0,25 mg à 1 mg ainsi que l'olanzapine aux doses 2,5 mg à 5 mg font partie de cette classe de médicaments, avec des effets sur les troubles psychotiques, l'agressivité et l'agitation. Le risque de développer des effets extrapyramidaux est présent. Pour certains experts le risque d'AVC est important avec ce type de médicaments atypiques.

Les anxiolytiques recommandés sont des benzodiazépines à demi-vie courte, à métabolisation autre que par le foie et n'entraînant pas la formation de métabolites actifs, comme l'oxazépam et le lorazépam. Les risques rencontrés sont : la sédation, l'aggravation des troubles de la mémoire, la sensation de manque en cas d'arrêt rapide du traitement, des chutes ou encore une agitation paradoxale. La buspirone serait utile pour le traitement de l'agitation et de l'anxiété mais sa demi-vie longue limite la pertinence de son utilisation. Le traitement par ce type de molécules doit durer le temps de la crise et ne doit pas être trop long.

Le traitement par des hypnotiques non benzodiazépiniques tels que le zolpidem et la zopiclone doit être de courte durée et une attention particulière est à porter au zolpidem, à cause d'un risque d'hallucinations.

Les thymorégulateurs, comme le valproate et la carbamazépine auraient une utilité après un traitement par des molécules sérotoninergiques ou antipsychotiques ayant échoué. Les principaux effets indésirables mis en évidence sont la sédation, l'encéphalopathie ou encore la confusion et cela limite la prescription de ce type de médicaments [80].

II. Le développement clinique dans la maladie d'Alzheimer

Le plan Alzheimer 2008-2012 a pour objectif n°7 de renforcer la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Cela a permis d'allouer un budget pour conduire différentes mesures dans ce but, dont la création d'une unité française de coordination et de développement de la recherche sur la MA, la formation d'un groupe de recherche sur la méthodologie dans les essais cliniques, ou encore le développement des collaborations entre recherches publique et privée [25].

De nombreux traitements potentiels sont actuellement en phase de développement clinique : des thérapies symptomatiques et d'autres tentant de modifier l'évolution de la maladie d'Alzheimer. La meilleure connaissance des processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer permet de proposer des molécules adaptées à différentes cibles thérapeutiques. Deux principaux types de molécules tentant de retarder ou de prévenir l'évolution de la maladie appelées *Disease-Modifying Therapies* (DMTs) sont en cours de développement : celles tentant de limiter l'agrégation des plaques amyloïdes et celles luttant contre l'accumulation des protéines Tau. L'immunothérapie est un axe majeur de développement testé, consistant à provoquer, augmenter ou supprimer les réponses immunitaires chez le vivant. Les nombreux échecs récents de molécules en développement peuvent être dus entre autres à des traitements instaurés trop tardivement, à des stades trop évolués pour pouvoir modifier le court de la maladie ou que l'élimination de l'amyloïde n'entraîne pas de retentissement clinique bénéfique. Malgré les nombreux échecs de développement des traitements potentiels ces dernières années, la meilleure compréhension de la physiopathologie de la MA, la mise à jour des critères de diagnostic notamment aux stades précoces, le renforcement de l'utilisation de techniques d'imagerie pour le diagnostic ainsi que l'amélioration des schémas des études cliniques peuvent permettre de penser à de futurs succès des molécules en développement clinique actuellement.

Les DMTs auront, si démontré, surtout un bénéfice sur les stades précoces de la MA, l'utilisation des traitements symptomatiques sera toujours nécessaire pour les stades plus évolués de la maladie. Le développement de traitements symptomatiques améliorés serait donc pertinent entre autres pour ce type de patients. Pour les patients aux stades précoces, une utilisation de DMTs ainsi que de traitements symptomatiques pourrait s'avérer bénéfique afin de retarder ou prévenir la progression de la maladie et de lutter contre les symptômes de celle-ci. Il pourrait également être envisagé dans le futur que plusieurs traitements type DMTs, agissant sur différentes cibles thérapeutiques, soient associés afin d'optimiser les chances d'obtenir un bénéfice clinique.

Pour des raisons de synthèse, le travail s'est concentré sur les molécules en phase avancée du développement clinique.

A. Différentes voies de développement

1) Molécules anti-amyloïde beta

Les principales cibles de développement sont d'éliminer l'Aβ soluble vers le plasma, de désagréger les fibrilles d'amyloïde en cours de formation ou de supprimer les plaques amyloïdes par phagocytose microgliale. Les principaux traitements anti-amyloïdes sont : l'immunothérapie active avec les vaccins et l'immunothérapie passive avec les Ac monoclonaux. Le mécanisme d'action de ces immunothérapies repose sur deux hypothèses. D'une part l'Ac se fixe à l'$A\beta_{1\text{-}42}$ dans le plasma et empêche cet Aβ d'atteindre le cerveau. Un gradient différentiel se forme alors puisque moins $A\beta_{1\text{-}42}$ est détecté dans le système sanguin. L'Aβ est de ce fait attiré du cerveau vers le système sanguin afin de rétablir l'équilibre initial. Cette hypothèse est appelée « l'évier périphérique » en rapport avec l'attraction de $A\beta_{1\text{-}42}$ vers la périphérie. La seconde hypothèse consiste à penser que l'Ac franchit la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) et va marquer l'Aβ afin qu'il soit reconnu par les systèmes de destruction, comme la phagocytose microgliale, pour entraîner une action sur les plaques, par drainage pour l'$A\beta_{1\text{-}42}$ non agrégé en plaques ou par désagrégation pour les fibrilles d'amyloïde en cours de formation [81].

Les résultats des essais cliniques passés ont montré que malgré le fait que la réponse immunitaire ait été détectée, le retentissement sur les symptômes n'était pas notable chez les patients à des stades modérés. L'accumulation des plaques amyloïdes à ce stade est déjà trop importante. Suite à l'évolution des critères diagnostic avec la prise en compte de stades plus précoces, l'utilisation croissante des techniques d'imagerie, ainsi qu'avec la publication des résultats des essais cliniques passés, l'axe de recherche maintenant ciblé est de proposer le traitement aux patients en amont, bien avant le déclenchement de la démence, quand la charge amyloïde est faible et que le nombre de neurones fonctionnels est important, pour une optimisation des effets des traitements modifiant l'évolution de la maladie.

Les essais cliniques ayant évalué l'immunothérapie passive bapineuzumab ont montré l'apparition d'anomalies à l'imagerie n'étant pas nécessairement associés à des signes cliniques : ces anomalies sont appelées *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA). Deux principaux types d'anomalies ont été recensées : des oedèmes vasogéniques appelés *ARIA-Edema-Effusions* (ARIA-E) et des microsaignements cérébraux entraînant des dépôts d'hémosidérine appelés *ARIA-Hemosiderin deposition* (ARIA-H). Les essais cliniques étudiant les anti-Aβ suivent donc de très près ces évènements.

a) Immunothérapie active

L'immunothérapie active consiste à administrer un antigène à un patient et ainsi induire une réponse immunitaire d'anticorps dirigés contre l'$A\beta_{1\text{-}42}$.
Depuis l'apparition d'EIs Graves (EIGs), comme la méningoencéphalite chez 6% des patients inclus dans l'essai AN-1792, la partie de la molécule injectée associée à la réaction

inflammatoire des cellules T a été enlevée, pour ne laisser que la partie nécessaire à la formation des Ac anti-Aβ. Les premiers acides aminés 11-15 de l'Aβ correspondent à l'épitope de la cellule B ou la région N-terminale sont préservés dans les nouvelles immunothérapies tandis ce que les acides aminés 15-42 de l'Aβ correspondant à l'épitope de la cellule T, soit la section C-terminale, sont supprimés.

CAD-106 – Novartis et co-développeur Cytos Biothechnology

Le CAD-106 est un vaccin constitué d'acides aminés 1-6 du peptide Aβ, l'épitope de la cellule B, associé à un transporteur Qb pour optimiser la réponse immunitaire et réduire le potentiel de provoquer une réponse inflammatoire des cellules T contre l'$A\beta_{1-42}$. Plusieurs essais cliniques ont été conduits jusqu'à présent dont une étude de phase I chez les patients aux stades légers et modérés de la MA qui a montré que le produit avait une tolérance correcte avec comme principaux EIs des maux de tête, des réactions aux sites d'injection ou encore de la fatigue. Une réponse immunitaire avec la production d'anticorps spécifiquement dirigés contre l'Aβ a été mesurée. Deux études de phase II de tolérance chez des patients atteints de MA au stade léger ont de même mis en évidence une réponse immunitaire avec des taux plasmatiques d'$A\beta_{1-40}$ et d'$A\beta_{1-42}$ augmentés par rapport à la visite de début d'étude. Une étude de phase II évaluant des injections intramusculaires du CAD-106 chez les patients au stade léger de la MA a été finalisée, les résultats devraient être prochainement divulgués [82].

Affitope AD-02 – Affiris AG

L'Affitope quant à lui mime l'épitope de la cellule B mais n'a aucune séquence en commun. Cela permet également de minimiser le risque de provoquer une réaction inflammatoire provenant des cellules T dirigées contre l'$A\beta_{1-42}$ naturellement présentes dans le corps. Une étude de phase I mis en évidence un profil de sécurité et de tolérance de l'Affitope satisfaisant chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer aux stades légers et modérés et a montré une efficacité suite à l'analyse du MMS, l'un des critères secondaires de l'étude. Il a été montré dans cette étude que les patients ayant un MMS de 20 ou plus au début de l'étude avaient un ralentissement de leur déclin cognitif, contrairement aux patients ayant un MMS<20 au début de l'étude. Une stabilisation du poids est également à noter. Une étude de phase II chez des patients à des stades précoces de la MA s'est récemment terminée, avec une publication prochaine des résultats [83].

b) Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive consiste à injecter un anticorps monoclonal produit à l'extérieur du corps et dirigé contre l'$A\beta_{1-42}$. Trois molécules sont actuellement à un stade avancé, phase II ou III, de leur développement : le solanezumab, le gantenerumab et le crenezumab. Le bapineuzumab a été la première immunothérapie passive testée dans la maladie d'Alzheimer.

L'apparition d'ARIA-E, en particulier chez les patients au profil génétique ApoE4, au cours d'une phase II ainsi que la non-atteinte des objectifs de la phase III où les taux d'Aβ dans le LCR n'étaient pas significativement modifiés dans le groupe bapineuzumab *versus* placebo ont entraîné l'arrêt de son développement clinique [81].

Le solanezumab – Eli Lilly

Le solanezumab est un anticorps monoclonal humanisé agissant sur le domaine central de l'amyloïde Aβ soluble, avant son agrégation en plaques mais ne se lie pas aux fibrilles amyloïdes.
Les études de phases II ont montré une augmentation des taux plasmatiques des composants solubles de l'Aβ et dans le LCR, effet augmentant proportionnellement à la dose, mais pas d'effet significatif sur la cognition mesurée par l'ADAS-Cog, soit l'absence de retentissement clinique comparativement aux modifications observées sur les taux de biomarqueurs. Les précédents essais de Phase III, EXPEDITION 1 et EXPEDITION 2 chez plus de 2000 patients aux stades légers et modérés de la MA, avaient pour but d'étudier l'Ac à une dose de 400 mg en injection IntraVeineuse (IV) tous les mois pendant 80 semaines. Ceux-ci ont mis en évidence des taux d'Aβ plasmatiques augmentés, des taux d'$A\beta_{1-42}$ et d'$A\beta_{1-40}$ augmentés dans le LCR, un taux d'$A\beta_{1-40}$ libre réduit et un taux d'$A\beta_{1-42}$ libre augmenté dans le cerveau dans le groupe total modéré et léger de patients participant à l'essai et dans le groupe stade léger, signe de la désagrégation progressive des plaques avec un taux d'$A\beta_{1-42}$ momentanément augmenté dans le cerveau. Le solanezumab pourrait agir en ne traversant pas la BHE et en formant un gradient d'Aβ entraînant cette dernière à migrer des plaques cérébrales au système sanguin périphérique. Cependant cette fois encore aucun effet positif n'a pu être montré sur les critères primaires de cognition, l'ADAS-Cog 11 et de fonction, l'ADCS-ADL. De plus il convient d'ajouter que l'analyse d'un sous-groupe de patients au stade léger dans l'étude EXPEDITION 1 a permis de montrer une diminution du déclin cognitif quand la mesure de la cognition est faite par l'échelle ADAS-Cog14. L'essai EXPEDITION 2 a été amendé en conséquence afin d'évaluer uniquement la cognition en tant que critère primaire unique chez les patients au stade léger de la MA. Un ralentissement du déclin cognitif a également été mesuré mais pas avec des proportions statistiquement significatives. L'analyse de données regroupées des 2 essais cliniques chez les patients au stade léger de la MA montre en revanche un ralentissement statistiquement significatif du déclin cognitif. Une amélioration tardive et augmentant dans le temps a été mise en évidence sur les activités de la vie quotidienne des patients au stade léger de la maladie d'Alzheimer. En revanche aucun résultat statistiquement significatif n'a pu être montré entre le produit et le placebo, que ce soit sur l'Aβ mesurée au TEP, sur les mesures volumétriques à l'imagerie ou sur les taux de protéines t-Tau et phospho-Tau dans le LCR. Un signal d'efficacité sur des mesures cliniques a bien été perçu mais le résultat obtenu avec les biomarqueurs ne montre pas de concordance, ce qui pose à nouveau la question de la concordance et de l'association entre les biomarqueurs et le retentissement clinique [84].

Il est actuellement testé depuis le 3ème trimestre 2013 dans une phase III appelée EXPEDITION 3 au stade léger de la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant une charge amyloïde augmentée confirmée. Les patients reçoivent 400 mg de solanezumab ou le placebo en injection IV toutes les 4 semaines pendant 18 mois. Deux mille cent patients sont planifiés pour cette étude. Les résultats sont attendus pour fin 2016 [85]. Ces résultats permettront d'informer sur l'intérêt de l'utilisation des DMT ciblant l'Aβ au stade léger. L'enjeu est non seulement que les résultats soient statistiquement significatifs mais surtout cliniquement significatifs. Un traitement concomitant par les inhibiteurs de l'AChE et par la mémantine est possible tant que ces traitements sont stables.

L'essai de phase III EXPEDITION EXT ou LZAO consiste en une phase d'extension en ouvert, après les essais EXPEDITION 1 et EXPEDITION 2, où 1275 patients précédemment inclus dans ces essais recevront le solanezumab. L'essai devrait durer 100 semaines avec une fin planifiée pour le 2ème trimestre 2016 [86].

Il semble être bien toléré avec peu d'évènements type ARIA-E et ARIA-H dans le cerveau ; 2 ARIA-E ont été observés sur plus de 2000 patients randomisés et 19% des patients inclus ont présenté des ARIA-H mais avaient le facteur de risque génétique ApoE4 et ne montraient qu'un microsaignement. Les principaux EIs recensés ont été : l'angine, la léthargie, les éruptions cutanés et les malaises.

Son arrivée sur le marché américain et européen est planifiée pour 2018 et au Japon en 2019.

Le gantenerumab – Roche/Chugai/MorphoSys

Le gantenerumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé, ayant pour cible à la fois la partie N-terminale et la partie centrale des fibrilles d'Aβ. L'Ac pourrait traverser la BHE, se fixer sur les plaques amyloïdes et agir en éliminant les plaques amyloïdes existantes par l'activation de la phagocytose microgliale et en prévenant la formation de nouvelles plaques. Des souris transgéniques traitées par l'Ac et d'autres traitées par le placebo ont montré une diminution nettement supérieure des plaques amyloïdes dans le groupe traité par le gantenerumab par rapport au groupe placebo. Une sous-étude TEP d'une étude de phase I randomisée en aveugle contre placebo a mis en évidence une diminution dose-dépendante de l'Aβ dans le cerveau chez les patients atteints de MA aux stades légers et modérés. Les patients étaient inclus dans des groupes traités à 60 mg, 200 mg ou par le placebo. Le changement moyen du taux d'amyloïde dans le cortex cérébral par rapport au placebo a été de -15,6% (95% IC [-42,7 ; 11,6]) pour le groupe 60 mg et de -35,7% (95% IC [-63,5 ; -7,9]) pour le groupe 200 mg. Le traitement par la dose 200 mg a fait apparaître à l'IRM des œdèmes vasogéniques ou une inflammation chez 2 patients homozygotes pour l'ApoE4, sur un total de 6 patients inclus dans la cohorte 200 mg. Les évènements ont été spontanément résolus à l'arrêt du traitement [87].

L'étude clinique de phase II-III appelée Scarlet RoAD étudiant l'efficacité et la tolérance du gantenerumab au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer est actuellement en cours et a inclus 770 patients. Il s'agit d'un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle *versus* placebo où sont testées les doses de 105 mg et 225 mg en injection Sous-Cutanée (SC) toutes les 4 semaines, pendant 2 ans avec la possibilité d'une extension de la période de traitement de 2 ans supplémentaires. Les résultats sont attendus pour le 2ème trimestre 2018. Un traitement concomitant par les inhibiteurs de l'AChE et par la mémantine est interdit pendant la première partie de l'essai, soit pendant les deux premières années mais est autorisé pendant les 2 années suivantes optionnelles [88]. Cet essai va permettre de déterminer s'il est possible de démontrer le ralentissement du développement de la maladie à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

Les précédents essais cliniques ont mis en évidence l'apparition d'œdèmes vasogéniques. Les endroits où apparaissent les ARIA-E étant ceux où l'élimination des plaques a été la plus importante, cela pourrait être une composante stipulant de l'efficacité du produit à éliminer les plaques amyloïdes et il s'agirait là d'obtenir des bénéfices supérieurs aux risques encourus.

Une étude de phase III appelée Marguerite RoAD a démarré en 2014 et consiste à évaluer l'efficacité du gantenerumab sur la cognition et la fonction ainsi que sa tolérance chez les patients atteints de MA au stade léger. Un traitement concomitant par les inhibiteurs de l'AChE ou par la mémantine est possible tant que ces traitements sont stables [89].

Le crenezumab – Genentech/AC Immune/Roche

Le crenezumab est un anticorps monoclonal anti-Aβ humanisé dirigé contre les régions 12-23 de l'Aβ et semble se fixer aux monomères, aux oligomères et aux fibrilles de l'Aβ. Il a été modifié pour être accompagné de l'isotope modifié Immunoglobuline 4 (Ig) de l'Ig afin de diminuer l'affinité de fixation sur les récepteurs Fc des leucocytes, réduisant ainsi le risque de déclencher des réactions immunitaires inflammatoires. Les études de phase I ont montré un profil de tolérance très correct, en particulier concernant les ARIA-E et ARIA-H.

L'essai clinique de phase II nommé ABBY a étudié l'efficacité et la tolérance du crenezumab jusqu'à 15mg/kg en injections IV et SC chez 431 patients atteints de maladie d'Alzheimer aux stades légers et modérés. L'étude a montré une tendance à ralentir le déclin des capacités cognitives mesuré par l'ADAS-Cog12 chez les patients traités par la forme IV du crenezumab *versus* placebo mais n'a pas mis en évidence d'effet sur le fonctionnement global, mesuré par la CDR-SB. L'effet bénéfique observé sur le déclin cognitif était significatif aux stades légers de la maladie d'Alzheimer (-35,4% sur le MMS, p=0,036). Une réduction a été observée sur le déclin fonctionnel global au stade léger, même si non significatif (-19,6% sur la CDR-SB, p=0,42). Ces effets n'ont pas été observés avec la forme SC du crenezumab à une dose ½ de la forme IV. Une étude de biomarqueurs appelée BLAZE a inclus 91 patients aux stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer, positifs à l'amyloïde sur le TEP. La tendance

observée sur le déclin cognitif chez les patients aux stades légers est comparable à celle de l'étude ABBY, même si les résultats pour l'étude BLAZE n'étaient pas significatifs. Dans ces 2 études un traitement concomitant par les inhibiteurs de l'AChE et par la mémantine est possible tant que ces traitements sont stables. Une étude clinique de Phase II d'extension en ouvert évalue la sécurité et la tolérance à long-terme du crenezumab chez 360 patients ayant terminé la période de traitement des études ABBY ou BLAZE. Les patients traités par le crenezumab continuent le traitement dans les mêmes conditions ; les patients ayant reçu le placebo dans ces études recevront le traitement actif dans l'étude d'extension. L'étude devrait se terminer en septembre 2016 [90].

