

Actualités

de la maladie d'Alzheimer



Bruno Dubois (AIHP 1977)
PU-PH - Centre des Maladies Cognitives
et Comportementales et Unité INSERM U610
Hôpital Pitié - Salpêtrière, GHU Est

La maladie d'Alzheimer est encore définie cliniquement comme une démence dégénérative. Le terme de "démence", en médecine, n'a pas le même sens que dans le langage courant. Il ne s'agit en aucun cas de folie ou de déraison. Ce terme définit un état de dépendance ou de perte d'autonomie. Est dément un sujet qui ne peut plus se prendre en charge, ce que l'on évalue en interrogeant le patient et son entourage sur sa capacité à se déplacer seul, à utiliser les transports en commun, à prendre ses médicaments seul et sans aide par exemple.

La maladie d'Alzheimer débute habituellement par des troubles de mémoire qui portent sur le rappel des faits récents qui se sont passés dans les heures ou les jours qui précèdent ; puis viennent des difficultés d'orientation dans le temps et dans l'espace, un manque du mot qui rend le discours moins compréhensible, une difficulté pour la réalisation de certains gestes pourtant bien connus ou pour la reconnaissance de visages pourtant familiers. Parallèlement s'installent des troubles du comportement avec apathie, parfois agressivité ou délire. L'ensemble de ces troubles retentit plus ou moins rapidement sur l'autonomie du patient.

Le vieillissement de la population a pour effet d'augmenter de façon importante la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Elle touche aujourd'hui 850 000 français avec, chaque année, 165 000 nouveaux cas et une prévision de 1,2 millions de personnes en 2020. Près de la moitié des patients sont à un stade de sévérité modérément sévère à sévère, soit plus de 400 000 personnes. Il faut savoir que ces chiffres ne sont qu'une estimation réalisée à partir des données du groupe EURODEM et de l'étude PAQUID. Mais même s'il ne s'agit que d'une estimation, il ne fait pas de doute que ces chiffres ne peuvent que s'accroître dans les années à venir. Si la maladie touche le plus souvent la personne âgée, elle peut survenir plus tôt, avant 60 ans. On évalue à près de 20 000 le nombre de patients souffrant d'une forme à début précoce. Car la maladie d'Alzheimer est d'abord et avant tout une maladie du cerveau. C'est l'affection du cerveau pour laquelle les progrès les plus importants ont été réalisés au cours de ces vingt dernières années. Ces progrès ont été enregistrés aussi bien dans la connaissance des lésions et de leur mécanisme que de la clinique et de la thérapeutique. Passons-les rapidement en revue.

Ils concernent tout d'abord les lésions cérébrales qui caractérisent la maladie. On connaît maintenant les deux acteurs principaux de la cascade biologique : production excessive du peptide β -amyloïde (par l'action de la β et de la γ -secrétase cérébrales) qui vient s'agréger pour former des plaques séniles dans le cortex cérébral [1] ; phosphorylation anormale des protéines tau impliquées dans le transport axonal à l'origine des dégénérescences neurofibrillaires [2]. De cette connaissance résulte des progrès dans l'identification de biomarqueurs spécifiques dans les liquides biologiques des patients. La maladie d'Alzheimer est en effet la première affection neurodégénérative pour laquelle des anomalies biologiques