Les immunoglobulines intraveineuses

Les ImmunoGlobulines IntraVeineuses (IGIV) concentrées proviennent d'Ac IgG dérivés de plasmas de sujets sains et contiendraient naturellement des auto-Ac anti-Aβ. Elles se fixeraient sur les oligomères de l'Aβ au niveau des parties C-terminale et centrale.
La principale IGIV en développement est celle de Baxter mais les résultats des phases III obtenus ne sont pas significatifs.

Prévention de la maladie d'Alzheimer

Des essais cliniques préventifs se développent chez une population asymptomatique à risque de développer la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'identifier des sujets sains au niveau cognitif mais à risque de développer la maladie d'Alzheimer, soit parce qu'ils sont porteurs d'une mutation type PS, soit parce qu'ils ont une charge amyloïde augmentée dans le cerveau.

L'essai de phase II/III *Dominated Inherited Alzheimer Network* (DIAN) est conduit par la *DIAN-Trial Unit* (DIAN-TU), regroupant le DIAN, l'*Alzheimer's Association*, la *DIAN Pharma Consortium* dont font partie Biogen Idec, Elan, Genentech, Jannsen Alzheimer Immunotherapy, Pfizer, Eli Lilly, Novartis, Roche, Sanofi et Mithridion. Il a démarré en décembre 2012 et s'intéresse aux personnes à risque de développer une maladie d'Alzheimer à déclenchement précoce à cause d'une mutation héréditaire entraînant une maladie d'Alzheimer autosomique dominante. Les mutations concernent les gènes PS1, PS2 et la protéine précurseur de l'amyloïde. Le but est de mesurer si les traitements permettent de retarder ou prévenir l'apparition de la démence, par le suivi des marqueurs d'efficacité et de tolérance [91]. Deux-cent dix patients sont planifiés pour cette étude qui devrait durer 2 ans. Les deux molécules étudiées, possédant des mécanismes d'action différents, sont le solanezumab et le gantenerumab. Elles sont fournies gratuitement par les deux industries pharmaceutiques Eli Lilly et Roche, respectivement. Les personnes sont randomisées aléatoirement dans le bras gantenerumab, 225 mg en injection SC toutes les 4 semaines (37,5%), solanezumab, 400 mg en injection IV toutes les 4 semaines (37,5%), placebo du gantenerumab (12,5%) ou placebo du solanezumab (12,5%). Une cohorte de personnes

n'ayant pas la mutation recevra le placebo. Le coordonateur national français est le Pr Hannequin du CHU de Rouen.

L'essai de phase II *Alzheimer's Prevention Initiative* (API) étudie l'effet du crenezumab chez une famille colombienne de 300 personnes d'une trentaine d'années asymptomatique possédant des mutations de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer. La mutation PS1 E280A entraîne une prédisposition à développer la maladie à un jeune âge. Il a débuté en décembre 2013. Cent personnes porteuses de la mutation recevront 300 mg de crenezumab, 100 personnes porteuses de la mutation recevront le placebo, en injection SC toutes les deux semaines pendant 260 semaines. Une cohorte de 100 personnes non porteuses de la mutation sera également incluse et recevra le placebo [92]. Vingt-quatre personnes non porteuses de la mutation proviendront des Etats-Unis. L'essai est mis en place conjointement par le *National Institutes of Health* américain (NIH), Genentech, l'institut Banner sur Alzheimer et l'Université de Antioquia en Colombie.

L'essai de prévention de phase III appelé *Anti-Amyloïde treatment in Asymptomatic Alzheimer's disease* ou A4 étudie l'effet des thérapies anti-amyloïde chez des personnes asymptomatiques étant positives à l'amyloïde sur le TEP [93]. Il a démarré en février 2014. Le but est de faire le lien entre les essais sur les 2 types de maladie d'Alzheimer : sporadique et autosomique dominante. Il s'agit de sélectionner des personnes dont les modifications précliniques des biomarqueurs correspondent à celles observées chez les populations pré-cliniques sporadiques et génétiques inclues dans les études. Le solanezumab a été le produit sélectionné dans cette étude. Mille personnes d'au moins 70 ans seront inclues dans cette étude qui doit durer 3 ans avec une randomisation 50% dans le bras solanezumab 400 mg en injection IV et 50% dans le bras placebo. En plus des 1000 patients positifs à l'amyloïde sur le TEP qui seront randomisés, 500 patients amyloïde-négatifs au TEP devraient être inclus. L'étude est financée par le NIH et par des organisations privées dont Eli Lilly et la coordination est faite par l'ADCS.

2) Les inhibiteurs de BACE

L'enzyme β-sécrétase a pour rôle de cliver le site β de l'APP pour permettre la formation des peptides $A\beta_{1-42}$. Les inhibiteurs de cette enzyme sont appelés des inhibiteurs de BACE. Ils empêcheraient la β-sécrétase de cliver l'APP et la formation des peptides $A\beta_{1-42}$ serait alors limitée. Ces molécules pourraient de ce fait avoir un effet sur la progression de la maladie et être considérées comme des DMTs. Le MK-8931 est l'inhibiteur de BACE le plus en avance dans son développement.

Le MK-8931 – Merck

L'inhibition de l'enzyme BACE entraînerait une diminution de la formation de l'Aβ, des oligomères et des plaques amyloïdes. Une étude de phase I chez des volontaires sains a mis en

évidence un taux d'$A\beta_{1-40}$ diminué dans le LCR dans le groupe traité par le MK-8931 par rapport au groupe placebo ; il en était de même pour l'$A\beta_{1-42}$ et pour le site β de l'APP. Aucun EIG n'a été recensé. Les principaux EIs recensés étaient : les maux de tête, les nausées et vomissements, les vertiges, les insomnies et les douleurs du dos. Malgré les récents consensus admettant que les DMTs auraient une action plus efficace aux stades précoces de la MA, le développement clinique du MK-8931 a démarré aux stades légers et modérés. Une étude de phase II/III randomisée, en double aveugle ayant démarré en novembre 2012 est actuellement en cours chez 1960 patients atteints de MA aux stades légers et modérés. L'étude appelée EPOCH est composée de deux parties et étudie l'effet du MK-8931 aux doses 12 mg, 40 mg et 60 mg *versus* placebo. La partie 1 étudie l'efficacité notamment sur la cognition et sur la fonction et la tolérance du MK-8931 *versus* placebo pendant 78 semaines. Une partie 2 d'extension optionnelle en double aveugle de 260 semaines est proposée [94]. Les résultats d'une récente analyse intermédiaire permettent au recrutement de continuer. Les données correspondant au critère primaire devraient toutes avoir été collectées pour avril 2017. Une étude de phase III randomisée en double aveugle appelée APECS a démarré en novembre 2013 et étudie l'efficacité et la tolérance du MK-8931 *versus* placebo chez 1500 patients atteints de MA au stade prodromal, traités pendant 104 semaines par 12 mg, 40 mg ou par le placebo, une fois par jour *per os*. L'étude devrait être finalisée pour mars 2018. Un traitement concomitant par les inhibiteurs de l'AChE et par la mémantine est possible tant que ces traitements sont stables [95].

3) Molécules anti-protéine Tau

La protéine Tau est une composante essentielle impliquée dans les processus physiopathologiques de la MA. Une fois séparée du microtubule, la protéine Tau devient hyperphosphorylée et il y a formation de DNF. Les molécules anti-Tau ont pour enjeu de stabiliser les microtubules et de lutter contre l'agrégation des protéines Tau et la formation de DNF.
La molécule la plus en avance au niveau de son développement est le LMTX.

<u>Le LMTX ou Trx-0237 – TauRx Therapeutics Ltd</u>

Rember ou TRx-0014 est une thérapie anti-Tau de première génération étudiée au cours d'une phase II chez des patients aux stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer. L'étude de 24 semaines se concentrait sur le test de 3 doses : 30 mg, 60 mg et 100 mg trois fois par jour. La cognition a été significativement améliorée chez les patients au stade modéré à 24 semaines traités par 60 mg. Le bénéfice sur le déclin cognitif du traitement *versus* placebo a été élargi aux stades légers et modérés à 50 semaines.
Le LMTX, ayant comme élément actif le methylthionium, tout comme le Rember, est un inhibiteur de seconde génération de l'agrégation de Tau luttant contre les protéines Tau mal formées ou agrégées. Il est également appelé bleu de méthylène ou chlorure de methylthioninium. Un 1er essai de Phase III évalue le LMTX aux doses 150 mg et 250 mg par

jour chez plus de 800 patients aux stades légers et modérés de la MA [96]. Un 2nd essai de phase III évalue le produit à 200 mg chez 500 patients au stade léger de la MA [97]. Les résultats de ces 2 essais sont attendus pour début 2015 et milieu 2015, respectivement.

4) Traitements symptomatiques

Chez les patients étant à des stades modérés et sévères, l'implication de traitements DMTs semble peu pertinente, du fait de la quantité trop importante de plaques amyloïdes présentes dans le cerveau. Le développement de traitements symptomatiques semble plus adapté.

a) Agonistes des récepteurs nicotiniques de l'acetylcholine

Les récepteurs nicotiniques α7 sont présents dans différentes régions du cerveau dont l'hippocampe et sont impliqués dans plusieurs processus, dont la cognition et l'apprentissage. Les agonistes des récepteurs ACh nicotiniques ont pour but de contrebalancer le déficit en ACh en mimant la fixation du neurotransmetteur sur les récepteurs et ainsi augmenter la concentration de l'ACh dans la fente synaptique. La cognition pourrait être améliorée par l'activation des récepteurs nicotiniques par la nicotine.

Le EVP-6124 - EnVivo Pharmaceuticals et Mitsubishi Tanabe Pharma

Une étude de phase I a permis de démontrer que malgré la suractivation des récepteurs AChE, lors de la co-administration de l'EVP-6124 et des inhibiteurs de l'AChE, aucun problème de tolérance particulier n'était à signaler. Une étude de phase II randomisée en double aveugle contre placebo a montré de bons résultats sur l'efficacité et la tolérance de l'EVP-6124 chez plus de 400 patients atteints de MA aux stades légers et modérés. Plusieurs dosages étaient testés dont le 2mg/jour. Ce dernier a permis de montrer une différence statistiquement significative du produit *versus* le placebo sur des critères globaux de cognition, de mémoire et de fonction exécutive. Les principaux EIs recensés étaient de type gastro-intestinal. Deux essais de phase III randomisés en double aveugle contre placebo sont actuellement en cours de recrutement afin de tester l'efficacité et la tolérance de 2 doses d'EVP-6124 en comparaison au placebo [98]. Pour chacun d'eux, 790 patients aux stades légers et modérés de la MA seront inclus et traités pendant 26 semaines. Les résultats sont attendus pour début 2017. De ces 2 essais découlera un 3ème essai de phase III consistant en une étude d'extension en double aveugle de 26 semaines pour 1000 patients précédemment inclus dans l'une des 2 phases III. L'étude devrait démarrer très prochainement pour se finaliser en août 2017 [99].

b) *Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT6*

L'inhibition des récepteurs 5-HT6 pourrait entraîner une augmentation de la libération de glutamate et de ce fait de l'ACh, améliorant ainsi les troubles cognitifs. Le Lu-AE58054, principal produit à un stade avancé de son développement, est un antagoniste des récepteurs 5-HT6.

Le Lu-AE58054 – Lundbeck avec Otsuka

Une étude de phase II randomisée en double aveugle a étudié l'efficacité et la tolérance du LuAE58054 associé au donézépil *versus* le groupe placebo + donézépil à 10 mg/jour chez plus de 278 patients au stade modéré de la MA. Une différence statistiquement significative a été montrée sur la cognition à 24 semaines dans le groupe Lu-AE58054 + donézépil par rapport au groupe placebo + donézépil. Un bénéfice est également à noter sur la fonction et l'impression clinique de changement. Trois essais de phase III randomisés en double aveugle sont actuellement en cours chez les patients aux stades légers et modérés de la MA. La 1ère phase III appelée STARSHINE comptera plus de 900 patients et étudiera les doses de 30 mg et 60 mg de Lu-AE58054 pendant 24 semaines, en association avec 10 mg de donézépil, *versus* le groupe placebo + donézépil chez les patients aux stades légers et modérés de la MA [100]. La 2ème phase III appelée STARBEAM concerne plus de 800 patients et a un schéma proche mais évalue les doses 10 mg et 30 mg de Lu-AE58054 [101]. La 3ème phase 3 appelée STARBRIGHT étudie chez un peu plus de 700 patients les doses 30 mg ou 60 mg de Lu-AE58054 en association avec tout inhibiteur d'AChE *versus* le groupe placebo + inhibiteur AChE [102]. Les résultats de ces phases III sont attendus pour début 2016. Une étude d'extension en ouvert de sécurité et de tolérance du traitement LuAE58054 associé au donézépil chez les patients aux stades légers et modérés de la MA appelée STAR Extension a démarré en début d'année 2014 [103].

c) *Les inhibiteurs de l'agrégation de l'Aβ*

La principale molécule en développement est le ELND-005.

ELND-005 – Elan Corporation et Speranza Therapeutics

L'ELND-005 est un scyllo-inositol agissant au niveau des oligomères Aβ en tentant de limiter leur agrégation. Une étude de phase I a montré un profil de tolérance et de sécurité correct. Une première étude de phase II de 18 mois chez plus de 300 patients aux stades légers et modérés de la MA a testé les doses 500 mg, 2000 mg et 4000 mg/jour. Cent-cinquante patients ont participé à la phase d'extension. Plusieurs EIGs comprenant des infections et 10 décès dont un seul cas relié au traitement ont été recensés aux deux doses les plus élevées. L'étude s'est poursuivie avec la dose 500 mg/jour. Les principaux EIs étaient la dépression, la

confusion et les chutes. L'essai s'est révélé négatif sur les critères primaires, soit sur l'évolution de la *Neuropsychological Test Battery* (NTB) et sur l'ADCS-ADL. Un bénéfice a cependant été obtenu sur des composantes neuropsychiatriques chez les patients traités à 500 mg/jour. L'ELND-005 pourrait agit en limitant les taux du myoinositol dans le cerveau et d'après les résultats obtenus précédemment son action serait plus symptomatique. Une phase II évalue l'ELND-005 chez 400 patients aux stades modérés et sévères de la MA en suivant l'échelle NPI-*Clinician* (NPI-C) et en particulier l'évolution de l'agressivité et de l'agitation pendant 12 semaines avec un suivi de la tolérance du produit pendant 18 semaines [104]. La FDA a décidé de placer de produit en procédure d'autorisation accélérée, ce qui facilite le développement et la revue plus rapide des résultats présentés. L'étude devrait être finalisée pour mai 2015.

d) Les molécules atténuant l'interaction métal-ion

Le PBT-2 – Prana Biotechnology

Le PBT-2 agit en chélatant les ions cuivre et zinc afin d'éviter leur contact avec l'Aβ. Ainsi ils préviendraient du stress oxydatif. Il limite l'oxydation en diminuant de même l'interaction de l'Aβ avec l'enzyme COX-2, enzyme ayant un rôle dans les processus inflammatoires mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer. Une étude de phase II comprenant 78 patients aux stades précoces de la MA a étudié l'effet de 50 mg de PBT-2, de 250 mg de PBT-2 administré par voie orale *versus* placebo pendant 12 semaines. Une diminution significative du taux d'$A\beta_{1-42}$ a été montrée dans le groupe PBT-2 250 mg par rapport au groupe placebo. Aucune différence n'a pu être montrée sur l'échelle ADAS-Cog. En revanche une amélioration sur 2 fonctions exécutives de l'échelle NTB a été mise en exergue. Une étude de phase II d'imagerie, appelée IMAGINE, conduite chez une quarantaine de patients atteints de la MA aux stades prodromaux et légers avait pour but de se concentrer sur l'effet de 250 mg de PBT-2 administré une fois par jour sur le taux d'amyloïde présent dans le cerveau mais n'a pas montré de résultats significatifs Une étude de phase II d'extension en ouvert est en cours chez les patients aux stades prodromaux et légers de la MA ayant participé à l'essai IMAGINE et étudie l'efficacité et la tolérance de 250 mg de PBT-2 sur 52 semaines [105].

Une de voies de recherche proposée serait de s'intéresser à d'autres processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer comme l'inflammation et aux facteurs de risque de la maladie, comme l'obésité.

De nombreuses autres molécules sont en début de développement pour la maladie d'Alzheimer dont certaines possédant un mécanisme d'action différent, comme des inhibiteurs de phospholipase A2, inhibiteurs et modulateurs de la γ-sécrétase, des activateurs de l'α-secrétase, des thérapies géniques, des inhibiteurs des récepteurs des produits finaux de glycation avancée ou *Receptor for Advanced Glycation End products* (RAGE) et des modulateurs de la microglie. Plusieurs traitements symptomatiques potentiels sont de même

en phase précoce de leur développement dont des agonistes du récepteur σ-1, des inhibiteurs de tyrosine kinase, des modulateurs de monoamine, des inhibiteurs des canaux calciques, des antagonistes d'adrénorécepteurs α-2C et des antagonistes des récepteurs histamine H3.

B. Recommandations

Il y a de nombreuses molécules en développement dans la maladie d'Alzheimer, dont uniquement un nombre très limité a réussi à montrer une certaine efficacité avec une tolérance correcte et atteindre l'AMM. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces difficultés : la connaissance toujours incomplète des processus physiopathologiques de la maladie, des schémas d'études ne permettant pas de montrer une efficacité ou encore des patients inclus dans les essais possédant des profils de maladie très variés. Les recommandations des autorités réglementaires ainsi que les attentes des payeurs sont des points importants à prendre en compte.

La FDA recommande, afin de démontrer une amélioration cognitive cliniquement significative, d'utiliser, pour l'évaluation de l'efficacité de molécules aux stades de démence de la MA, des co-critères primaires permettant de mesurer à la fois un effet sur la cognition, avec l'ADAS-Cog, et sur la fonction avec l'ADCS-ADL ou sur une échelle d'évaluation globale comme la CIBIC-Plus. L'*European Medicines Agency* (EMA) quant à elle précise que pour évaluer l'efficacité d'un traitement symptomatique il convient d'évaluer l'effet du produit sur trois domaines : la cognition, le domaine fonctionnel et la réponse clinique globale ; la cognition et la fonction doivent être évaluées comme critères primaires et l'évaluation globale doit être un critère secondaire, tout comme l'évaluation des symptômes neuropsychiatriques et du comportement. Enfin il convient d'évaluer la proportion de patients qui ont atteint un bénéfice cliniquement significatif. Aux stades plus sévères de la MA, le choix d'évaluer la cognition en tant que critère primaire s'avère peu pertinent, l'évaluation des domaines fonctionnels et globaux semble plus adaptée afin de montrer un bénéfice symptomatique cliniquement significatif [55]. A des stades précoces de la MA il s'agit tout d'abord de réussir à déceler les troubles cognitifs, troubles qui peuvent être très subtiles. L'enjeu est alors d'arriver à montrer une évolution de ces troubles cognitifs grâce à l'utilisation d'outils sensibles, dont font partie les échelles neuropsychologiques. Le choix des critères de jugement pour les essais cliniques aux stades précoces de la MA nécessite une adaptation par rapport aux critères d'évaluation des stades plus évolués. Ainsi à ces stades le fait de démontrer un ralentissement du déclin cognitif pourrait permettre d'affirmer une efficacité du traitement. L'utilisation d'une échelle composite mesurant à la fois la cognition et la fonction comme critère principal des essais cliniques aux stades précoces de la MA semble la plus pertinente. La CDR-SB est une échelle d'ores et déjà utilisée dans des essais clinique au stade prodromal de la MA. Il est encore plus délicat de montrer une efficacité chez des patients asymptomatiques aux stades pré-cliniques où les troubles cognitifs sont très légers et les perturbations sur la fonction absentes. Dans ces cas une procédure d'autorisation accélérée de la FDA peut être mise en place en utilisant un seul outil de mesure de l'efficacité validé et fiable pour la détermination d'un effet sur la cognition. La conception d'un essai

clinique mesurant le temps passé jusqu'au diagnostic de la démence est pertinent ; en revanche l'utilisation d'essais consistant en l'utilisation d'échelles composites évaluant la cognition et la fonction est privilégiée, permettant de réduire la taille de la population nécessaire pour montrer un effet et la durée de l'étude [106].

Les échelles permettant de mesurer des évolutions sur la cognition, la fonction ou encore les échelles globales doivent avoir subi au préalable une validation externe, refléter la sévérité des symptômes, être assez sensibles pour mesurer des changements même subtiles, être fiables et si possible être administrées dans un temps réduit. Les évaluateurs doivent être formés à l'administration des différentes échelles afin de limiter la variabilité et d'optimiser la fiabilité entre évaluateurs. Pour les stades plus évolués il convient d'utiliser des outils associés à des observateurs comme l'aidant ou l'équipe médicale plutôt que des outils où le patient rapporte ses symptômes. L'utilisation de plusieurs outils pour mesurer les effets sur plusieurs domaines et dimensions est recommandée. L'ADAS-Cog est l'échelle de référence recommandée par l'EMA pour l'évaluation de la cognition aux stades légers et modérés de la MA. Son utilisation est moins pertinente à des stades plus précoces et plus évolués de la MA, cette échelle ayant une sensibilité limitée à ces stades. L'ADCS-ADL a montré une linéarité du changement sur la fonction sur un an chez des patients aux stades légers et modérés de la MA et est une échelle recommandée dans ce cadre par les autorités réglementaires. De même la CIBIC-plus consiste en l'évaluation subjective des symptômes et de la performance du patient par un investigateur et peut apporter des éléments de réponse sur l'état clinique général du patient. L'évaluation globale grâce à une échelle étudiant plusieurs domaines comme les troubles du langage ou encore ceux de la mémoire est recommandée. Des scores sont alors notés pour chaque domaine et permettent de dépeindre un tableau clinique général de l'état du patient. La CDR est une échelle de ce type [55].

La recherche clinique aux stades précoces de la MA se développe de plus en plus vers des molécules dont l'objectif est de modifier l'évolution de la maladie ou de prévenir l'apparition de la démence. Le bénéfice des DMTs est reconnu comme d'autant plus important lorsque ceux-ci sont utilisés aux stades précoces de la MA. Les principaux DMTs en cours de développement clinique ont été précédemment présentés. Il s'agit pour les autorités réglementaires de proposer une définition claire des DMTs et de préciser la méthode à entreprendre pour mesurer leur efficacité dans les essais cliniques. Pour l'EMA un produit peut être considéré comme DMT s'il ralentit les processus physiopathologiques sous-jacents et si cela est associé à une amélioration des signes cliniques et des symptômes relatifs à la MA [55]. Selon la guidance FDA pour le développement de molécules pour la MA à des stades précoces, l'affirmation du statut de DMT pour une potentielle nouvelle molécule doit s'appuyer sur un effet significatif du bénéfice clinique associé à des modifications significatives des biomarqueurs de la MA ou l'adoption d'un schéma d'étude permettant de montrer un effet durable de la molécule sur l'évolution de la maladie [106]. L'évaluation repose sur deux étapes pour l'EMA : (1) montrer un ralentissement de la progression de la maladie en s'appuyant sur les signes et symptômes cliniques de la MA afin de pouvoir affirmer le statut du produit comme « ralentissant l'incapacité ». (2) si en plus de ces résultats, des données biologiques et/ou d'imagerie viennent supporter le dossier dont le ralentissement

de l'atrophie cérébrale par exemple, alors l'affirmation complète de DMT peut être envisagée [55].

Il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve indéniable de l'association entre une modification des biomarqueurs, comme des données de volumétrie du cerveau à l'IRM ou des quantités d'Aβ mesurées grâce à la TEP, et la prédiction d'un bénéfice clinique. De ce fait aucun critère substitut ou *surrogate* n'est validé pour leur utilisation dans un essai clinique dans la MA. Une affirmation de DMT peut cependant être possible en associant un résultat positif sur un critère clinique principal à un résultat positif sur un biomarqueur. Il convient toutefois d'analyser les effets des traitements sur les biomarqueurs séparément [106]. L'EMA considère que l'utilisation des biomarqueurs en tant que critère primaire est possible dans les études « *Proof of Concept* » mais qu'ils doivent être des critères secondaires dans les études pivotales [55].

La plupart des essais cliniques évaluant de potentiels DMTs sont constitués par un schéma d'études à groupes parallèles avec un groupe traitement *versus* un groupe placebo. Les experts proposent que 2 autres types de schémas d'études soient toutefois plus adaptés pour démontrer un effet sur la modification de l'évolution de la maladie :

- (1) Un schéma randomisé de type retrait : ce schéma comprend 2 phases. Tout d'abord la 1ère phase consiste en une phase classique en double aveugle où des patients reçoivent le traitement et d'autres le placebo. La 2ème phase consiste à faire passer les patients ayant reçu le traitement pendant la 1ère phase sous placebo. Un effet sur l'évolution de la maladie est alors montré si le groupe traité initialement présente une détérioration, mais moins importante que le groupe sous placebo depuis le début.
- (2) Un schéma de type démarrage différé. Tout d'abord la 1ère phase consiste en une phase classique en double aveugle où des patients reçoivent le traitement et d'autres le placebo. La 2ème phase consiste à faire passer les patients ayant reçu le placebo pendant la 1ère phase sous traitement pendant la 2nde phase. Dans ce cas un effet sur la modification de l'évolution de la maladie est montré si les patients précédemment sous placebo n'arrivent pas à rattraper l'amélioration mise en évidence chez les patients ayant reçu le traitement depuis le début. Ce type de schéma, plus éthique, est à privilégier. Il ne s'agit pas dans ce cas, contrairement un schéma type (1), de retirer le traitement actif à des patients pour les mettre sous placebo [106].

Les inhibiteurs de l'AChE sont considérés comme les traitements symptomatiques de référence aux stades légers et modérés de la MA. Il conviendrait donc d'évaluer de futurs traitements potentiels et en particulier symptomatiques, par l'évaluation de la molécule *versus* les traitements de référence et non plus *versus* un placebo. Un essai de non-infériorité à trois bras avec le traitement à l'étude, le traitement de référence et le placebo ou un essai de supériorité sont les possibilités les plus pertinentes [55].

Pour des traitements potentiels symptomatiques il convient d'étudier l'amélioration des symptômes à court terme, soit à 6 mois. Le mieux est d'obtenir des données d'efficacité sur une période encore plus longue. La tolérance à long-terme peut être mesurée par un suivi d'au

moins 6 à 12 mois, en proposant notamment aux patients déjà inclus dans l'essai une phase d'extension et afin de déterminer de surcroît la durée maximale des effets des traitements symptomatiques. Pour l'évaluation confirmatoire des DMTs, un essai contre placebo d'une durée minimale de 18 mois est recommandé pour les patients aux stades légers et modérés. Enfin du fait de la non-linéarité des modifications des critères mesurant les effets des traitements dans le temps fréquemment mis en évidence, il convient, avec des schémas de groupes parallèles, de déterminer à au moins 2 moments dans le temps l'augmentation de l'effet du traitement.

Les DMTs sont un point de discorde entre certains experts qui jugent que leur utilisation augmentera le coût de la prise en charge des patients. Ainsi le fait de retarder l'arrivée de la démence sans empêcher son arrivée, le temps passé en ayant la maladie et le besoin de recourir à des traitements augmenterait. Il est essentiel de conduire des études coût-efficacité pour fournir des données aux payeurs pour leur prise de décision sur la prise en charge du remboursement des futurs traitements. L'enjeu pour les DMTs est qu'ils permettent d'économiser de l'argent aux systèmes de santé plutôt qu'ils n'augmentent les frais de prise en charge. De cela dépendent l'AMM et le remboursement.

C. Particularités des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer

1) Prise en charge multidisciplinaire

De part la complexité de la maladie d'Alzheimer et des critères d'évaluation de l'effet du traitement, sa prise en charge dans les essais cliniques fait intervenir de nombreux professionnels dont notamment des gériatres, des neurologues, des neuropsychologues, des radiologues des services d'imagerie et de médecine nucléaire, des Attachés de Recherche Clinique (ARCs), des infirmières et des techniciens de laboratoire. Chacun a un rôle prédéfini dans l'essai clinique. L'investigateur principal délègue une partie des activités à ces professionnels lors de la conduite de l'essai. Ainsi les médecins seront des investigateurs responsables du suivi clinique du patient ; ils auront pour activité primordiale le suivi de la tolérance au produit une fois administré. Une de leurs responsabilités est d'évaluer l'imputabilité de la relation entre un EI et le traitement à l'étude. Les neuropsychologues quant à eux seront des évaluateurs pour l'étude, ayant pour rôle principal d'administrer les différentes échelles au patient et/ou à l'aidant. La conduite d'un essai clinique dans cette indication nécessite une organisation méticuleuse et la prise en compte de la disponibilité de tous ces intervenants. Une visite d'un patient est de ce fait prévue bien en amont et l'organisation du calendrier des visites nécessite une planification rigoureuse.

2) Recrutement de patients

Plusieurs réseaux de gérontologie et de neurologues existent et regroupent les différents acteurs de la prise en charge des patients atteints de MA aux niveaux médical et social dont les principaux membres sont : le médecin généraliste coordonnateur, l'équipe médicale de l'hôpital de proximité, les médecins de ville spécialistes, les assistantes sociales, les auxiliaires médicales, les associations d'aide à domicile, les collectivités locales, un service de soins infirmiers à domicile, les associations d'aide au maintien à domicile et les bénévoles. Les patients et les aidants font appel à ce réseau, en passant tout d'abord par leur médecin généraliste coordonateur afin de mettre en place une prise en charge fluide et organisée. Un des enjeux est également le maintien à domicile dans des conditions n'entraînant pas la dégradation de l'état du patient. Il existe actuellement 124 réseaux de gérontologie répartis sur le territoire français [107].

Les CMRR proposent une prise en charge régionale adaptée aux besoins de chaque patient avec une coordination des relations avec les structures publiques, privées, les EHPAD, les consultations de proximité, les médecins généralistes, les neurologues de ville et les hôpitaux. Ils participent activement à des protocoles de recherche, notamment industriels. Le réseau Alzheimer dont le coordonateur national est le Pr Vellas du CMRR Midi-Pyrénées regroupe 18 CMRR. Un des buts de ce réseau est de permettre l'accès des différents CMRR aux nouveaux essais cliniques pour un accès homogène des patients aux innovations thérapeutiques. Le Centre national de gestion des essais de produits de santé (Cengeps)

soutient ce réseau. La Fédération nationale des CMRR dont le coordonateur national est le Pr Dubois de l'hôpital de la Pitié-Salpétrière regroupe 28 CMRR. Les patients, familles et associations de patients sont impliqués dans l'activité des CMRR. Les consultations mémoire sont un autre pilier dynamique pour la recherche clinique agissant en association avec les CMRR. Elles peuvent être hospitalières, dans les CMRR ou de ville. L'Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer (ONRA) tient à jour un registre des essais cliniques sur la MA. Il envoie de plus tous les 2 mois une lettre d'information personnalisée pour chaque CMRR précisant les différents essais cliniques en cours et futurs dans la région afin d'optimiser le recrutement de patients dans des essais cliniques au niveau national. Un dossier informatisé commun aux CMRR est en place notamment afin d'évaluer l'activité de ces structures.

Le recrutement de patients dans des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer peut poser des difficultés : patients à des stades trop avancés, sous-diagnostic de patients à des stades précoces, sous référencement de patients aux stades précoces de la MA, critères d'éligibilité et procédures de l'étude, nécessité d'avoir une structure et une équipe d'une capacité suffisante et organisée…

La Banque Nationale Alzheimer (BNA) a été créée suite au plan Alzheimer 2008-2012 afin de mesurer l'activité des CMRR ou encore des consultations mémoire et ainsi permettre un suivi épidémiologique des patients. L'interface informatique Calliope, conçue par le CMRR de Nice, est un outil permettant de saisir les consultations informatiquement et est en lien avec la BNA. Calliope est un outil important pour le recrutement de patients dans les essais cliniques et une généralisation de son utilisation serait à déterminer.

Différents outils peuvent être proposés par les promoteurs afin de faciliter le recrutement, notamment à des stades précoces de la maladie d'Alzheimer : un site internet d'information destiné à la population générale précisant un contact du centre de recherche le plus proche, des posters dans les salles d'attente, des fiches d'information sur les procédures IRM, TEP et ponction lombaire, des fiches récapitulant les principaux critères d'éligibilité et envoyées par emails aux médecins de la région…

3) Présence d'un aidant

Conduire un essai clinique avec un patient atteint de maladie d'Alzheimer n'engage pas uniquement ce dernier. Ainsi sa famille et ses proches ont un rôle primordial à jouer dans l'essai clinique. Le patient, de part ses troubles de mémoire, a besoin du support de son entourage pour la bonne conduite de l'essai. La présence d'un aidant passant plusieurs heures par semaine au contact physique du patient est indispensable, afin de pouvoir suivre l'évolution du patient et pouvoir faire un bilan le plus fiable possible à l'équipe médicale. L'équipe médicale a elle aussi un rôle très important dans la prise en compte des aidants dans la conduite de l'essai. Les aidants doivent être formés de manière adéquate et suivis pour limiter au maximum toute survenue de comorbidité. La présence requise des aidants à

plusieurs visites du patient inclus dans un essai clinique à l'hôpital peut être complexe pour l'aidant, notamment pour les aidants actifs pour lesquels il faut associer vie professionnelle et visites régulières à l'hôpital avec les patients pendant plusieurs heures (se référer à la partie III/ Pistes d'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer).

4) Nombreuses échelles neuropsychologiques

Comme le précise la recommandation de l'EMA, il est nécessaire que les évaluateurs des échelles dans le cadre d'essais cliniques soient suffisamment formés [55]. La multiplicité des échelles utilisées dans les essais cliniques permettant de mesurer l'évolution sur plusieurs domaines nécessitent d'obtenir des certifications, notamment dans le but de garantir l'homogénéité des résultats entre centres et pays et un niveau de qualification identique (se référer à la partie III/ Pistes d'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer). Une adaptation par rapport à la pratique courante est également demandée pour les évaluateurs ; ainsi le plus souvent des échelles différentes sont utilisées dans la pratique courante, moins longues à administrer. De plus en plus d'essais cliniques requièrent que certaines échelles, comme l'échelle d'état clinique global CDR, soient administrées par un évaluateur en aveugle des autres évaluateurs en charge des autres échelles. Le terme « en aveugle » signifie que l'évaluateur de la CDR n'aurait pas accès aux résultats des autres échelles et ne serait de ce fait pas influencé par les résultats obtenus sur les autres échelles. Les protocoles d'essais cliniques ont de plus pour recommandation qu'un même évaluateur suive un patient pour une échelle donnée pendant toute la durée de l'étude.

5) Contraintes du suivi

Une visite d'un patient inclus dans un essai clinique dans la maladie d'Alzheimer comprend plusieurs parties faisant intervenir plusieurs membres de l'équipe soignante dont les principales sont : le suivi clinique avec un investigateur, l'administration d'échelles avec les neuropsychologues ou des investigateurs, la réalisation d'une ponction lombaire avec des infirmières ou des investigateurs, des prélèvements sanguins avec les infirmières, la réalisation d'une IRM et d'une TEP avec des radiologues. Ces procédures doivent le plus souvent être réalisées dans un ordre bien précis pour limiter la variabilité des résultats. Ainsi par exemple les examens invasifs type ponction lombaire ou encore l'administration du produit doivent être réalisés en fin de visite, après l'administration des tests neuropsychologiques, afin de ne pas biaiser les réponses données aux tests à cause entre autres du stress. L'enjeu de l'essai clinique est de répéter les examens sur une période prolongée afin de déterminer l'effet du traitement sur l'évolution des fonctions cognitives, des capacités fonctionnelles et du statut clinique général. Un engagement du patient et de l'aidant sur le long terme est donc essentiel, dans la mesure où il n'y a pas de problème de tolérance significatif.

III. Pistes d'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer – Expérience des investigateurs

A. Objectif

La maladie d'Alzheimer est actuellement traitée par des médicaments symptomatiques, d'efficacité relative, ne permettant pas de guérir la maladie ni de retarder son apparition ou son évolution. Les recherches portant sur des molécules ciblant des points clés de la physiopathologie de la maladie, comme les plaques amyloïdes, sont donc un enjeu majeur, afin de proposer des innovations thérapeutiques aux patients. Des essais cliniques sont actuellement en cours ou en préparation pour évaluer ces différentes voies thérapeutiques. De nombreux essais cliniques passés ont eu des résultats négatifs et n'ont pas réussi à démontrer une efficacité du produit. L'enjeu est de déterminer si la recherche dans cette indication est difficile avec des molécules en développement peu efficaces ou si ce ne sont pas les bons instruments de mesure qui sont utilisés, afin de mettre en évidence une différence et démontrer un effet du traitement.

L'objectif de ce projet était de tenter de caractériser les freins et problématiques liés aux essais cliniques actuellement conduits dans la maladie d'Alzheimer, de mettre en évidence des axes d'amélioration et des pistes à développer avec les différents acteurs, afin de pouvoir les optimiser à terme. Une différenciation sera faite entre les essais cliniques au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer et ceux traitant des autres stades plus avancés.

B. Matériel et méthode

Pour y parvenir j'ai souhaité organiser des entretiens (en face-à-face ou par téléphone) avec des investigateurs participant à des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer, à l'aide d'un questionnaire que j'ai développé à cet effet (se référer à l'annexe 7 aux pages 114, 115 et 116). Le but était de recueillir leur expérience, d'identifier les principaux points leur posant problème actuellement dans la conduite d'études cliniques dans cette indication et de recenser leurs propositions d'axes d'amélioration. Le questionnaire créé comprenait différentes parties, traitant des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer de manière large ; les différents thèmes abordés étaient :

1) La conception des essais cliniques
2) Le recrutement de patients dans les essais cliniques
3) La conduite des essais cliniques
4) La tolérance
5) Autres axes d'amélioration

La réflexion s'est ensuite portée sur le choix du type de questionnaire : écrit ou oral ainsi que sur le type de questions : ouvertes ou fermées avec des réponses à choix multiples. Après plusieurs discussions et réflexions avec ma directrice de thèse Mme Cécile Ruchlejmer, il a été décidé de privilégier l'option de l'entretien oral avec des questions ouvertes. En effet le

but de ce projet était de proposer des pistes de réflexion sur les améliorations possibles dans les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer. Permettre aux investigateurs de s'exprimer librement tout en ayant une trame directrice afin éventuellement de recentrer le débat semblait la méthode la plus pertinente afin d'obtenir le plus d'informations possibles qualitativement. Il n'était pas question pour ce travail et aux vues du nombre d'entretiens conduits d'effectuer une analyse quantitative des résultats.

Il s'agissait alors de déterminer le nombre d'investigateurs à contacter. Sur la période que je m'étais fixée pour finaliser ce projet de thèse, un nombre de 10 entretiens avec des investigateurs semblait réaliste. Le moyen choisi pour contacter les investigateurs a été l'email, avec un email personnalisé pour chaque investigateur. Etant donné le nombre d'entretiens à réaliser, il était préférable de contacter un plus grand nombre d'investigateurs. Ainsi 27 investigateurs ont été contactés entre mai 2014 et juillet 2014. Il avait été choisi d'effectuer ces entretiens avec des investigateurs de différents centres hospitaliers afin d'obtenir une représentativité convenable. Il a bien été précisé dans les courriels de prise de contact que je travaillais sur des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer dont Roche était le promoteur, que les questionnaires allaient être traités de manière totalement anonyme et que les réponses seraient compilées et analysées. Enfin il a été notifié que le document de synthèse serait publié et librement consultable sur internet.
Onze réponses favorables ont été obtenues et 11 entretiens ont donc été conduits. Pour des raisons pratiques certains entretiens se sont déroulés par téléphone. Chaque entretien a duré entre 30 minutes et 1 heure, selon la disponibilité des investigateurs. Les différents investigateurs ayant accepté de participer à ce projet sont présentés au niveau de la figure 9 page 86.