peuvent être mesurées dans le liquide céphalo-rachidien : diminution de la concentration du peptide A_{β} , augmentation de la concentration des protéines tau ou phospho-tau [3]. Ces dosages biologiques, encore réservés à certains centres experts, montrent des taux de spécificité qui avoisinent 90%. L'étude des lésions de la maladie a eu une autre conséquence : celle de nous proposer une vision totalement nouvelle de l'histoire naturelle de la maladie. On sait maintenant que les lésions cérébrales débutent, en fait, tôt dans la vie [4]. L'analyse neuropathologique de cerveaux de sujets décédés de toute autre cause, montre qu'à l'âge de 47 ans, la moitié des cerveaux présente déjà des dégénérescences neurofibrillaires [5]. Bien sûr, la présence de ces lésions ne veut pas dire que tous ces sujets auraient développé la maladie. Leur siège est également intéressant à considérer. Elles semblent débiter dans les régions internes du lobe temporal, en particulier dans le cortex entorhinal et l'hippocampe, régions impliquées dans les phénomènes de mémoire et de stockage à long terme. Il n'est donc pas surprenant, dans ces conditions, que lorsque la maladie deviendra symptomatique plusieurs décennies après, les premiers symptômes seront des troubles de mémoire particuliers, car résultant d'une atteinte hippocampique. Cette théorie hippocampique de la maladie d'Alzheimer a déterminé des progrès essentiels dans la conception clinique de la maladie : en effet, la classique hétérogénéité de la maladie tenait pour l'essentiel au fait qu'elle était mélangée à d'autres affections que l'on a appris à identifier depuis, qu'il s'agisse de l'aphasie progressive primaire [6], de la démence sémantique [7], de l'atrophie corticale postérieure [8] ou de la démence à corps de Lewy [9], même si certains de ces syndromes peuvent s'accompagner de lésions histologiques de type Alzheimer. Les travaux de Braak [10] et ceux de Mesulam [11] ont démontré que le phénotype habituel de la maladie d'Alzheimer était celui d'une démence amnésique progressive. Le profil hippocampique des troubles de mémoire permet d'identifier facilement la maladie et de la différencier des autres affections dégénératives cérébrales, voire même de la plainte de mémoire banale, observée au cours du vieillissement normal. Il faut rappeler que plus de la moitié des sujets âgés de plus de 55 ans se plaignent de leur mémoire. La plainte mnésique est donc un phénomène banal qu'il faut savoir distinguer de la maladie d'Alzheimer. Cette plainte mnésique relève de troubles attentionnels qui peuvent être liés à une dépression, à la prise de certains médicaments, à un syndrome d'apnée du sommeil ou tout simplement au seul vieillissement cérébral. Chez ces sujets, la performance dans des tests de mémoire qui contrôlent l'étape attentionnelle [12], est normale. En revanche, ces mêmes tests permettent de mettre en évidence le syndrome amnésique de la maladie d'Alzheimer avec ses caractéristiques spécifiques [13].

Le concept d'une présentation clinique homogène a permis des progrès importants dans l'approche diagnostique. En effet, fort de toutes ces connaissances récentes, de nouveaux critères de la maladie d'Alzheimer ont été récemment proposés [14]. Comme nous l'avons rappelé au début, le diagnostic de la maladie repose, aujourd'hui encore, sur une démarche en

deux étapes. La première étape consiste dans l'identification du syndrome démentiel [15], défini comme une perte d'autonomie du sujet requérant qu'il soit aidé dans les différentes activités de la vie quotidienne (transports, prise de médicaments, gestion des finances...). La deuxième étape consiste à éliminer toute autre cause de syndrome démentiel [16] : pathologie vasculaire cérébrale, tumeur cérébrale, hydrocéphalie à pression normale, maladie systémique avec retentissement encéphalique... De là, la justification du bilan paraclinique comprenant, entre autres, CT-scanner, IRM cérébrale et bilan biologique... C'est donc le diagnostic d'une "démence de type Alzheimer" que l'on réalise par élimination de toute autre cause de démence. Sur la base des données récemment acquises et présentées plus haut, la maladie d'Alzheimer peut être reconnue et identifiée par des critères positifs, et ce, bien avant le stade de démence. Il n'y a en effet pas de raison de lier le diagnostic d'une maladie à un stade de sévérité. Cela est maintenant possible sur la base de la mise en évidence d'un syndrome amnésique de type hippocampique, associé à une atrophie de l'hippocampe sur l'IRM [17], à une modification précoce des marqueurs spécifiques dans le liquide céphalorachidien [18] ou par un profil d'hypoperfusion en TEMP ou en TEP [19]. L'étude nationale Pré-AI, que nous avons coordonnée, a montré que la seule utilisation des tests de mémoire permettrait de faire le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en moyenne trois ans avant le stade de la démence, et ce, avec un taux de spécificité égal à 92% [20]. On peut alors espérer tendre vers un diagnostic de certitude (objectif essentiel quand des médicaments physiopathologiques, comme le "vacin", seront disponibles) si l'on ajoute la neuro-imagerie et/ou les biomarqueurs au syndrome amnésique hippocampique. Il faut enfin tenir compte de la possibilité, dans les années qui viennent, d'utiliser des radioligands venant se fixer spécifiquement sur les lésions intra-cérébrales de la maladie du vivant des patients [21]. L'ensemble de ces connaissances dans le domaine de la physiopathologie et des cibles diagnostiques s'accompagne de perspectives intéressantes dans le domaine thérapeutique. Il y a le développement de nouveaux médicaments symptomatiques mais surtout l'espoir de traitements physiopathologiques qui pourraient ralentir le processus pathologique. Cet espoir n'est pas une utopie lorsque l'on sait qu'il y a déjà aujourd'hui des essais de phase III de ligands du peptide A_β, empêchant la formation de son agrégation en oligomères ; et des essais de phase II d'inhibiteurs de gamma-sécrétase ou d'immunothérapie active par injection

intramusculaire de peptide amyloïde entraînant une réaction anticorps pouvant dégrader les plaques amyloïdes cérébrales. Un nouvel essai d'immunothérapie active est initié en France depuis quelques mois ; un autre doit débuter dans les mois qui viennent. Il faut aussi compter avec les inhibiteurs de kinase comme le GSK3 qui vise à empêcher l'hyperphosphorylation des protéines tau. Le développement de ces médicaments laisse espérer l'arrivée sur le marché, dans les années qui viennent, de substances pouvant ralentir le processus pathologique. Il est bien évident qu'il faudra alors reconnaître les patients de la façon la plus précoce et la plus certaine possible. C'est l'intérêt de ces nouveaux critères. Il faut aussi mentionner les progrès importants réalisés dans le domaine de la génétique avec l'identification de facteurs de susceptibilité génétique et de mutations responsables de formes autosomales dominantes de la maladie. Certes, ces formes sont rares (moins de 1%) mais elles représentent une source de connaissances considérable au sujet de la physiopathologie de la maladie. L'identification des gènes responsables a, en particulier, permis de créer des modèles murins transgéniques.

L'actualité de la maladie d'Alzheimer c'est aussi le Plan Alzheimer voulu par le Président de la République et confié à Joël Ménard (AIHP 1963), ancien Directeur Général de la Santé. Ce plan va répondre à plusieurs objectifs : améliorer la prise en charge des patients au domicile, soulager le fardeau des aidants, proposer de nouvelles compétences, voire de nouveaux métiers ("gestionnaires de cas"), mettre en place de nouvelles missions comme le dispositif d'annonce. Ce devrait être aussi et surtout l'occasion de structurer la recherche clinique et fondamentale. En effet, si des progrès considérables ont été réalisés au cours de ces dernières années, l'effort de soutien dans notre pays n'est pas à la hauteur de l'enjeu de santé publique que représente cette affection. Il est temps de faire émerger ou de renforcer quelques pôles de recherche dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, clairement identifiés par leur spécificité (génétique, protéomique, modèles animaux, épidémiologie, neuro-imagerie, marqueur biologique...). Ce n'est qu'à ce prix là, par la création d'un réseau de recherche identifié que l'on peut espérer donner les moyens à notre pays d'être un partenaire écouté dans cette compétition.

Références

- Checler F. *Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et présénilines* Médecine/Sciences, 2002, 717-24.
- Buë L, Delacourte A. *Alzheimer's disease : just another tauopathy ?* Médecine/Sciences, 2002, 727-36.
- Hulstaert F, Blennow K, Ivanou I, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP et al. *Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF*. Neurology 1999 May 12;52:1555-62.
- Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, McIntyre LM. *Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals*. J Neuropathol Exp Neurol. 1998 Dec; 57(12):1168-74.
- Duyckaerts C, Hauw JJ. *Diagnosis and staging of Alzheimer Disease*. Neurobiol Aging, 1997, 18 (4 suppl): S33-42.
- Mesulam MM. *Slowly progressive aphasia without generalized dementia*. Ann Neurol 1982 June; 11:592-8.
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. *Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy*. Brain 1992 December; 115 (Pt 6):1783-806.
- Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. *Posterior cortical atrophy*. Arch Neurol 1988 July; 45(7):789-93.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA et al. *Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop*. Neurology 1996; 47:1113-24.
- Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol (Berl) 1991; 82:239-59.
- Weintraub S, Mesulam MM. *Four Neuropsychological profiles in dementia*. In: Handbook of neuropsychology, vol. 8. Boller F, Grafman J (Editors). Amsterdam: Elsevier; 1993. pp. 253-282.
- Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B. *Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1999 Jan; 13(1):38-46.
- Dubois B, Feldman H, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. *Research criteria for the Diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDA criteria*. Lancet Neurol. 2007 Aug; 6(8):734-46.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV-TR)*. 4th - Text Revised ed. Washington, D.C.: 2000.
- McKhann G, Drachman DA, Folstein M, Katzman R, Price DL, Stadlan EM. *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; 34:939-44.
- Grober E, Buschke H. *Genuine memory deficit in dementia*. Developmental Neuropsychology 2006; 3:13-36.
- Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG et al. *Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease*. Neurology 1997;49:786-94.
- Blennow K, Hampel H. *CSF markers for incipient Alzheimer's disease*. Lancet Neurol 2003 October; 2(10):605-13.
- Jagust W, Thisted R, Devous MD, Sr., Van HR, Mayberg H, Jobst K et al. *SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease : a clinical-pathologic study*. Neurology 2001 April 10; 56(7):950-6.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Légrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B. *Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD*. A longitudinal study Neurology 2007 Nov 6 issue - vol 69, pp 1859-1867.
- Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, Ziolkowski SK et al. *Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B*. J Cereb Blood Flow Metab 2005 November; 25(11):1528-47.