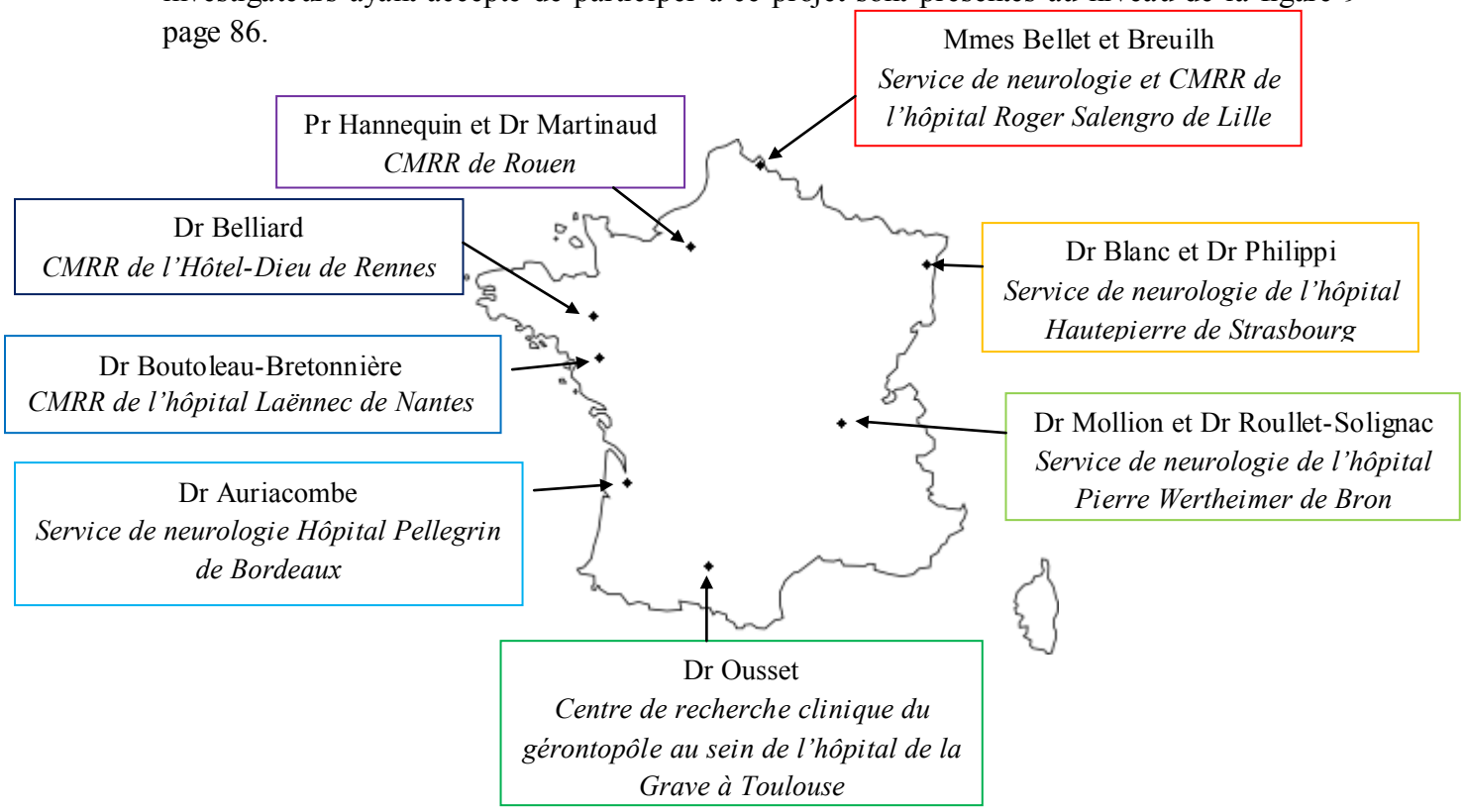


Figure 9 investigateurs ayant participé au questionnaire et localisation des centres hospitaliers correspondants

Le Dr Pasquier du service de neurologie et CMRR de l'hôpital Roger Salengro de Lille a été contacté et m'a dirigé vers 2 ARCs de ce centre ayant fait des travaux à ce sujet : Mmes Bellet et Breuilh.

Deux investigateurs d'un même centre ont accepté de répondre à mes questions pour 3 des 8 centres.
Les questions posées sont présentées ci-après en italique.

C. Résultats

Les résultats seront présentés suivant les 5 thèmes présentés précédemment. Les éléments proposés correspondent aux réponses fournies par les investigateurs, éléments qui ont par la suite été analysés.

1) La conception des essais cliniques

1. *La détermination du bon critère pour mesurer l'efficacité d'un traitement dans la maladie d'Alzheimer est un facteur clé. En différentiant le stade prodromal des autres stades de MA, est-ce que les* ***critères primaires actuellement utilisés*** *dans les études cliniques de MA vous paraissent* ***adaptés*** *? Pourrait-on en imaginer d'****autres plus pertinents****, si oui lesquels?*
Qu'est-ce qui pourrait être fait pour que les ***échelles soient moins subjectives*** *? Peut-on imaginer d'autres critères d'évaluation que des échelles dans cette pathologie ?*
*Que pourriez-vous dire de l'****interprétation des critères et extrapolation des résultats obtenus à la vie réelle****? Quelles en sont les limitations ?*
Avez-vous des suggestions ou y-a-t-il des pistes qui émergent actuellement (groupes de travail) ?

Choix des critères

Les différents investigateurs jugent que les critères primaires choisis dans les essais cliniques doivent rester des critères cliniques. Le choix des échelles est capital afin de démontrer une différence quand un patient a pris le traitement pendant plusieurs années. Les échelles à l'heure actuelle ne sont pas idéales pour montrer une différence. L'utilisation de co-critères primaires pour mesurer des changements sur la cognition et sur la fonction aux stades de démence est pertinente. Le plus important est d'utiliser des outils permettant de déceler un bénéfice clinique pour le patient. L'évaluation d'un 3ème domaine mesurant les troubles du comportement et de l'humeur peut être nécessaire si le traitement a de potentiels effets psychotropes.

Il serait plus cohérent pour un investigateur de n'avoir que des sous-types amnésiques de patients. Dans un milieu de recherche idéal il serait préférable de ne sélectionner que des patients typiques à un stade amnésique précoce et d'utiliser des échelles fines. L'échelle RL-

RI 16 possède une très bonne sensibilité et spécificité pour la mesure du déficit de la mémoire épisodique de type hippocampique et son utilisation est adaptée pour suivre la conversion de patients du stade prodromal-MCI au stade démentiel. Cela peut poser problème aux promoteurs industriels pour qui restreindre les populations des essais cliniques n'est pas souhaitable dans le cadre de contraintes d'affirmation de résultats pour la demande d'AMM et pour le nombre de futurs potentiels patients à traiter. De plus les investigateurs favorisent le fait de pouvoir proposer un traitement à un large panel de patients ayant des profils de maladie différents. Toutefois il s'avère difficile, avec des essais cliniques possédant des critères ouverts, de montrer une efficacité sur une population Alzheimer aux profils très différents : maladie atypique de forme langagière ou visuelle ; ainsi l'évaluation s'avère plus compliquée avec ces formes de maladie, comme il n'existe pas d'échelle actuellement utilisée dans les essais cliniques permettant de mesurer une modification du langage par exemple. Ces profils atypiques ne montrent pas la même évolution que le profil typique et de ce fait peuvent rendre plus difficile l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Il est toutefois préférable d'inclure des patients « de la vie réelle » plutôt que des patients sur-sélectionnés. Vingt pour-cent des patients inclus dans les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer présentent des formes atypiques de cette dernière, avec une prédominance visuo-constructive et visuo-spatiale. De plus la majorité de ces patients sont jeunes et les équipes médicales ont plus tendance à leur proposer des essais thérapeutiques. Une perte de puissance de 20% est alors mise en évidence puisque cela rend plus difficile voire empêche la démonstration d'une différence.

Choix des échelles

Tout d'abord il est essentiel d'adapter les échelles à utiliser dans les essais cliniques en fonction du stade d'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Les échelles fonctionnelles comme l'ADCS-ADL ou la DAD semblent correctes, bien détaillées et permettent d'avoir une vision claire des retentissements de la maladie sur les activités de la vie quotidienne de patient. Les questions sur les modifications de la marche ne sont pas nécessairement significatives. Poser des questions sur les modifications de la gestion des papiers par exemple apporterait plus d'informations.

Les échelles cognitives en revanche pourraient être améliorées. L'utilisation de l'ADAS-Cog est recommandée par les autorités FDA et EMA aux stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer, son utilisation est imposée dans la recherche clinique. Cependant de tous points de vue l'ADAS-Cog semble ne pas être une échelle adaptée aux stades prodromaux et légers, étant peu fine et peu sensible à des changements cognitifs. Ainsi les patients aux stades précoces plafonnent avec l'ADAS-Cog. Cette échelle ne permet pas de mettre en évidence des changements subtils sur la cognition avec une impression clinique et n'évalue pas toutes les fonctions cognitives. Cette échelle mesure surtout la mémoire mais les principaux troubles ayant des conséquences sur la vie quotidienne du patient, comme les atteintes des fonctions exécutives, attentionnelles ou encore du langage, ne sont pas suffisamment traités.

L'évaluation de la mémoire et du langage n'est pas optimale, on ne verra pas à coup sûr de modifications sur ces domaines même si elles existent. Il serait également nécessaire de développer plus de tests chronométrés. Il conviendrait de choisir une autre échelle de cognition comme critère primaire pour les stades légers de la MA. L'utilisation de l'ADAS-Cog est pertinente au stade modéré de la maladie d'Alzheimer.
La NTB semble posséder de bonnes sensibilité et fiabilité pour l'évaluation de l'évolution des troubles cognitifs aux stades légers de la maladie d'Alzheimer.
Le MMS est quant à lui un test simple, utilisé en pratique courante, l'administration de cette échelle est donc à maintenir.

Enfin les échelles globales sont très bien perçues par les investigateurs. L'échelle CBIC avec une impression globale de changement serait à réinstaurer pour certains dans les essais cliniques mais se posent alors des contraintes de gestion opérationnelle. L'utilisation de la CDR est quant à elle très intéressante et pertinente au stade prodromal de la maladie, notamment lors du passage du stade prodromal à la démence et l'atteinte du score de 1 sur la CDR-SB. La CDR-SB est un critère très pertinent pour la cognition au stade prodromal et son utilisation est souhaitable en tant que critère principal dans les essais cliniques à ce stade de la maladie. Pour quelques investigateurs il serait plus intéressant de développer des études mesurant le taux de conversion du stade prodromal à la démence, plutôt que de s'appuyer sur des scores d'échelles. En revanche la CDR est peu sensible au changement au stade de démence. Un point important à prendre en compte concernant la CDR ainsi que l'ADCS-ADL est la nécessité d'avoir un aidant fiable, c'est-à-dire sans troubles cognitifs pouvant biaiser les résultats et de correctement évaluer cet aspect avant le début de l'entrée dans l'étude.

Il peut y avoir un décalage entre la pratique courante et la recherche. Ainsi il y a très peu d'échelles utilisées dans les essais cliniques qui le sont également dans la vie réelle, à part le MMS. L'extrapolation des résultats obtenus avec les échelles peut être délicate. La mesure des impacts de la maladie sur la vie quotidienne est essentielle et il serait souhaitable et renforcer l'évaluation de la qualité de vie des patients. Le développement d'échelles d'autonomie serait de même pertinent. Il arrive que les patients ou la famille précisent que le patient va mieux ou va moins bien mais que cela ne soit pas visible sur les échelles. Il s'agirait de développer des outils plus en prise avec la vie réelle des patients. Une idée serait de développer des marqueurs indirects, comme l'augmentation de la consommation de médicaments par exemple.

Biomarqueurs

L'idéal pour les stades de démence est d'avoir un critère composite permettant d'évaluer à la fois la cognition et le domaine fonctionnel. Il est nécessaire de maintenir un critère primaire ayant une significativité clinique. La relation et l'équivalence entre le changement observé sur des biomarqueurs et un retentissement clinique n'a pas à l'heure actuelle été démontré. Il n'est pas prouvé qu'une évolution sur les biomarqueurs soit prédicteur d'un retentissement clinique. Une modification des taux de biomarqueurs ne met pas nécessairement en évidence

une amélioration clinique. Il n'existe pas à l'heure actuelle de bons marqueurs de substitution. Par contre il paraît essentiel de continuer à mesurer les évolutions des taux de biomarqueurs type $A\beta_{1-42}$ et protéines Tau dans le LCR, de la charge amyloïde sur la TEP et de l'IRM volumétrique, en tant que critères secondaires.

Le développement potentiel de molécules comme les statines qui préviendraient en amont des retentissements cliniques aux stades précoces de la MA nécessiteraient l'utilisation de critères d'évaluation biologiques.

Autres

Il serait pertinent d'améliorer la connaissance de l'état du patient avant son entrée dans l'étude. Connaître sa vitesse d'évolution par la mesure des troubles cognitifs et des capacités fonctionnelles à deux points d'intervalle avant de commencer l'étude apporterait des éléments très intéressants.
Il convient de développer des essais cliniques dans la population générale asymptomatique, « chez des personnes qui vont bien », stade en amont du stade prodromal de la maladie d'Alzheimer. Un axe pourrait être de développer dans le futur des enquêtes de population où seraient collectés les statuts ApoE4/E4 afin de dépister et prendre en charge le plus tôt possible les populations à risque. L'essai A4 est un de ces nouveaux essais préventifs conduit chez des personnes asymptomatiques ayant une charge amyloïde positive sur le TEP (se référer à la partie II/A/1)b) sur les essais préventifs). L'idéal serait de développer une stratégie en entonnoir avec des personnes âgées de plus de 65 ans : évaluer tout d'abord leur statut ApoE4 et ne maintenir pour l'essai que les personnes à statut ApoE4/E4. Puis effectuer des tests cognitifs : maintenir uniquement les personnes dont les scores des échelles cognitives est compris entre certaines valeurs déterminant qu'elles ont un certain degré d'atteinte, mais que l'atteinte n'est ni trop sévère ni pas assez. Puis évaluer les taux de biomarqueurs dans le LCR et la charge amyloïde notamment. Enfin effectuer d'autres tests neuropsychologiques permettant d'affiner la population recherchée pour l'essai.

Enfin le choix du critère biologique $A\beta_{1-42}$ seulement n'est pas pertinent, étant donné que ce sont les ratios avec l'$A\beta_{1-40}$ ou encore avec t-Tau et phospho-Tau qui sont utilisés dans la pratique courante et qui ont un lien avec la clinique.

2. *Les associations de patients sont sollicitées dans de nombreuses pathologies, notamment pour la **relecture de protocoles ou de consentements**. Il semble que ce soit **moins le cas dans la maladie d'Alzheimer.***
   *Pensez-vous que des **interrelations** avec les associations de patients dans la maladie d'Alzheimer pourraient **se développer** dans le cadre des **études cliniques** ? Quelles seraient les **actions** à mener pour cela ?*
   *Pensez-vous que leur **implication à des stades précoces** de la maladie serait pertinente ?*

En règle générale les investigateurs impliqués dans la recherche clinique ont peu de relations avec les associations de patients agissant dans la maladie d'Alzheimer. Certains sont en contact avec l'association France Alzheimer, que ce soit pour effectuer des présentations ou assister à des réunions d'information mais peu le sont de façon significative pour la recherche. Les relations sont variables selon les régions. Un investigateur a fait part de relations soutenues avec la Présidente de l'association de patients de sa région. La Présidente avait référé des patients au centre de recherche, même à des stades légers de la MA. Le référencement est beaucoup plus rare au stade prodromal de la MA.

Les associations ne mettent pas de pression particulière sur la recherche et ne réfèrent pas des patients pour participer aux essais cliniques. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela. Tout d'abord les patients qui sont en contact avec les associations de patients sont le plus souvent à des stades plus sévères que la population ciblée dans les essais cliniques ; ainsi celle-ci est à un stade de plus en plus précoce et les patients n'ont que peu de liens avec les associations à ce stade. Les essais cliniques à des stades sévères sont beaucoup plus rares. Les patients commencent principalement à se poser des questions aux stades modérés. De plus les patients et familles font appel aux associations pour des raisons toutes autres que pour participer à des protocoles de recherche : en effet les patients et la famille attendent plutôt des conseils pour améliorer leur vie quotidienne. Les personnes impliquées dans les associations de patients ont moins la culture de la recherche. Il convient d'ajouter que les associations de patients sont en train d'évoluer et de progressivement prendre en charge des sujets jeunes ayant des troubles cognitifs légers.

D'autre part de nombreuses associations sont portées par les aidants ; il s'agit le plus souvent de familles à la recherche de réconfort. Plusieurs membres de familles impliqués dans les associations sont des familles de patients décédés. Le problème est qu'il y a peu de patients réellement impliqués dans ces associations.

Le développement d'études médico-sociales dans la maladie d'Alzheimer pourrait permettre de mieux associer les associations de patients à l'effort de recherche. Le soutien aux aidants serait de même à renforcer.

De plus les associations de patients sont des parties prenantes pour l'essai de prévention DIAN (se référer à la partie II/A/1)b) sur les essais préventifs). De même l'essai Etna 3 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme de 3 thérapies non médicamenteuses en déterminant si elles réussiraient à retarder le passage des patients de la phase modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer. L'essai avait été soutenu entre autres par la Fondation Médéric Alzheimer et les associations de patients avaient un rôle à jouer.
Les associations auraient un rôle à jouer plutôt sur des questions d'éthique et moins sur la conception des protocoles.

Les associations de patients dont France Alzheimer pourraient avoir un rôle à jour dans le fait de sensibiliser les patients côtoyant les associations de patients à la culture de la recherche, à la rendre concrète et à dédramatiser l'essai clinique. Un certain découragement dans la

recherche est observé du fait des résultats négatifs obtenus par les dernières recherches et de l'absence pour le moment de traitements réellement efficaces sur le marché. Ainsi il pourrait se développer des communications globales d'information à visée du grand public sur les protocoles, des interventions dans les congrès de personnes âgées par exemple ou dans la presse.

L'enjeu principal est que les associations soient mieux sensibilisées au diagnostic de la maladie d'Alzheimer à des stades précoces afin par la suite d'impliquer plus de patients au stade précoce. Il s'agit également de mieux communiquer les essais cliniques vers le grand public, afin de pouvoir atteindre des personnes à des stades plus légers. Le développement d'associations de patients à des stades plus précoces serait une piste.
Le fait de proposer un essai clinique avec un bras placebo est difficile à concevoir pour beaucoup, l'association pourrait peut-être aider à mieux comprendre le rationnel de ce concept. Il serait utile de les contacter afin de connaître plus précisément les raisons du manque de relations, que ce soit avec les investigateurs et équipes de recherche des centres qu'avec les promoteurs industriels.

2) Le recrutement de patients dans les essais cliniques

1. *Les **patients** atteints de maladie d'Alzheimer inclus dans des essais cliniques sont **référés par différents types de médecins et structures :** médecins généralistes, centres mémoire, CHU…*
   *Comment **développer la communication des essais cliniques** vers ces intervenants (réunions CM2R, neurologues, généralistes / communication orale et écrite)?*
   Comment les réseaux de communication pourraient être améliorés?

Référencement de patients

La majorité des patients inclus dans les essais cliniques proviennent de la file active interne de patients déjà suivis dans le circuit de consultation des hôpitaux. Un certain nombre de patients sont référés d'autres structures de la région : principalement des neurologues et gériatres des consultations mémoire et de centres hospitaliers périphériques et plus rarement des neurologues et gériatres de ville. Les patients référés sont d'emblée motivés pour participer à un projet de recherche et viennent pour avoir des renseignements. Pour un investigateur l'établissement d'une relation de reconnaissance mutuelle entre investigateurs et neurologues/gériatres de ville entre autres est primordiale afin d'optimiser le référencement de patients. Les spécialistes ont plus facilement tendance à référer des patients au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer ou du moins à leur proposer d'aller vers des consultations mémoire, comme il n'existe pas de traitement actuellement disponible pour les patients à ce stade. L'enjeu est effectivement que les patients arrivent à l'hôpital à ce stade et que les troubles ne soient pas banalisés. Un haut niveau socio-éducatif fait que les patients se rendent compte plus vite des troubles, le retentissement est plus vite détecté. Pour plusieurs investigateurs il est préférable de bien connaître les patients avant le début de l'étude, étant donné le nombre de paramètres rentrant en compte dont font partie l'observance du patient et

de l'aidant. Le bénéfice mesuré est important tout au long de l'étude clinique lorsque les patients étaient déjà connus du service.

Les médecins généralistes, à l'heure actuelle, sont peu sensibilisés aux essais cliniques et à l'effort de recherche et ne sont pas pour beaucoup d'investigateurs la cible pertinente sur laquelle agir pour améliorer le recrutement de patients. Comme précisé précédemment pour les associations de patients, les résultats négatifs de plusieurs essais cliniques ces dernières années font que les médecins généralistes ont peu d'espoir en la recherche. Il s'agirait tout d'abord de faire prendre conscience à certains médecins généralistes qu'il s'agit de maladies à des stades précoces et pas uniquement de la sénilité. Un sous-diagnostic des maladies d'Alzheimer est à noter, avec une sensibilité réduite sur la détection des stades précoces. Une meilleure connaissance du diagnostic au stade précoce serait nécessaire. L'enjeu est de référer les patients plus tôt, afin de poser un diagnostic plus tôt et ainsi augmenter les possibilités d'impliquer les patients dans des recherches à des stades précoces de la maladie. Un des rôles des équipes de spécialistes hospitaliers pourrait être de développer l'enseignement des médecins généralistes sur les moyens pour mieux détecter les signes relatifs aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer. Pour certains médecins l'intérêt d'augmenter le diagnostic au stade prodromal n'est pas utile, étant donné qu'il n'y a pas de traitement à l'heure actuelle à proposer. Les jeunes générations de médecins sont plus sensibilisées à la recherche clinique. Le fait que les médecins généralistes ne puissent pas prescrire les traitements type anticholinestérasiques et mémantine aux stades plus avancés dès le départ a pu en exclure certains.

D'autre part les médecins généralistes ont plus tendance à référer des patients aux centres hospitaliers pour obtenir un diagnostic plutôt que dans un but de proposer un essai thérapeutique. Un des investigateurs a précisé que quelques médecins généralistes lui avaient déjà référés quelques patients pour des essais cliniques aux stades légers et modérés de la MA.

Communication des essais cliniques

La communication des essais cliniques vers les neurologues et gériatres ainsi que vers les centres hospitaliers de proximité est pertinente et à renforcer.

Différents voies de communication sont utilisées pour informer les professionnels de la région des différents essais cliniques en cours dans le centre de recherche : l'envoi de lettres d'information par email à destination des spécialistes présentant les critères d'éligibilité principaux des essais cliniques en cours et à venir, la présentation des essais cliniques se déroulant dans le centre de recherche lors de réunions locales où sont invités les neurologues libéraux et les hospitaliers ou encore des réunions de sensibilisation aux essais cliniques en cours lors de journées Alzheimer régionales ou nationales. De plus il est nécessaire d'avoir un système pyramidal en place, avec les patients sélectionnés en amont. Il est important que les

patients qui soient référés aux centres de recherche correspondent aux principaux critères d'éligibilité des protocoles. Un arbre décisionnel est parfois établi et transféré.

2. *Le **recrutement de patients** atteints de maladie d'Alzheimer dans des essais cliniques dépend de **plusieurs facteurs :***
   Du point de vue des patients : critères d'éligibilité, procédures de l'étude, examens demandés et fréquence des visites
   Du point de vue du centre : installations et équipe adéquates, nombre croissant d'essais compétitifs
   *Qu'est-ce qui pourrait **améliorer la stratégie de recrutement de patients** ? Quels outils pourraient être mis en place pour améliorer le recrutement ?*
   *Les **promoteurs industriels** pourraient t'ils **aider les centres** d'un point de vue logistique (ex : **logiciel de suivi/présélection de patients** avec proposition de protocoles) ou en favorisant la communication avec les différents intervenants ?*

   Tout d'abord le recrutement de patients est guidé par la motivation de l'investigateur face aux molécules proposées. Ainsi un essai clinique proposant une molécule étant vraiment susceptible de modifier le cours de la maladie va d'avantage motiver les investigateurs à proposer ce dernier. Il est essentiel que les investigateurs soient motivés par l'essai clinique et ainsi transmettent cette motivation au patient.

   La plupart des investigateurs saisissent les informations des consultations des troubles de la mémoire dans une base de recueil de données nationale informatisée appelée Calliope (se référer à la partie II/ C. 2) Recrutements de patients dans les essais cliniques). L'extraction de données de cette base est pertinente. Certaines informations toutefois sont manquantes comme les résultats de taux de biomarqueurs obtenus par ponction lombaire mais cela permet de faire une première sélection de dossiers. L'équipe du Dr Ousset du gérontopôle centre de recherche clinique de l'hôpital la Grave de Toulouse a mis en place une procédure consistant à poser systématiquement lors de toutes les consultations du centre 4 questions portant sur la recherche clinique : (1) présence et disponibilité d'un accompagnant, (2) autonomie suffisante pour se déplacer aux visites, (3) absence de contre-indication à participer à une recherche (pathologie somatique instable, maladie psychiatrique sévère, insuffisance rénale hépatique) et (4) accord de principe à participer à la recherche. Il est nécessaire d'avoir une réponse positive à la question pour pouvoir passer à la suivante. Une partie recherche a de ce fait été ajoutée dans la base Calliope comprenant ces 4 questions. Les données insérées dans Calliope sont traitées toutes les semaines, comparées aux essais cliniques en cours dans le centre et complétées avec le dossier médical du patient. Cette démarche est entreprise afin d'être le plus réactif possible et de proposer un essai au patient le plus rapidement possible, avant que son état ne se dégrade. Une généralisation de cette procédure dans les autres centres de recherche serait à envisager. Toutefois il a été signalé comme le fait d'expliquer l'objectif et l'intérêt de la recherche à un patient ajoutait en moyenne 15 minutes à la durée d'une consultation classique. Poser donc 4 questions courtes pourrait être un moyen adapté et réalisable.

D'autres centres s'appuient sur une liste de patients ayant manifesté leur intérêt pour une ou des études(s) et sont recensés sur une liste d'attente comme potentiels candidats à des essais cliniques. Un travail en amont est alors mis en place afin de correctement présélectionner les dossiers afin d'être plus rapidement réactif une fois que le centre a le feu vert pour démarrer le recrutement de patients.

Une autre piste serait d'avoir plus d'investigateurs disponibles pour la recherche (se référer à la mesure n°24 du plan Alzheimer 2008-2012).

L'engagement de patients dans la recherche est inférieure en France par rapport à d'autres pays, comme l'Italie, l'Espagne ou encore les Etats-Unis, notamment de part la prise en charge sociale française. L'augmentation et la spécialisation d'investigateurs et de structures ne conduisant que des essais cliniques seraient à envisager dans un but d'optimisation du recrutement de patients dans la recherche clinique.

En revanche l'utilisation de campagnes dans la presse écrite ou sur internet afin d'encourager des personnes à contacter le centre de recherche ne semblent pas être des méthodes fructueuses d'après eux et constituent une perte de temps importante pour les centres. Ainsi de nombreux patients contactent les investigateurs mais ne correspondent pas aux profils de patients attendus dans les protocoles de recherche.

La mise en place d'un logiciel informatique permettant, suite à l'entrée en amont des principaux critères d'éligibilité des différents protocoles, de proposer des dossiers de patients n'est pas souhaitable pour la majorité des investigateurs interrogés. L'analyse des dossiers par un œil humain, notamment par les ARCs en amont, est indispensable. Un investigateur a montré un intérêt particulier pour ce type de logiciels. Selon lui son utilisation serait utile en 1er lieu afin de pouvoir faire ressortir des dossiers médicaux de patients potentiellement incluables, puis qu'une analyse plus fine soit réalisée par les ARCs.

Une aide au suivi et à la programmation des rendez-vous serait la bienvenue. Ainsi une automatisation de la planification des rendez-vous ainsi que l'envoi de rappels par sms des visites à venir au patient permettrait à l'équipe des ARCs notamment de libérer de leur temps pour le consacrer au recrutement et à la revue de dossiers de potentiels patients candidats.

Les notices d'information et de consentement pourraient être améliorées et notamment certaines notices d'information sont trop longues pourraient être résumées. Des patients à la base motivés pour participer à l'essai suite à la discussion avec l'investigateur n'ont, après relecture du consentement chez eux plus envie de participer et l'essai leur fait peur. Il conviendrait, en accord avec les recommandations des autorités réglementaires, de privilégier l'explication des visites sous forme de schémas et tableaux plutôt qu'avec beaucoup de texte et ainsi les rendre plus accessibles.

Le véritable enjeu est de développer l'information sur la recherche clinique au grand public. Mais la recherche fait toujours peur et le bras placebo est difficile à concevoir.

3. *La plupart des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer étudient un traitement en double aveugle contre placebo. Est-ce que le fait de proposer une* ***étude d'extension en ouvert*** *ou non à la fin de la période de traitement en double aveugle* ***favoriserait la participation*** *de patients à l'étude ? Y êtes-vous favorable? A tout stade du développement clinique?*

   Tous les investigateurs interrogés sont favorables aux essais cliniques en double aveugle proposant à la fin une phase d'extension en ouvert. Pour eux c'est même essentiel. La question relate d'éthique individuelle. L'instauration dans les phases III voire des phases II tardives semble pertinente. C'est un plus indéniable pour les patients qui font un effort très important pour participer. Le bras placebo et le risque de ne recevoir pendant tout l'essai que le placebo, comme précisé précédemment, a parfois du mal à être accepté par les patients. Les investigateurs précisent que certains patients disent avant de donner leur accord pour participer à l'étude : « j'aurais au moins le traitement à ce moment là ». Il y a alors la possibilité pour tous les patients inclus dans l'étude d'avoir accès au produit plus tôt, avant sa mise sur le marché. Le fait de proposer une phase en ouvert motive les patients à participer à l'essai clinique et les motive également, si la tolérance au produit est correcte, à rester le plus longtemps possible dans l'essai afin de pouvoir accéder à la phase en ouvert. De plus si une aggravation de l'état de santé du patient est observée, la question qui va se poser au patient, à sa famille et à l'équipe médicale est « je continue ou pas ? » Il serait en effet plus facile de rester dans l'essai, si l'état de santé le permet, si une phase en ouvert est proposée, en sachant qu'il peut y avoir jusqu'à 50% de sorties d'essais pour cette raison. Il s'agit là réellement d'un argument fort pour la participation et la rétention des patients dans les essais cliniques ; l'attractivité de l'essai clinique est alors nettement supérieure. Le mieux est que cette phase d'extension en ouvert soit planifiée dès le départ, plutôt qu'hypothétiquement, si les résultats des analyses intermédiaires sont satisfaisants. C'est plus compliqué quand des essais cliniques en double aveugle ne proposent pas cette phase d'extension en ouvert et cela peut être un frein à prendre à compte pour le recrutement de patients. Un des arguments évoqué est le manque de connaissance suffisant du profil d'efficacité et de tolérance du produit au stade de développement clinique concerné. Pour les investigateurs ce n'est pas valable et il est dans l'intérêt de tous, équipe médicale, patients et promoteurs de pouvoir permettre l'instauration d'une phase en ouvert en fin de phase en double aveugle pour tous les patients.

4. *Le* ***taux d'échec de sélection*** *est important dans les études chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et encore plus* ***au stade prodromal.***
   Selon vous quelles sont les ***pistes pour diminuer*** *ce taux d'échec ?*

   Le meilleur moyen, qui est d'ailleurs utilisé dans tous les centres des investigateurs interrogés, est de bien présélectionner les dossiers des patients, de bien faire le tour des contre-indications, des antécédents, de faire un point sur les bilans neuropsychologiques existants, ou

encore déterminer si une imagerie compatible avec une maladie d'Alzheimer est disponible. Des visites de présélection de patients quelques mois avant leur entrée potentielle dans l'étude clinique sont systématiques dans de nombreux centres et une piste serait de pouvoir généraliser cette visite.

Certains examens comme l'IRM ou encore la ponction lombaire ont déjà été réalisés dans les mois précédant la présélection, les résultats de ces examens ne variant pas fondamentalement en quelques jours, ils peuvent donc être indicateurs de l'éligibilité du patient. Le but est d'anticiper au maximum. Des anomalies à l'ECG, des anomalies biologiques, l'utilisation de différents réactifs pouvant faire fluctuer le résultat de la PL ou encore des fluctuations aux tests neuropsychologiques, peuvent tout de même survenir. Il s'agit tout du moins d'anticiper les éléments qui peuvent l'être pour une présélection de qualité et de plus grandes chances de réussite durant la phase de sélection. Les appareils utilisés pour les IRM en ville sont le plus souvent des 1,5 Teslas, à la différence de ceux utilisés dans les hôpitaux qui sont des 3 Teslas. Un plus grand nombre de micro-saignements est détecté sur des IRM 3 Teslas par rapports aux équipements 1,5 Teslas, certains résultats réalisés pendant la sélection peuvent alors être différents des résultats obtenus précédemment et ne pas permettre la sélection du patient si le nombre de micro-saignements est trop important.

L'absence de consensus autour de la passation de certaines échelles neuropsychologiques, notamment du MMS, peut poser problème. Ainsi les exigences des promoteurs étant différentes et en l'absence de consensus sur la passation du test, une même question va être posée différemment, entraînant des variations de points et donc du score final obtenu sur l'échelle. Le MMS faisant souvent partie des critères d'éligibilité des protocoles de recherche clinique dans la MA, certains patients sont inéligibles à cause de leur score MMS n'appartenant pas aux bornes demandées par les protocoles. De plus il est demandé dans certains protocoles que cette échelle soit administrée tous les 2 mois ; cela permet aux patients étant en début d'évolution de mettre en place des phénomènes d'apprentissage, ce qui peut également provoquer des variations sur les scores totaux du MMS. Deux MMS sont en pratique courante administrés à minimum 3 mois d'intervalle afin de limiter ces phénomènes.et ainsi déceler réellement d'éventuelles évolutions.

En France la phase de présélection de patients est bien organisée, avec l'implication d'ARCs effectuant une revue détaillée des dossiers des patients au regard des critères d'éligibilité puis discussion des dossiers lors de réunions pluridisciplinaires avec différents médecins. L'absence d'intérêt financier à sélectionner des patients du côté des équipes médicales françaises à la différence d'autres pays peut expliquer la présélection plus fine de patients. Il serait bon dans d'autres pays comme aux Etats-Unis de limiter les paiements des échecs de sélection et de mieux présélectionner les patients afin de limiter les échecs de sélection prévisibles. D'autre part les réseaux de consultation mémoire présents sur tout le territoire français permettent de faire un tri des patients en amont. Les taux d'échec de sélection sont nettement moins importants aux stades plus avancés. Au stade prodromal il y a peu d'éléments qui peuvent être plus anticipés et améliorés, les résultats des ponctions lombaires ne peuvent pas être en général anticipés. L'échelle RL-RI-16, surtout pertinente pour le stade

prodromal, est utilisée en pratique courante en France, les équipes médicales y sont sensibilisées, à la différence d'autres pays. De plus la manière dont est fait le diagnostic de ce type de pathologies est différente selon les pays. Les bilans neuropsychologiques et les diagnostics établis en France et plus généralement en Europe sont d'un haut niveau, qui se rapproche plus de la recherche pour d'autres pays du Monde.

Les échecs de sélection sont difficiles à gérer pour les équipes médicales, les patients et la famille ayant mis beaucoup d'espoirs dans l'essai clinique.

3) La conduite des essais cliniques

1. *La **conduite des essais cliniques** dans la maladie d'Alzheimer implique de **multiples intervenants, étapes de diagnostic, logistique, échelles, ordre des examens** lors d'une visite et relectures centralisées. Pensez-vous qu'une **simplification des procédures** est possible? Sur quels points?*

Différents éléments des procédures des essais cliniques peuvent être simplifiés. Du point de vue des investigateurs le point critique majeur concerne les certifications des évaluateurs aux échelles. En effet de nouvelles certifications sont demandées aux évaluateurs pour de nombreuses échelles et pour les différents essais cliniques auxquels ils vont participer. Des rafraîchissements de certification sont de plus régulièrement demandés aux évaluateurs pour de nombreuses échelles. Les évaluateurs ont pour la plupart l'habitude d'administrer ces échelles et ce depuis de nombreuses années. De plus les échelles ne varient pas significativement d'une étude à l'autre et il paraît aberrant de demander de nouvelles certifications, parfois à quelques jours d'intervalle pour plusieurs études. La validation des formations est légitime mais il convient de garder des proportions et fréquences de certification et rafraîchissements raisonnables et pertinentes, en prenant en compte les différents essais auxquels participe chaque cotateur. La perte de temps est considérable. Ces procédures jugées trop rigides en viendraient même à en décourager certains et à limiter l'envie de participer à des essais thérapeutiques. Pour certains investigateurs le choix des protocoles auxquels ils souhaitent participer en amont, outre l'intérêt potentiel de la molécule, réside dans la complexité des procédures. L'organisation Transcelerate, regroupant plusieurs grands laboratoires, a récemment mis en place une formation aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) délivrant un certificat de BPC unique, valable pour les différents essais cliniques des laboratoires adhérant à cette organisation. Une piste d'amélioration serait de développer ce type de certification pour les échelles neuropsychologiques, qu'un évaluateur puisse se certifier une fois pour la CDR, obtenir un certificat valable 2 ans par exemple, certificat qu'il pourrait fournir aux différents promoteurs, sans avoir une surcharge de certifications à faire, sans réelle pertinence. La création d'un fichier de certificats centralisé serait positive.

Les certifications aux échelles neuropsychologiques se déroulent le plus souvent en anglais, ce qui n'est pas idéal, puisque tout d'abord il ne s'agit pas de la langue qui sera utilisée par les cotateurs français pour les passations de tests dans le cadre d'essais cliniques. D'autre part les

façons de faire passer les échelles sont différentes selon les pays, avec des nuances sémantiques et comportementales, nuances qu'il conviendrait de prendre en compte.

De plus le fait de devoir avoir des évaluateurs indépendants en aveugle d'autres, c'est-à-dire n'administrant qu'une échelle et n'étant pas au courant des résultats des autres échelles pour un patient donné nécessitent de la même manière une équipe très nombreuse, une logistique complexe avec la gestion des disponibilités des évaluateurs et la cohérence avec les visites planifiées des patients. L'important est que tous les évaluateurs puissent faire toutes les échelles pour différents patients.

Une multiplication d'échelles quelque peu redondantes est également observée. Certaines questions posées à l'aidant se ressemblent beaucoup, elles sont simplement présentées différemment et cela peut être fatiguant pour les patients, pour les aidants, comme pour les évaluateurs, le nombre d'échelles et le temps passé pour les administrations dans le cadre d'essais cliniques étant très important.

Certains essais cliniques ont mis en place l'enregistrement audio et vidéo lors des administrations d'échelles. Cette pratique est très désagréable et rédhibitoire, que ce soit pour le patient, pour l'aidant ou pour le cotateur. Les résultats peuvent être biaisés du fait de la nervosité ressentie par le patient. Le sentiment général de ce type de pratique est un manque de confiance dans les capacités des évaluateurs à administrer des tests, alors même que les cotateurs sont tous certifiés.

De plus l'ordre des examens demandé par les protocoles complique significativement l'organisation et nécessite que le centre soit doté d'un personnel en nombre important. Les centres plus petits sont alors rapidement bloqués pour leur participation à ces essais cliniques. Pour beaucoup l'ordre d'administration des échelles recommandé a peu de pertinence, le retentissement de l'ordre sur les scores étant faible. L'ordre demandé est source de complexification sur les plannings. Il est difficile pour un investigateur d'attendre qu'un neuropsychologue ait terminé l'administration d'une échelle avant de pouvoir administrer l'échelle qu'il a en charge, puis qu'un infirmier soit disponible pour la prise de sang, prise de sang devant être réalisée avant l'injection. Il serait très utile, et c'est peu le cas à l'heure actuelle, de proposer les schémas des études à des équipes médicales sur le terrain, soit à des investigateurs, mais également à des infirmiers, à des ARCs et à des neuropsychologues, afin d'améliorer le quotidien de l'essai. De petites modifications peuvent réellement soulager l'organisation. Certains recommandations sont trop rigides et n'ont pas de réelle pertinence. Ainsi certains essais cliniques requièrent que la prise de sang soit faite après les tests. La prise de sang est supposée influencer le résultat des tests, par l'augmentation de la nervosité, mais selon les investigateurs ce n'est pas significatif.

Un autre point de simplification serait de développer des visites à distance pour l'aidant dans le cadre d'études longues. L'essai DIAN permet d'effectuer des administrations de produits à domicile, ce qui est très appréciable pour les patients jeunes actifs notamment.

Il est nécessaire que les équipes médicales soient soutenues convenablement par les membres du promoteur au sujet des procédures liées au protocole. L'informatisation des procédures est un des points majeurs qui, pour de nombreux investigateurs, font prendre beaucoup plus de temps aux différents membres de leurs équipes. La nécessité de se connecter sur de nombreux sites internet, que ce soit pour l'accès aux documents de tolérance des produits, aux formations sur l'étude ou encore pour se certifier aux échelles neuropsychologiques, avec différents identifiants et mots de passe fait effectivement perdre beaucoup de temps.

Pour beaucoup une complexification inquiétante des essais cliniques est actuellement observée. Il est nécessaire pour toutes les Parties prenantes de trouver rapidement des simplifications possibles afin de maintenir la motivation capitale des équipes médicales à participer à ces essais cliniques et leur permettre de se concentrer sur le recrutement et le suivi des patients inclus, plutôt que sur la résolution quotidienne de problèmes logistiques liés aux lourdeurs des procédures demandées. Il est tout à fait normal de réaliser des évaluations de suivi du patient pour évaluer l'effet du traitement, mais il convient que le temps passé sur une activité soit proportionnel au bénéfice en résultant.

2. *Les études cliniques dans la maladie d'Alzheimer* ***durent plusieurs années*** *et il peut y avoir des* ***arrêts prématurés.*** *Selon vous pour quelles raisons principalement ? Quelle* ***influence a la famille*** *et en particulier l'****aidant*** *? Y aurait-il des* ***actions*** *possibles au niveau de la* ***rétention des patients*** *dans une étude ? Si oui, lesquelles ?*

La rétention des patients dans les essais cliniques est correcte dans la plupart des centres.
Pour tous les investigateurs la présence d'une phase d'extension en ouvert à la fin de l'étude motive les patients à rester au maximum dans l'étude et favorise la rétention. La rétention observée est moins bonne pour les essais uniquement en double aveugle.

Le patient participe à un essai clinique, en plus du fait de potentiellement recevoir un traitement efficace, pour la prise en charge qui lui est proposée, prise en charge établie à un rythme plus soutenu que celui de la pratique courante. Il est essentiel que le patient sente que l'équipe médicale s'occupe correctement de lui.

La famille influence beaucoup ; ainsi de nombreux proches notent, lorsqu'une dégradation est observée, que si le patient avait le traitement alors il n'est pas efficace ou alors que ce dernier n'a pas le traitement, ce qui démotive, décourage, après les investissements importants de toutes parts et entraîne des sorties d'étude. L'équipe médicale a un rôle primordial et le plus important pour la rétention est la relation de confiance établie entre l'équipe soignante avec notamment l'investigateur, le patient et ses proches. Le fait de connaître le patient et la famille d'avant permet le plus souvent d'aller jusqu'au bout de l'étude. C'est plus difficile pour les patients référés par des consultations mémoire s'il n'y a pas eu assez de discussions au départ avec le patient et l'aidant.

Le fait de développer plus de visites par téléphone pour l'aidant pourrait influencer positivement l'acceptabilité de l'étude et la rétention, notamment pour les aidants ayant une activité professionnelle. L'instauration d'injections à domicile pourrait également jouer sur la rétention des patients, notamment pour de longs essais cliniques. Développer des protocoles où l'aidant est moins sollicité, du moins pas à toutes les visites, serait également positif.

Il serait bon de même et comme présenté précédemment, d'alléger certaines procédures. Eviter les administrations d'échelles filmées et dont les échanges entre patient et/ou aidant et cotateur sont enregistrés. Le fait d'avoir parfois à refaire des IRM ou des ponctions lombaires peut être difficilement accepté sur la longue durée.

Il s'agirait également que les protocoles puissent être plus souples dans les fenêtres des visites autorisées ainsi que de permettre que certaines visites soient décalées, à cause des congés notamment. Il s'agirait de faire preuve de souplesse pour les visites moins lourdes avec un nombre plus limité d'examens à réaliser.

Il est important que le schéma de l'étude soit à la mesure de ce qui est attendu du produit. Ainsi pour des essais symptomatiques et de Phase IV il est essentiel que les schémas des études cliniques soient peu contraignants avec un impact sur la vie quotidienne limité. Cela est différent pour les essais cliniques de Phase II-III évaluant un potentiel traitement susceptible de modifier l'évolution de la maladie, dans la mesure du raisonnable afin que les patients avec le soutien de son aidant puissent rester le plus longtemps possible dans l'étude clinique.

Au stade prodromal de nombreuses sorties d'étude sont dues au fait que les patients aient convertis en démence et que l'équipe médicale souhaite instaurer un traitement par anticholinestérasiques, traitements non autorisés dans le cadre de la plupart des essais à ce stade. Il s'agirait de déterminer s'il serait concevable dans de futurs essais de pouvoir maintenir dans les essais, voire dans un bras parallèle, les patients traités par ces produits et déterminer si cela est valable statistiquement. D'autres patients sortent des études à cause d'évènements indésirables.

4) La tolérance

1. *Le traitement par certaines molécules testées dans la maladie d'Alzheimer peut provoquer des **EIs type « Amyloid-Related Imaging Abnormalities » (ARIAs).** Ils font l'objet d'un suivi rapproché et peuvent entraîner une interruption ou arrêt du traitement à l'étude.*
   ***Comment informez-vous vos patients** à ce sujet selon le stade de la maladie d'Alzheimer/prodromal? Quel est votre **seuil d'acceptabilité** en fonction du stade d'avancement de la maladie ?*

   Les investigateurs adaptent leur discours au degré de recul qu'ils ont sur les molécules. La tolérance du solanezumab est à l'heure actuelle mieux connue que celle des autres produits en

développement. Ils informent les patients lors de la première consultation. Les traitements anti-amyloïdes testés sont sensés augmenter l'élimination de l'Aβ et peuvent conduire à une augmentation du risque de micro-saignement. Cela justifie le nombre d'IRM planifiées tout au long de l'étude ; cette surveillance rapprochée rassure les patients et la famille. Il est précisé que des micro-saignements peuvent survenir spontanément, indépendamment de tout traitement.

Il est nécessaire que la notice d'information soit précise à ce sujet.

Pour la plupart des molécules, comme le gantenerumab, il est précisé que c'est le plus souvent asymptomatique, qu'il n'y a pas de manifestations cliniques graves et qu'une résolution est le plus souvent observée. Les relectures centralisées permettent, en plus de l'avis de l'investigateur, de préciser un avis et proposent une conduite recommandée pour la gestion et la surveillance des ARIAs.

L'apparition d'ARIAs symptomatiques est observée dans le cadre d'essais cliniques avec certaines molécules. Il est alors difficile de dire que c'est indépendant du traitement et une levée d'aveugle voire une sortie d'étude est pour certains à envisager.
Pour les investigateurs les ARIAs ne sont pas un frein pour les patients à leur entrée dans les études cliniques.

Les patients ne montrent pas d'opposition pour quelques EIs, dans la mesure du raisonnable, s'il existe une chance que le traitement réussisse.

5) Autres axes d'amélioration

1. *Comment voyez-vous la **collaboration avec l'industrie pharmaceutique** ?*

Les investigateurs attendent tout d'abord du promoteur industriel un soutien logistique au quotidien, qu'une personne référente de l'équipe du promoteur soit disponible et réactive rapidement. L'ARC du promoteur a un rôle essentiel à ce niveau.

Certains investigateurs souhaiteraient recevoir plus d'informations sur l'avancement du projet de développement, en comité plus restreint que lors de réunions internationales, ainsi que sur le calendrier des analyses intermédiaires. Il serait également intéressant de fournir plus d'informations aux patients sur l'avancement de la recherche comme des lettres d'information résumées, afin que ceux-ci puissent se sentir encore plus investis dans l'aspect recherche et qu'ils se considèrent comme de véritables Parties prenantes.

Un support scientifique réactif et de qualité est également attendu de la part des investigateurs.

Certains souhaiteraient pouvoir avoir des contacts plus régulièrement avec un médecin de l'étude, que ce soit pendant la phase de recrutement ou au cours de l'étude, pour pouvoir notamment échanger au sujet de certains cas de patients. Le fait d'avoir à passer par différents intermédiaires pour des questions importantes parfois urgentes peut poser problème. Il est indispensable que les différents intervenants du promoteur communiquent bien entre eux.
Les informations sur la tolérance des produits sont bien diffusées.

Certains résultats comme les taux de biomarqueurs dans le LCR obtenus par les ponctions lombaires pendant l'étude ne sont pas communiquées aux centres ; certains investigateurs trouveraient très intéressants de pouvoir recevoir ces résultats en fin d'étude afin de déterminer l'évolution dans le temps des taux de biomarqueurs.

Un point important concerne les publications. Ainsi un investigateur ayant recruté beaucoup de patients dans un essai clinique ne sera pas nécessairement nommé en tant que co-auteur dans les publications relatives à l'essai clinique. Il s'agit d'un élément qui manque dans la motivation qui peut être donnée aux investigateurs. Cela est important pour la reconnaissance qui pourrait être donnée à l'équipe médicale, à l'hôpital, à l'université et aux autorités françaises.

Enfin certains investigateurs jugeraient valorisants de pouvoir être consultés pour discuter des protocoles.

Les réunions d'investigateurs de début d'étude sont très intéressantes mais nécessiteraient d'être organisées plus en amont et que les investigateurs soient prévenus plus tôt.

2. *Quels sont pour vous les **points d'optimisation pour s'approcher d'un essai clinique idéal ?***

L'essai serait constitué d'un bon schéma d'étude avec une hypothèse initiale étayée et des critères cliniques pertinents. L'essai testerait un traitement étiopathogénique dans une phase III possédant une phase d'extension en ouvert. La lourdeur des procédures serait en rapport avec les questions posées. L'essai clinique idéal serait simplifié par rapport à ce qui est actuellement observé, avec des procédures aux proportions raisonnables. Une aide pour la logistique locale serait nécessaire. Il y a un décalage entre les exigences et contraintes demandées par l'industrie pharmaceutique et la non-adéquation avec les ressources et modes de fonctionnement de l'hôpital public. Les investigateurs ayant leur pratique courante en plus de la recherche clinique, il conviendrait de structurer plus d'équipes qui deviendraient expertes avec un nombre plus important de personnes impliquées dans la recherche.

3. *Y-a-il d'autres points que vous souhaitez aborder ?*

Un des enjeux majeurs est de développer l'information de la recherche au grand public.

Une instruction a été diffusée en juin 2014 par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé au sujet de l'instauration d'un contrat unique pour les recherches cliniques de promotion industrielle réalisées dans les établissements publics. Le but de cette instruction est de réduire les délais pour la mise en place des essais cliniques dans les centres publics et ainsi renforcer la compétitivité de la France dans ce domaine. Le contrat unique comprendrait les honoraires investigateurs. Une grille de surcoûts unique sera établie avec le centre coordonateur et s'appliquera pour touts les autres centres publics. Cette procédure pourrait alors s'avérer désavantageuse pour les CMRR travaillant avec des Centres d'Investigation Clinique (CIC), structure pratiquant des tarifs plus élevés. La mise en place d'une grille de surcoûts unique va poser des problèmes pour l'établissement des titres de recette. Ainsi la grille de surcoûts ne correspondra plus aux tarifs et aux modes de fonctionnement du centre et cela va compliquer la réalisation des titres de recettes et l'établissement des factures. Une idée serait que les promoteurs industriels, avec l'accès au cahier d'observation électronique, puissent plus régulièrement éditer des pré-factures sur la base des visites réalisées afin d'effectuer des paiements plus réguliers. Les coordonateurs français des études pour la maladie d'Alzheimer sont le plus souvent le Pr Dubois de l'hôpital de la Pitié-Salpétrière ou le Pr Vellas du gérontopôle de Toulouse. Il y a un enjeu important de concerter les différents centres et de faire des négociations en amont de l'établissement de la grille de surcoûts unique.

Il convient d'axer les efforts de recherche avec les anti-amyloïdes aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer. L'utilisation des anti-amyloïdes aux stades légers est moins pertinente.

D. Interprétation et discussion

De nombreux éléments ont été cités par tous les investigateurs et des pistes d'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer ont pu être mises en évidence.

Tout d'abord il est indispensable de maintenir des critères primaires d'évaluation clinique, l'utilisation de co-critères de cognition et de fonction est pertinente aux stades de démence. Les échelles globales sont positivement perçues, notamment au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer. Il convient d'améliorer les échelles de cognition et de plus les adapter au stade de la maladie étudiée ; l'échelle ADAS-Cog, malgré les recommandations de la FDA et de l'EMA, est peu sensible aux stades prodromaux et légers et ne permet pas de correctement montrer une efficacité sur la cognition, étant peu fine et peu sensible aux changements. La connaissance de la physiopathologie de la maladie et de la valeur prédictive des biomarqueurs doit s'améliorer. Le support des critères cliniques par une évaluation conjointe des biomarqueurs est pertinent.

Il convient de développer de l'information au grand public sur la recherche. Les associations de patients pourraient être impliquées dans le cadre de la conduite d'études médico-sociales. L'enseignement des médecins généralistes sur la détection des signes prédicteurs des stades

précoces de la MA pourrait permettre l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués et pour lesquels des essais sont proposés à des stades plus précoces des maladies d'Alzheimer.

Une simplification des procédures relatives à la conduite des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer est nécessaire, notamment avec la mise en place de certifications uniques pour les évaluateurs d'échelles neuropsychologiques. Le développement de visites par téléphone pour les aidants ainsi que l'instauration d'injections à domicile assouplirait l'étude sur la durée. La mise en place d'essais cliniques de phases III voire II proposant une phase d'extension en ouvert améliorerait le recrutement ainsi que la rétention de patients dans les essais cliniques.

Les efforts doivent continuer pour le développement des essais cliniques préventifs chez une population asymptomatique à risque avec l'identification de sujets sains au niveau cognitif mais à risque de développer la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'adapter la méthodologie des essais cliniques en fonction de la pathologie étudiée. La maladie d'Alzheimer nécessite un suivi à long terme afin de permettre l'évaluation de l'efficacité du traitement et les effets prolongés du traitement.

Il n'a pas été possible de quantifier les résultats, de part le fait qu'un nombre réduit de 10 centres a été interrogé. De plus, la plupart des investigateurs ayant participé à ces entretiens ont l'habitude de travailler ensemble et de nombreux points abordés ont pu avoir été débattus lors de réunions communes auxquelles ils assistent. Certains commentaires ont été mentionnés par la majorité des investigateurs : la nécessité de travailler avec des échelles neuropsychologiques sensibles et adaptées au stade de la maladie étudiée, la simplification nécessaire des procédures liées aux certifications des échelles neuropsychologiques, l'importance que l'essai clinique propose une phase d'extension en ouvert, ainsi que la communication dans la mesure du possible d'informations sur l'avancement du projet de développement, tant à l'équipe médicale qu'aux patients inclus dans les essais cliniques.

Les propos obtenus concernent des investigateurs français et il serait intéressant d'élargir ce travail à d'autres pays afin de confirmer les résultats obtenus.

Il pourrait être pertinent de prendre contact avec des associations de patients agissant dans le cadre de la maladie d'Alzheimer afin de confronter les similitudes et les divergences avec les points de vue des investigateurs.

De plus le développement de réseaux ainsi que de collaborations avec les médecins généralistes, avec des associations de patients serait à envisager.

Enfin il pourrait être intéressant de réaliser ce travail dans d'autres pathologies, afin de refléter les points spécifiques à la maladie d'Alzheimer et ceux communs à d'autres pathologies, afin d'optimiser les plans d'action.

Conclusion

L'évolution des critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer, avec la prise en compte de stades plus précoces, l'utilisation croissante des techniques d'imagerie, l'analyse des résultats des essais cliniques passés ont permis de modifier les axes de recherche. Ainsi la tendance est désormais de considérer que le bénéfice des traitements, notamment des anti-amyloïdes, sera d'autant plus important que l'implication se fera à un stade précoce. Ainsi l'axe de recherche maintenant développé est de proposer le traitement aux patients en amont, bien avant le déclenchement de la démence, au stade pré-démentiel de la maladie d'Alzheimer, quand la charge amyloïde est faible et que le nombre de neurones fonctionnels est important, pour une optimisation des effets des traitements modifiant l'évolution de la maladie.

Des experts assurent qu'il faudrait aller encore plus loin, avec l'identification de personnes en amont du stade pré-démentiel; il s'agirait de personnes asymptomatiques à risque de développer une maladie d'Alzheimer, notamment par rapport à leur profil génétique. Trois essais préventifs sont actuellement en cours pour évaluer l'effet des traitements anti-amyloïdes chez une population asymptomatique : les essais DIAN, Api et A4.

L'enjeu de la recherche dans la maladie d'Alzheimer est colossal, notamment par le fait que la population vive de plus en plus longtemps, avec une incidence et une prévalence de la maladie d'Alzheimer augmentant continuellement. La plupart des essais cliniques de ces dernières années ont montré des résultats décevants et n'ont pas conclu pour la majorité à une efficacité des traitements évalués.

L'objectif de cette thèse était donc de tenter de déterminer les freins et problématiques aux essais cliniques actuellement conduits dans la maladie d'Alzheimer, de mettre en évidence des points d'amélioration et des pistes de projets à développer avec les différents acteurs, afin d'optimiser ce type d'essais. La méthode choisie a été de conduire une dizaine d'enquêtes auprès d'investigateurs participant à des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer afin de recueillir leur expérience, les principaux points leur posant problème dans la conduite d'études en recherche clinique dans cette indication et de recenser leurs propositions d'axes d'amélioration. Plusieurs points ont été évoqués par de nombreux investigateurs. Le choix des critères d'évaluation est primordial et il conviendrait de développer des échelles cognitives plus fines et plus sensibles permettant de déceler des changements subtiles, notamment aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer. Une complexification des essais est à noter depuis quelques années. Mettre en place des essais cliniques en double aveugle se poursuivant par une phase d'extension en ouvert est essentiel pour tous les investigateurs, que ce soit pour le recrutement de patients, leur rétention dans les études cliniques ainsi que d'un point de vue éthique. Un des enjeux majeurs est de simplifier des procédures mises en évidence ces dernières années dans les essais cliniques, comme les certifications aux échelles des évaluateurs en mettant en place des certifications uniques valables pour tous les essais cliniques quelque soit le promoteur pour une durée donnée. La possibilité de pouvoir effectuer

des visites par téléphone pour les aidants ou des injections à domicile pour les patients seraient souhaitables, notamment pour les essais durant plusieurs années.

Il serait intéressant d'effectuer ce travail avec un nombre plus important d'investigateurs, dans d'autres pays afin de confirmer les résultats obtenus ; sur d'autres pathologies, afin de mettre en évidence des spécificités de la maladie d'Alzheimer et des points communs avec d'autres pathologies afin d'optimiser les actions possibles. Le développement des réseaux, de collaborations avec les médecins généralistes et les associations de patients serait à renforcer.

Annexes

Annexe 1 : population totale de plus de 60 ans, estimation cumulée de la prévalence de la démence (2010), nombre estimé de personnes avec une démence (2010, 2030 et 2050) et les augmentations proportionnelles (2010-2030 et 2010-2050) par région GBD

[21]

GBD Région du Monde	Population de plus de 60 ans (millions, 2010)	Prévalence estimée cumulée (%, 2010)	Nombre de personnes avec une démence (millions)			Augmentations proportionnelles (%)	
			2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
ASIE	**406,55**	**3,9**	**15,94**	**33**	**60,92**	**107**	**282**
Australasie	4,82	6,4	0,31	0,53	0,79	71	157
Asie Pacifique	46,63	6,1	2,83	5,36	7,03	89	148
Océanie	0,49	4	0,02	0,04	0,1	100	400
Asie centrale	7,16	4,6	0,33	0,56	1,19	70	261
Asie de l'Est	171,61	3,2	5,49	11,93	22,54	117	311
Asie du Sud	124,61	3,6	4,48	9,31	18,12	108	304
Asie du Sud-Est	51,22	4,8	2,48	5,3	11,13	114	349
EUROPE	**160,18**	**6,2**	**9,95**	**14**	**18,65**	**40**	**87**
Europe de l'Ouest	97,27	7,2	6,98	10,03	13,44	44	93
Europe centrale	23,61	4,7	1,1	1,57	2,1	43	91
Europe de l'Est	39,3	4,8	1,87	2,36	3,1	26	66
LES AMERIQUES	**120,74**	**6,5**	**7,82**	**14,8**	**27,08**	**89**	**246**
Amérique du Nord	63,67	6,9	4,38	7,13	11,01	63	151
Caraïbes	5,06	6,5	0,33	0,62	1,04	88	215
Amérique Latine, Andes	4,51	5,6	0,25	0,59	1,29	136	416
Amérique Latine, Centrale	19,54	6,1	1,19	2,79	6,37	134	435
Amérique Latine, du Sud	8,74	7	0,61	1,08	1,83	77	200
Amérique Latine, Tropicale	19,23	5,5	1,05	2,58	5,54	146	428
AFRIQUE	**71,07**	**2,6**	**1,86**	**3,92**	**8,74**	**111**	**370**
Afrique du Nord / Moyen-Orient	31,11	3,7	1,15	2,59	6,19	125	438
Afrique sub-saharienne Centrale	3,93	1,8	0,07	0,12	0,24	71	243
Afrique sub-saharienne de l'Est	16,03	2,3	0,36	0,69	1,38	92	283
Afrique sub-saharienne du Sud	4,66	2,1	0,1	0,17	0,2	70	100
Afrique sub-saharienne de l'Ouest	15,33	1,2	0,18	0,35	0,72	94	300
MONDE	**758,54**	**4,7**	**35,56**	**65,7**	**115,4**	**85**	**225**

Annexe 2 : estimations de la prévalence de la démence (%) pour les régions GBD où il était impossible de conduire une méta-analyse quantitative

[21]

GBD Région du Monde	Sources des données de prévalence utilisées pour calculer le taux moyen pondéré régional	60-64 (%)	65-69 (%)	70-74 (%)	75-79 (%)	80-84 (%)	85+ (%)	Prévalence standardisée pour les personnes ayant 60 ans et plus (%)
ASIE								
Asie centrale	EUR B, EUR C	0,9	1,3	3,2	5,8	12,1	24,7	5,75
Océanie	WPR B	0,6	1,8	3,7	7	14,4	26,2	6,46
EUROPE								
Europe centrale	EUR A, EUR B	0,9	1,3	3,3	5,8	12,2	24,7	5,78
Europe de l'Est	EUR C	0,9	1,3	3,2	5,8	11,8	24,5	5,7
LES AMERIQUES								
Les Caraïbes	AMR B, AMR D, Cuba (40,119) , République Dominicaine (40)	1,3	2,6	4,9	8,5	16	33,2	8,12
AFRIQUE								
Afrique du Nord / Moyen-Orient	EMR B, AFR D, Egypte (106)	1	1,6	3,5	6	12,9	23	5,85
Afrique sub-saharienne centrale	AFR D, AFR E	0,5	0,9	1,8	3,5	6,4	13,8	3,25
Afrique sub-saharienne de l'Est	AFR E, AFR D, EMR D	0,6	1,2	2,3	4,3	8,2	16,3	4
Afrique sub-saharienne du Sud		0,5	1	1,9	3,8	7	14,9	3,51
Afrique sub-saharienne de l'Ouest	Nigeria (16)	0,3	0,86		2,72		9,59	2,07

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
AFR D, Région Africaine OMS avec des mortalités infantile et adulte élevées
AFR E, Région Africaine OMS avec une mortalité infantile élevée et une mortalité adulte très élevée
AMR B, Région Africaine OMS avec des mortalités infantile et adulte basses
AMR D, Région OMS des Amériques avec des mortalités infantile et adulte élevées
EMR B, Région OMS de l'Est de la Méditerranée avec des mortalités infantile et adulte basses
EMR D, Région OMS de l'Est de la Méditerranée avec des mortalités infantile et adulte élevées
EUR A, Région OMS de l'Europe avec des mortalités infantile et adulte très basses
EUR B, Région OMS de l'Europe avec des mortalités infantile et adulte basses
EUR C, Région OMS de l'Europe avec une mortalité infantile basse et une mortalité adulte élevée
WPR, Région OMS de l'Ouest du Pacifique avec des mortalités infantile et adulte basses.

Annexe 3 : méta-analyse estimant la prévalence de la démence par âge, générée à partir de modèles de Poisson à effets aléatoires, par région GBD

[21]

GBD Région du Monde	Nombre d'études		Sexe	Groupe d'âge							Prévalence (1) standardisée pour les personnes ayant 60 ans et plus (%)
	Etudes potentiellement éligibles	Utilisées pour la méta-analyse		60-64 (%)	65-69 (%)	70-74 (%)	75-79 (%)	80-84 (%)	85-89 (%)	90+ (%)	
ASIE											
Australasia	4	3, 0	Tous	1,8	2,8	4,5	7,5	12,5	20,3	38,3	6,91*
Asie Pacifique, hauts revenus	22	14, 10	H	1,4	2,3	3,8	6,4	10,9	18	34,9	6,30*
			F	0,9	1,7	3,1	6	11,7	21,7	49,2	
			Tous	1	1,7	2,9	5,5	10,3	18,5	40,1	5,57
Asie, Est	34	34, 31	H	0,8	1,3	2,2	4	7,3	16,7	26,4	4,98*
			F	0,9	1,6	2,9	5,3	10	17,9	38,7	
			Tous	0,7	1,2	3,1	4	7,4	13,3	28,7	4,19
Asie, Sud	8	7, 6	H	1	1,7	2,9	5,3	9,4	16,4	37,7	5,65*
			F	1,5	2,3	3,8	6,5	11	18,1	35,1	
			Tous	1,3	2,1	3,5	6,1	10,6	17,8	35,4	5,78
Asie, Sud-Est	6	5, 2	H	1,7	2,6	4	6,2	9,8	15	26,4	7,63
			F	1,8	3	5,1	9	15,9	27,2	54,9	
			Tous	1,6	2,6	4,2	6,9	11,6	18,7	35,4	6,38*
EUROPE											
Europe de l'Ouest	56	52, 46	H	1,4	2,3	3,7	6,3	10,6	17,4	33,4	7,29*
			F	1,9	3	5	8,6	14,8	24,7	48,3	
			Tous	1,6	2,6	4,3	7,4	12,9	21,7	43,1	6,92
LES AMERIQUES											
Amérique du Nord (USA seulement)	11	8, 6	H	1,3	2,1	3,7	6,8	12,3	21,6	45,2	6,77*
			F	1	1,8	3,3	6,4	12,5	23,2	52,7	
			Tous	1,1	1,9	3,4	6,3	11,9	21,7	47,5	6,46
Amérique Latine	11	11, 10	H	1	1,9	3,7	7	13	24,3	55	8,50*
			F	1	2	4,2	8,4	16,4	32,5	79,5	
			Tous	1,3	2,4	4,5	8,4	15,4	28,6	63,9	8,48

(1) standardisée pour l'âge ou pour l'âge et le sexe*

Annexe 4 : nombre estimé de cas incidents de démence par an, répartis par âge et par région GBD

[21]

GBD Région du Monde	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	85-89 ans	90+ ans	Total
AUSTRALASIE	**5015**	**6 267**	**8 562**	**11 718**	**15 671**	**15 069**	**11 999**	**74 300**
Asie Pacifique, hauts revenus	44218	60 232	90 569	130 732	156 054	135 777	111 191	728 772
Océanie	689	768	953	922	747	420	275	4 774
Asie centrale	5 426	6 445	13 850	12 735	14 683	7 189	6 031	66 359
Asie de l'Est	163 609	191 710	251 150	289 363	249 859	152 360	74 608	1 372 660
Asie du Sud	119 516	151 533	182 288	189 982	155 836	90 384	43 394	932 933
Asie du Sud-Est	47 446	61 200	75 941	80 040	64 702	34 953	13 514	377 795
ASIE	**385 919**	**478 154**	**623 312**	**715 492**	**657 552**	**436 153**	**261 012**	**3 557 595**
Europe centrale	21 552	27 947	46 233	65 949	72 545	51 032	27 739	312 995
Europe de l'Est	33 771	40 091	95 946	99 652	137 457	79 242	58 657	544 817
Europe de l'Ouest	75 483	114 043	182 382	261 542	332 145	314 136	206 964	1 486 695
EUROPE	**130 807**	**182 081**	**324 561**	**427 143**	**542 147**	**444 410**	**293 360**	**2 344 507**
Amérique du Nord, hauts revenus	52 406	70 167	94 281	130 578	174 934	173 137	147 305	842 808
Caraïbes	3 979	5 197	6 475	7 178	7 348	4 968	4 405	39 551
Amérique Latine, Andes	3 776	4 764	5 908	6 462	5 804	3 624	1 210	31 548
Amérique Latine, Centrale	16 610	20 338	24 059	27 602	26 361	18 371	6392	139 732
Amérique Latine, du Sud	6 399	8 654	11 164	14 077	14 829	10 133	2958	68 215
Amérique Latine, Tropicale	16 786	20 071	25 269	26 023	24 696	14 745	4 303	131 892
LES AMERIQUES	**99 956**	**129 191**	**167 156**	**211 919**	**253 972**	**224 979**	**166 572**	**1 253 746**
Afrique du Nord / Moyen Orient	30 328	35 742	45 605	50 307	41 393	19 764	9 488	232 627
Afrique sub-saharienne Centrale	4 019	5 120	5814	5 602	4 173	2 052	926	27 706
Afrique sub-saharienne de l'Est	16 318	20 287	23 222	23 251	17 922	9 318	4 636	114 953
Afrique sub-saharienne du Sud	4 461	5 839	6 838	7 150	6 092	3 656	2 429	36 465
Afrique sub-saharienne de l'Ouest	15 252	19 618	23 002	22 915	18 614	9 902	4 762	114 067
AFRIQUE	**70 378**	**86 606**	**104 481**	**109 225**	**88 194**	**44 692**	**22 247**	**525 818**
TOTAL MONDE	**687 060**	**876 031**	**1 219 510**	**1 463 780**	**1 541 864**	**1 150 234**	**743 185**	**7 681 665**

Annexe 5 : prévalence de la démence en Europe en 2006, selon l'organisation EuroCoDe

[23]

Pays	Groupe d'âge	Total	Hommes	Femmes	% de la population totale
EU-27		**7,302,318**	**2,357,843**	**4,944,476**	
Belgique	30-95+	163,511	52,684	110,827	1.56
Bulgarie	30-95+	99,291	35,674	63,617	1.29
République Tchèque	30-95+	123,194	38,938	84,257	1.20
Danemark	30-95+	78,744	25,946	52,798	1.45
Allemagne	30-95+	1,368,330	418,037	950,293	1.66
Estonie	30-95+	17,825	4,528	13,296	1.33
Irlande (2002)	30-95+	37,417	12,946	24,471	0.96
Grèce	30-95+	159,275	63,818	95,457	1.43
Espagne	30-95+	690,992	233,21	457,782	1.57
France	30-95+	974,391	307,27	667,121	1.60
Italie (2004)	30-95+	1,012,819	325,39	687,429	1.74
Chypre	30-95+	8,024	3,098	4,926	1.04
Lettonie	30-95+	29,846	7,443	22,403	1.30
Lituanie	30-95+	40,619	11,194	29,425	1.20
Luxembourg	30-95+	5,814	1,829	3,985	1.23
Hongrie	30-95+	131,995	39,696	92,3	1.31
Malte	30-95+	4,524	1,612	2,912	1.11
Pays-Bas	30-95+	210,666	68,099	142,567	1.29
Autriche	30-95+	126,296	37,961	88,335	1.52
Pologne	30-95+	391,344	123,101	268,242	1.03
Portugal	30-95+	153,386	52,761	100,625	1.45
Roumanie	30-95+	227,036	81,15	145,885	1.05
Slovénie	30-95+	25,38	7,451	17,929	1.26
Slovaquie	30-95+	51,622	16,286	35,336	0.96
Finlande	30-95+	77,516	23,306	54,21	1.47
Suède	30-95+	161,327	54,198	107,129	1.78
Royaume-Uni	30-95+	931,134	310,217	620,918	1.54
Turquie (2000)	30-95+	253,367	102,744	150,623	0.37
Islande	30-95+	3,319	1,242	2,077	1.09
Norvège	30-95+	71,447	23,233	48,213	1.53
Suisse	30-95+	125,614	40,582	85,032	1.68
TOTAL		**7,756,065**	**2,525,644**	**5,230,421**	

Pays n'appartenant pas à l'Union Européenne

Annexe 6 : critères NINCDS-ADRDA de diagnostic de la maladie d'Alzheimer

[59]

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Annexe 7 : Questionnaire sur les axes d'amélioration des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer

Ce questionnaire fait partie intégrante de mon projet de thèse et une dizaine d'investigateurs devraient y répondre. Je vous remercie d'être l'un d'entre eux. Les questionnaires seront traités de manière totalement anonyme et les réponses seront compilées et analysées. Le document de synthèse sera publié et librement consultable sur internet. La maladie d'Alzheimer est actuellement traitée par des médicaments symptomatiques, d'efficacité relative, ne permettant pas de guérir la maladie ni de retarder son apparition ou son évolution.

Les recherches portant sur des molécules ciblant des points clés de la physiopathologie de la maladie, comme les plaques amyloïdes, sont donc un enjeu majeur, afin de proposer des innovations thérapeutiques aux patients.

Des essais cliniques sont actuellement en cours ou en préparation pour évaluer ces différentes voies thérapeutiques. L'objectif de ce questionnaire est de tenter de caractériser les freins et problématiques aux essais cliniques actuellement conduits dans la maladie d'Alzheimer, de mettre en évidence des points d'amélioration et des pistes de projets à développer avec les différents acteurs, afin d'optimiser ce type d'essais.

Une différenciation sera faite entre les essais cliniques au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer et ceux traitant des autres stades plus avancés.

I/ La conception des essais cliniques

1. *La détermination du bon critère pour mesurer l'efficacité d'un traitement dans la maladie d'Alzheimer est un facteur clé. En différentiant le stade prodromal des autres stades de MA, est-ce que les* ***critères primaires actuellement utilisés*** *dans les études cliniques de MA vous paraissent* ***adaptés*** *? Pourrait-on en imaginer d'****autres plus pertinents****, si oui lesquels?*
   Qu'est-ce qui pourrait être fait pour que les ***échelles soient moins subjectives*** *? Peut-on imaginer d'autres critères d'évaluation que des échelles dans cette pathologie ?*
   *Que pourriez-vous dire de l'****interprétation des critères et extrapolation des résultats obtenus à la vie réelle****? Quelles en sont les limitations ?*
   Avez-vous des suggestions ou y-a-t-il des pistes qui émergent actuellement (groupes de travail) ?

2. *Les associations de patients sont sollicitées dans de nombreuses pathologies, notamment pour la* ***relecture de protocoles ou de consentements****. Il semble que ce soit* ***moins le cas dans la maladie d'Alzheimer.***

*Pensez-vous que des **interrelations** avec les associations de patients dans la maladie d'Alzheimer pourraient **se développer** dans le cadre des **études cliniques** ? Quelles seraient les **actions** à mener pour cela ?*
*Pensez-vous que leur **implication à des stades précoces** de la maladie serait pertinente ?*

II/ Le recrutement de patients dans les essais cliniques

1. *Les **patients** atteints de maladie d'Alzheimer inclus dans des essais cliniques sont **référés par différents types de médecins et structures :** médecins généralistes, centres mémoire, CHU…*
   *Comment **développer la communication des essais cliniques** vers ces intervenants (réunions CM2R, neurologues, généralistes / communication orale et écrite)?*
   Comment les réseaux de communication pourraient être améliorés?

2. *Le **recrutement de patients** atteints de maladie d'Alzheimer dans des essais cliniques dépend de **plusieurs facteurs** :*
   Du point de vue des patients : critères d'éligibilité, procédures de l'étude, examens demandés et fréquence des visites
   Du point de vue du centre : installations et équipe adéquates, nombre croissant d'essais compétitifs
   *Qu'est-ce qui pourrait **améliorer la stratégie de recrutement de patients** ? Quels outils pourraient être mis en place pour améliorer le recrutement ?*
   *Les **promoteurs industriels** pourraient t'ils **aider les centres** d'un point de vue logistique (ex : **logiciel de suivi/présélection de patients** avec proposition de protocoles) ou en favorisant la communication avec les différents intervenants ?*

3. *La plupart des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer étudient un traitement en double aveugle contre placebo. Est-ce que le fait de proposer une **étude d'extension en ouvert** ou non à la fin de la période de traitement en double aveugle **favoriserait la participation** de patients à l'étude ? Y êtes-vous favorable? A tout stade du développement clinique?*

4. *Le **taux d'échec de sélection** est important dans les études chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et encore plus **au stade prodromal.***
   *Selon vous quelles sont les **pistes pour diminuer** ce taux d'échec ?*

III/ La conduite des essais cliniques

1. *La **conduite des essais cliniques** dans la maladie d'Alzheimer implique de **multiples intervenants, étapes de diagnostic, logistique, échelles, ordre des examens** lors d'une visite et relectures centralisées. Pensez-vous qu'une **simplification des procédures** est possible? Sur quels points?*

2. *Les études cliniques dans la maladie d'Alzheimer **durent plusieurs années** et il peut y avoir des **arrêts prématurés.** Selon vous pour quelles raisons principalement ? Quelle **influence a la famille** et en particulier l'**aidant** ? Y aurait-il des **actions** possibles au niveau de la **rétention des patients** dans une étude ? Si oui, lesquelles ?*

IV/ La tolérance

1. *Le traitement par certaines molécules testées dans la maladie d'Alzheimer peut provoquer des **EIs type « Amyloid-Related Imaging Abnormalities » (ARIAs).** Ils font l'objet d'un suivi rapproché et peuvent entraîner une interruption ou arrêt du traitement à l'étude.*
   ***Comment informez-vous vos patients** à ce sujet selon le stade de la maladie d'Alzheimer/prodromal? Quel est votre **seuil d'acceptabilité** en fonction du stade d'avancement de la maladie ?*

V/ Les autres axes d'amélioration

1. *Comment voyez-vous la **collaboration avec l'industrie pharmaceutique** ?*

2. *Quels sont pour vous les **points d'optimisation pour s'approcher d'un essai clinique idéal ?***

3. *Y-a-il d'autres points que vous souhaitez aborder ?*

Bibliographie

[1] BLENNOW K., DE LEON M. et ZETTERBERG H. Alzheimer's disease. The Lancet, 2006, Vol. 368 (9533), pp. 387 – 403.

[2] TARAWNEH R. et HOLTZMAN DM. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Cold Spring Harb Perspect Med., 2012, Vol. 2 (5), p. a006148.

[3] KRAFFT GA. et KLEIN WL. ADDLs and the signaling web that leads to Alzheimer's disease. Neuropharmacology, 2010, Vol. 59 (4-5), pp. 230-242.

[4] ITTNER LM. et GOTZ J. Amyloid-β and tau - a toxic *pas de deux* in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci., 2011, Vol. 12 (2), pp. 65-72.

[5] MAWUENYEGA KG., SIGURDSON W., OVOD V. et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. Science, 2010, Vol. 330 (6012), p. 1774.

[6] IQBAL K., LIU F., GONG CX. et al. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. Acta Neuropathol., 2009, Vol. 118 (1), pp. 53–69.

[7] ITTNER LM., KE YD., DELERUE F. et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. Cell., 2010, Vol. 142 (3), pp. 387-397.

[8] BRAAK H. et BRAAK E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol., 1991, Vol. 82 (4), pp. 239-259.

[9] SANTACRUZ K., LEWIS J., SPIRES T. et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. Science, 2005, Vol. 309 (5733), pp. 476-481.

[10] DESIKAN RS., MC EVOY LK., THOMPSON WK. et al. Amyloid-β associated clinical decline occurs only in the presence of elevated p-tau. Arch Neurol., 2012, Vol. 69 (6), pp. 709-713.

[11] DAVIES P. et MALONEY AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. The Lancet, 1976, Vol. 308 (8000), p. 1403.

[12] SCOTT SA., MUFSON EJ., WEINGARTNER JA. et al. Nerve growth factor in Alzheimer's disease: increased levels throughout the brain coupled with declines in nucleus basalis. J Neurosci., 1995, Vol. 15 (9), pp. 6213-6221.

[13] HO L., PUROHIT D., HAROUTUNIAN V. et al. Neuronal cyclooxygenase 2 expression in the hippocampal formation as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. Arch Neurol., 2001, Vol. 58 (3), pp. 487-492.

[14] MEDEIROS R., FIGUEIREDO CP., PANDOLFO P. et al. The role of TNF-alpha signaling pathway on COX-2 upregulation and cognitive decline induced by beta-amyloid peptide. Behav Brain Res., 2010, Vol. 209 (1), pp. 165-173.

[15] QUINTANILLA RA., DOLAN PJ., JIN YN. et al. Truncated tau and Aβ cooperatively impair mitochondria in primary neurons. Neurobiol Aging, 2012, Vol. 33 (3), pp. 619.e25-619.e35

[16] BERNARDI P., KRAUSKOPF A., BASSO E. et al. The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. FEBS J., 2006, Vol. 273 (10), pp. 2077-2099.

[17] SWERDLOW RH., BURNS JM. et KHAN SM. The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis. J Alzheimers Dis., 2010, Vol. 20 (2), pp. 265-279.

[18] PERRY G., CASH AD.et SMITH MA. Alzheimer Disease and Oxidative Stress. J Biomed Biotechnol., 2002, Vol. 2 (3), pp. 120-123.

[19] EVERETT J., CESPEDES E., SHELFORD LR. et al. Ferrous iron formation following the co-aggregation of ferric iron and the Alzheimer's disease peptide β-amyloid (1–42). J. R. Soc. Interface, 2014, Vol. 11 (95), 20140165.

[20] WHO (World Health Organization) - Dementia: a public health priority, 2012, pp. 11-32, [en ligne]. Disponible sur : www.who.int/mental_health/publications *(consulté le 5 mai 2014)*.

[21] WHO (World Health Organization) DUTEY B. – Priority Medicines for Europe and the World « A Public Health Approach to Innovation » - Background Paper 6.11 : Alzheimer Disease and Other Dementias, 2013, pp. 6.11.11-6.11.22, [en ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/en *(consulté le 5 mai 2014)*.

[22] LOBO A., LAUNER LJ., FRATIGLIONI L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology, 2000, Vol. 54 (11 Suppl. 5), pp. S4-9.

[23] Alzheimer Europe – Prevalence of Dementia in Europe, 2013 [en ligne]. Disponible sur : http://www.alzheimer-europe.org *(consulté le 5 mai 2014)*.

[24] FRATIGLIONI L., LAUNER LJ., ANDERSEN K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology, 2000, Vol. 54 (11 Suppl 5), pp. S10-15.

[25] Plan « Alzheimer et maladies apparentées », 2008-2012, [en ligne]. Disponible sur : www.plan-alzheimer.gouv.fr *(consulté le 11 juin 2014)*.

[26] DARTIGUES JF., GAGNON M., MICHEL P. et al. Le programme de recherche paquid sur l'épidémiologie de la démence méthodes et résultats initiaux. Revue neurologique, 1991, Vol. 147 (3), pp. 225-230.

[27] GALLEZ C. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé - Rapport sur les Maladies d'Alzheimer et les Maladies Apparentées [en ligne]. Disponible sur : www.assemblee-nationale.fr *(consulté le 14 juin 2014)*.

[28] MOHS RC., BREITNER JC., SILVERMAN JM. et al. Alzheimer's Disease Morbid Risk Among First-Degree Relatives Approximates 50% by 90 Years of Age. Arch Gen Psychiatry, 1987, Vol. 44 (5), pp. 405-408.

[29] HONEA RA., VIDONI ED., SWERDLOW RH. et al. Maternal Family History is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers. J Alzheimers Dis., 2012, Vol. 31 (3), pp. 659-668.

[30] LIU CC., KANEKIYO T., XU H. et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. Nat Rev Neurol., 2013, Vol. 9 (2), pp. 106-118.

[31] SHARMAN MJ., MORICI M., HONE E. et al. APOE Genotype Results in Differential Effects on the Peripheral Clearance of Amyloid-β_{42} in APOE Knock-in and Knock-out Mice. J Alzheimers Dis., 2010, Vol. 21 (2), pp. 403-409.

[32] HUTTON M., et HARDY J. The presenilins and Alzheimer's disease. Human Molecular Genetics, 1997, Vol. 6 (10), pp. 1639–1646.

[33] DE MATTOS RB., CIRRITO JR., PARSADANIAN M. et al. ApoE and Clusterin Cooperatively Suppress Aβ Levels and Deposition: Evidence that ApoE Regulates Extracellular Aβ Metabolism In Vivo. Neuron., 2004, Vol. 41 (2), pp. 193-202.

[34] MUCKE L. Alzheimer's Disease. Nature, 2009, Vol. 461, pp. 895-897.

[35] RENTZ DM., LOCASCIO JJ., BECKER JA. et al. Cognition, Reserve, and Amyloid Deposition in Normal Aging. Ann Neurol., 2010, Vol. 67 (3), pp. 353-364.

[36] MAYEUX R. Epidemiology of Neurodegeneration. Annu Rev Neurosci., 2003, Vol. 26, pp. 81-104.

[37] JELLINGER KA. Head injury and dementia. Curr Opin Neurol., 2004, Vol. 17 (6), pp. 719-723.

[38] MARTINS IJ., BERGER T., SHARMAN MJ. et al. Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurochem., 2009, Vol. 111 (6), pp. 1275-1308.

[39] NELSON L., GARD P. et TABET N. Hypertension and Inflammation in Alzheimer's Disease: Close Partners in Disease Development and Progression. J Alzheimers Dis., 2014, Vol. 41 (2), pp. 331-343.

[40] YARCHOAN M., XIE SX., KLING MA. et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. Brain., 2012, Vol. 135 (12), pp. 3749-3756.

[41] GIUNTA B., DENG J., JIN J. et al. Evaluation of how cigarette smoke is a direct risk factor for Alzheimer's Disease. Technol Innov., 2012, Vol. 14 (1), pp. 39-48.

[42] KIVIPELTO M., NGANDU T., FRATIGLIONI L. et al. Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease. Arch Neurol., 2005, Vol. 62 (10), pp. 1556-1560.

[43] HOLSCHER C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signaling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer's disease. Biochem Soc Trans., 2011, Vol. 39 (4), pp. 891-897.

[44] VAGELATOS NT. et ESLICK GD. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. Epidemiol Rev., 2013, Vol. 35 (1), pp. 152-160.

[45] FRATIGLIONI L. et WANG HX. Brain reserve hypothesis in dementia. J Alzheimers Dis., 2007, Vol. 12 (1), pp. 11-22.

[46] GURLAND BJ., WILDER DE., LANTIGUA R. et al. Rates of Dementia in three ethnoracial groups. Int J Geriatr Psychiatry, 1999, Vol. 14 (6), pp. 481-493.

[47] HENDRIE HC., OGUNNIYI A., HALL KS. et al. Incidence of Dementia and Alzheimer Disease in 2 Communities: Yoruba Residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans Residing in Indianapolis, Indiana. JAMA, 2001, Vol. 285 (6), pp. 739-747.

[48] GREEN RC., CUPPLES LA., KURZ A. et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. Arch Neurol., 2003, Vol. 60 (5), pp. 753-759.

[49] LOTT IT. et HEAD E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. Neurobiology of Aging, 2005, Vol. 26, pp. 383-389.

[50] LAURIN D., VERREAULT R., LINDSAY J. et al. Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Persons. Arch Neurol., 2001, Vol. 58 (3), pp. 498-504.

[51] NOURHASHEMI F., GILLETTE-GUYONNET S., ANDRIEU S. et al. Alzheimer disease: protective factors. Am J Clin Nutr., 2000, Vol. 71, pp. 643S-649S.

[52] WALDEMAR G., DUBOIS B., EMRE M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol., 2007, Vol. 14 (1), pp. e1-e26.

[53] France Alzheimer et maladies apparentées [en ligne]. Disponible sur : www.francealzheimer.org *(consulté le 29 juin 2014)*.

[54] UCI Mind [en ligne]. Disponible sur : www.alz.uci.edu/alzheimers-disease/what-is-alzheimers/mild-cognitive-impairment *(consulté le 29 juin 2014)*.

[55] EMEA (European Medicines Agency) – Guideline on Medicinal Products for the treatment of Alzheimer's Disease and other Dementias – CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), 2008 [en ligne]. Doc. Ref. CPMP/EWP/553/95 Rev. 1. Disponible sur : www.ema.europa.eu *(consulté le 2 juillet 2014)*.

[56] DUBOIS B., FELDMAN HH., JACOVA C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol., 2007, Vol. 6 (8), pp. 734-746.

[57] DUBOIS B., PICARD G. et SARAZIN M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. Dialogues Clin Neurosci., 2009, Vol. 11 (2), pp. 135-139.

[58] MC KHANN G., DRACHMAN D., FOLSTEIN M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984, Vol. 34 (7), p. 939-944.

[59] HAS (Haute Autorité de Santé) - Recommandations de Bonne Pratique - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge, 2011, [en ligne]. Disponible sur : www.has-sante.fr *(consulté le 21 juin 2014)*.

[60] JACK CR., ALBERT MS., KNOPMAN DS. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement., 2011, Vol. 7 (3), pp. 257-262.

[61] ROMAN GC., TATEMICHI TK., ERKINJUNTTI T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology, 1993, Vol. 43 (2), pp. 250-260.

[62] AARSLAND D., ZACCAI J. et BRAYNE C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord., 2005, Vol. 20 (10), pp. 1255–1263.

[63] BRONNICK K., EMRE M., LANE R. et al. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, Vol. 78 (10), pp. 1064-1068.

[64] BAKCHINE S. et HABERT MO. Classification des démences : aspects nosologiques. Medecine Nucleaire, 2007, Vol. 31, pp. 278–293.

[65] MC KEITH IG., GALASKO D., KOSAKA K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. Neurology, 1996, Vol. 47 (5), pp. 1113-1124.

[66] NEARY D., SNOWDEN JS., GUSTAFSON L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology, 1998, Vol. 51 (6), pp. 1546-1554.

[67] FACTORA R. et LUCIANO M. Normal Pressure Hydrocephalus: Diagnosis and New Approaches to Treatment. Clin Geriatr Med., 2006, Vol. 22 (3), pp. 645-657.

[68] HOLODNY AI., WAXMAN R., GEORGE AE. et al. MR Differential Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease: Significance of Perihippocampal Fissures. AJNR Am J Neuroradiol., 1998, Vol. 19, pp. 813-819.

[69] DOUGLAS S., JAMES I. et BALLARD C. Non-pharmacological interventions in dementia. Advances in Psychiatric Treatment, 2004, Vol. 10, pp. 171-179.

[70] SADOWSKY CH. et GALVIN JE. Guidelines for the Management of Cognitive and Behavioral Problems in Dementia. J Am Board Fam Med., 2012, Vol. 25 (3), pp. 350-366.

[71] Alzheimer's Association Medical and Scientific Advisory Council. Medical Foods, 2011 [en ligne]. Disponible sur : www.alz.org *(consulté le 7 juillet 2014)*.

[72] CANEVELLI M., ADALI N., KELAIDITI E. et al. Effects of Gingko biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: data from the ICTUS study. Phytomedicine, 2014, Vol. 21 (6), pp. 888-892.

[73] KLAFKI HW., STAUFENBIEL M., KORNHUBER J. et al. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. Brain, 2006, Vol. 129 (11), pp. 2840-2855.

[74] BIRKS J. et HARVEY RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, (1) [en ligne]. Disponible sur : www.thecochranelibrary.com *(consulté le 10 juillet 2014)*.

[75] LOY C. et SCHNEIDER L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, (1) [en ligne]. Disponible sur : www.thecochranelibrary.com *(consulté le 10 juillet 2014)*.

[76] BIRKS J., GRIMLEY EJ., IAKOVIDOU V. et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000, (4) [en ligne]. Disponible sur : www.thecochranelibrary.com *(consulté le 10 juillet 2014)*.

[77] MC SHANE R., AREOSA SASTRE A. et MINAKARAN N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, (2) [en ligne]. Disponible sur : www.thecochranelibrary.com *(consulté le 10 juillet 2014)*.

[78] GAUTHIER S. et MOLINUEVO JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate–severe Alzheimer's disease. Alzheimers Dement., 2013, Vol. 9 (3), pp. 326-331.

[79] HAS (Haute Autorité de Santé) - Bon Usage des Médicaments - Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne, 2009, [en ligne]. Disponible sur : www.has-sante.fr *(consulté le 23 juillet 2014)*.

[80] HAS (Haute Autorité de Santé) - Recommandations de Bonne Pratique - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs, 2009, [en ligne]. Disponible sur : www.has-sante.fr *(consulté le 23 juillet 2014)*.

[81] LAMBRACHT-WASHINGTON D. et ROSENBERG RN. Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease. Discov Med., 2013, Vol. 15 (84), pp. 319-326.

[82] Safety, Tolerability and Abeta-specific Antibody Response of Repeated i.m. Injections of Adjuvanted CAD106 in Mild Alzheimer Patients [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01097096 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[83] Clinical- and Immunological Activity, Safety and Tolerability of Different Doses / Formulations of AFFITOPE AD02 in Early Alzheimer's Disease [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01117818 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[84] DOODY RS., THOMAS RG., FARLOW M. et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. N Engl J Med., 2014, Vol. 370, pp. 311-321.

[85] Progress of Mild Alzheimer's Disease in Participants on Solanezumab Versus Placebo (EXPEDITION 3) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01900665 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[86] Continued Safety Monitoring of Solanezumab in Alzheimer's Disease (EXPEDITION EXT) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01127633 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[87] OSTROWITZKI S., DEPTULA D., THURFJELL L. et al. Mechanism of Amyloid Removal in Patients With Alzheimer Disease Treated With Gantenerumab. Arch Neurol., 2012, Vol. 69 (2), pp. 198-207.

[88] A Study of Gantenerumab in Patients With Prodromal Alzheimer's Disease [en ligne]. Disponible sur : http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01224106 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[89] A Study of Gantenerumab in Patients With Mild Alzheimer Disease [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT02051608 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[90] A Long-Term Safety Extension Study of Studies ABE4869g And ABE4955g in Patients With Mild To Moderate Alzheimer's Disease Treated With Crenezumab [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01723826 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[91] Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial: An Opportunity to Prevent Dementia. A Study of Potential Disease Modifying Treatments in Individuals at Risk for or With a Type of Early Onset Alzheimer's Disease Caused by a Genetic Mutation. (DIAN-TU) [en ligne]. Disponible sur : http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01760005 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[92] A Study of Crenezumab Versus Placebo in Preclinical PSEN1 E280A Mutation Carriers to Evaluate Efficacy and Safety in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer Disease, Including a Placebo-Treated Noncarrier Cohort [en ligne]. Disponible sur : http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01998841 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[93] Clinical Trial of Solanezumab for Older Individuals Who May be at Risk for Memory Loss (A4) [en ligne]. Disponible sur : http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02008357 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[94] An Efficacy and Safety Trial of MK-8931 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease (P07738) (EPOCH) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01739348 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[95] Efficacy and Safety Trial of MK-8931 in Participants With Prodromal Alzheimer's Disease (MK-8931-019) (APECS) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01953601 *(consulté le 26 juillet 2014)*.

[96] Safety and Efficacy Study Evaluating TRx0237 in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689246 *(consulté le 24 août 2014)*.

[97] Safety and Efficacy Study Evaluating TRx0237 in Subjects With Mild Alzheimer's Disease [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689233 *(consulté le 24 août 2014)*.

[98] Study of the Safety and Effectiveness of Two Doses of Investigational Study Drug EVP-6124 in Subjects With Alzheimer's Disease [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01969123 et Study of the Safety and Effectiveness of Two Doses of Investigational Study Drug EVP-6124 in Subjects With Alzheimer's Disease [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01969136 *(consultés le 24 août 2014)*.

[99] Study of the Safety and Clinical Effects of 2 Doses of EVP-6124 in Subjects With Alzheimer's Disease Who Complete Study EVP-6124-024 or EVP-6124-025 [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT02004392 (*consulté le 24 août 2014)*.

[100] Study of Lu AE58054 in Patients With Mild - Moderate Alzheimer's Disease Treated With Donepezil (STARSHINE) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955161 (*consulté le 24 août 2014)*.

[101] Lu AE58054 in Patients With Mild-moderate Alzheimer's Disease Treated With Donepezil (STARBEAM) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT02006641 (*consulté le 24 août 2014)*.

[102] Lu AE58054 in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease Treated With an Acetylcholinesterase Inhibitor (STARBRIGHT) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT02006654 (*consulté le 24 août 2014)*.

[103] Long-term Safety and Tolerability of Lu AE58054 as Adjunctive Treatment to Donepezil in Patients With Mild-moderate Alzheimer's Disease (STAR Extension) [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT02079246 (*consulté le 24 août 2014)*.

[104] Efficacy and Safety Study of ELND005 as a Treatment for Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease [en ligne]. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01735630 (*consulté le 24 août 2014)*.

[105] Australian New Zealand Clinical Trials Registry [en ligne]. Disponible sur : https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview (*consulté le 24 août 2014)*.

[106] FDA (Food and Drug Administration) Guidance for Industry - Alzheimer's Disease: Developing Drugs for the Treatment of Early Stage Disease, 2013 [en ligne]. Disponible sur : www.fda.gov *(consulté le 28 juillet 2014)*.

[107] Réseaux gérontologiques [en ligne]. Disponible sur : http://www.reseaux-gerontologiques.fr/tag/gerontologie *(consulté le 3 août 2014)*.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : vendredi 24 octobre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Anne-Sophie PARADIS

Sujet : LES ESSAIS CLINIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETAT DES LIEUX, ENJEUX ET PISTES D'AMELIORATION

Jury :

Président : Dr KEDZIEREWICZ, Maître de Conférences et Docteur en Pharmacie
Directeur : Dr RUCHLEJMER, Docteur en Pharmacie et Directeur
Juges : Pr DUVAL, Professeur des Universités et co-directeur
Mlle QUANTIN, Diplômée d'une maîtrise en Chimie

Vu,

Nancy, le 24 Septembre 2014

Le Président du Jury **Directeur de Thèse**

Mme KEDZIEREWICZ Francine **M. DUVAL Raphaël**

Mme RUCHLEJMER Cécile

Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE

p.o Francine PAULUS

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,

Nancy, le 14 OCT. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6740.

N° d'identification : 6740

TITRE

LES ESSAIS CLINIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETAT DES LIEUX, ENJEUX ET PISTES D'AMELIORATION

Thèse soutenue le 24 octobre 2014

Par Anne-Sophie PARADIS

RESUME :

La maladie d'Alzheimer atteint actuellement 800 000 patients en France et le vieillissement croissant de la population va entraîner une augmentation de son incidence et de sa prévalence. La prise en charge des patients ainsi que de la famille et notamment des aidants est donc un enjeu de santé publique. Le Plan Alzheimer 2008-2012 a pour but d'agir sur trois axes : l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leur famille, mieux connaître la maladie pour pouvoir agir et se mobiliser pour un enjeu de société. La prise en charge doit être globale avec un renforcement de la prise en considération des aidants. Les traitements symptomatiques actuellement proposés sont d'efficacité relative et ne permettent pas de retarder l'apparition ou l'évolution de la maladie. La recherche clinique portant sur des molécules tentant de ralentir ou de prévenir l'évolution de la maladie est donc un enjeu majeur.

Ce projet avait notamment pour objectif, par la réalisation d'entretiens avec des investigateurs participant à des essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer de mai à juillet 2014, de tenter de caractériser les problématiques des essais cliniques conduits actuellement dans cette indication, de mettre en évidence des points d'amélioration et des pistes de projets à développer avec les différents acteurs, afin d'optimiser ce type d'essais.

MOTS CLES :

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Pr Raphaël Duval **Dr Cécile Ruchlejmer**	**Microbiologie Clinique** **Laboratoires Roche**	**Expérimentale** **Bibliographique** **Thème**	**X** **X** **3 et 6**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**