

# La Maladie d'Alzheimer

Parmi les pathologies qui inquiètent le monde occidental, la maladie d'Alzheimer occupe une place à part. Elle réveille la peur du vieillissement et touche ce que notre culture considère comme le plus noble, la fonction cognitive et avec elle, l'autonomie.

Trois dimensions sont concernées : le corps qui porte la lésion, le psychisme qui est directement affecté, l'entourage et la vie sociale qui sont déstabilisés.

I - Historique et épidémiologie .....	1
II- La dimension organique .....	2
III- La dimension psychologique .....	4
IV - La dimension sociale .....	4
V- Le diagnostic .....	5
VI- Évolution de la maladie .....	6
VII - Les facteurs de risques et la prévention .....	7
VIII - Traitement .....	9

## I – HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE

### 1. La découverte



Alois Alzheimer (1864-1915), psychiatre allemand a décrit en 1906, chez une femme de 51 ans, une forme particulière de démence, avec une lésion caractéristique du cerveau: la plaque sénile, ayant conduit à une dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF).

En 1911, il découvrait un deuxième cas.

L'homme ne pouvait soupçonner qu'à la fin du siècle, son nom serait connu de tous!

### 2. Différentes formes de démences séniles

La maladie qu'Alois Alzheimer a révélée au début du XX<sup>e</sup> siècle n'est cependant pas celle qui s'est développée quelques décennies plus tard. Cette forme initialement décrite touche des sujets relativement jeunes et peut se déclarer avant 50 ans. Elle fait suite à une prédisposition génétique et sa prévalence est rare, moins de 1% des cas observés aujourd'hui.

La maladie qui se manifeste désormais de manière croissante est de nature différente. Elle se déclare le plus souvent après 65 ans. Sa causalité est multifactorielle et semble liée au mode de vie développé dans les sociétés occidentales, bien que cela soit encore difficile à démontrer d'une manière acceptable selon les critères de la science actuelle. Elle entre dans le cadre plus large des démences séniles.

### 3. Une incidence importante

Du fait de l'apparition récente de méthodes de diagnostic fiables, de l'évolution lente de la maladie et de l'accroissement de l'espérance de vie, il n'y a pas de données fiables permettant de juger si l'incidence est en croissance, et de déterminer quand la maladie est vraiment apparue sous sa forme sénile.

La maladie qui menace aujourd'hui près 2 % de la population est-elle un phénomène nouveau ou est-elle simplement révélée par le vieillissement de la population ? Les statistiques ne répondent clairement pas à cette question. Il est cependant évident que cette menace qui ne semblait pas importante pour les générations précédentes est bien réelle pour celles d'aujourd'hui.

Les projections statistiques pour l'Europe estiment que dans 50 ans, les nouveaux cas annuels seront au moins doublés. Compte tenu de l'espérance de vie associée, cela augmentera par 4 le nombre de malades.

#### 4. Quelques chiffres

La prévalence est proche de 0 avant 60 ans. Elle passe à 4% après 65 ans

Elle est estimée selon les études et les pays entre 28 et 40 % après 90 ans.

Les projections actuelles prévoient qu'environ un homme sur huit et une femme sur quatre en souffriront au cours de leur existence.

Actuellement en France, on estime à plus de 1 millions le nombre de malades.

#### 5. Vieillesse normale, Alzheimer et démences séniles

Le vieillissement s'accompagne toujours d'une perte de neurones avec diminution des facultés cognitives. Dans l'idéal, ce processus est très lent et ne provoque pas d'handicap majeur, même à un âge très avancé.

Le DMS-IV, qui sert de référence en pathologie psychiatrique, définit la démence comme l'installation de troubles intellectuels portant de manière partielle ou complète sur :

- la mémoire des faits récents dans un premier temps, puis portant sur les faits plus anciens,
- les fonctions exécutives complexes, comme la capacité à remplir un formulaire,
- le langage, avec notamment des oublis de mots,
- la reconnaissance de personnes, de lieux, des objets,

en l'absence de cause organique tumorale, infectieuse ou toxique, et en l'absence de causes psychiques caractérisées comme la dépression ou la schizophrénie.

La maladie d'Alzheimer est aujourd'hui la principale cause de démence sénile (au moins 70% des cas), mais elle n'est pas la seule. Elle se définit comme une dégénérescence cérébrale avec un processus caractérisé identifiable à l'examen du tissu nerveux.

Il n'y a pas de différence fondamentale dans la manifestation de la maladie d'Alzheimer et dans celle des démences séniles qui ont une autre cause.

La différence avec le processus normal de vieillissement fait en revanche l'objet de débats. Certains auteurs défendent le fait qu'elle n'est qu'une forme du vieillissement naturel, accélérée par divers facteurs de risque. Maladie issue d'une cause à découvrir, vieillissement naturel accéléré, ou maladies polyfactorielle induisant un vieillissement pathologique par dégénérescence, le résultat est le même ! L'écart entre la physiologie normale liée à l'âge et les démences séniles de type maladie d'Alzheimer est tel qu'on peut légitimement poser une frontière pathologique.

## II- LA DIMENSION ORGANIQUE

*Ce paragraphe, plus technique, est plutôt destiné aux professionnels de santé.*

Les techniques utilisées par les neurosciences ont identifié certaines anomalies biologiques et tissulaires montrant sans équivoque l'origine organique de la maladie. En revanche, la physiopathologie reste mal connue. Il est notamment difficile de faire une relation complète entre les zones lésées et les signes observés.

### 1. Altération du système cholinergique

On sait aujourd'hui que les différents neuromédiateurs ont une importance inégale suivant les zones cérébrales. Le déficit de chacun d'entre eux a des conséquences spécifiques sur certaines fonctions.

Alors que la dopamine est clairement en cause dans la maladie de Parkinson, plusieurs équipes de recherche ont mis en évidence dès la fin des années 1970, pour la maladie d'Alzheimer, l'altération des systèmes centraux utilisant l'acétylcholine comme médiateur. Cette découverte a ouvert la voie aux médicaments qui accroissent la concentration de ce neuromédiateur.

## 2. Développement de plaques séniles

L'existence de plaques séniles et d'un processus de dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) avaient été décrits dès le départ par Aloïs Alzheimer.

Des filaments caractéristiques assemblés par paire : les PHF (*Paired Helical Filaments*) avaient été décrits dès 1963. La description moléculaire de la maladie d'Alzheimer commence en 1984 par l'identification d'un *peptide amyloïde  $\beta$* , qui se révélera un peu plus tard dériver d'un fragment plus grand : la protéine APP (*Amyloid Precursor Factor*). En 1985, c'est la présence de *protéine Tau* qui est mise en évidence dans les PHF, avant de découvrir qu'elle y est anormalement chargée en phosphore.

## 3. Physiopathologie

Il est admis aujourd'hui que la maladie d'Alzheimer résulte de l'installation de deux types lésions :

### ► Dans le milieu extracellulaire : les plaques amyloïdes.

La protéine APP est un constituant normal de la membrane neuronale. Lors de son renouvellement normal, elle est dégradée. Dans la maladie d'Alzheimer, l'un de ses fragments, le *peptide amyloïde  $\beta$* , ne peut plus être dégradé. Il s'accumule et s'agrège, formant les plaques amyloïdes qui se déposent lentement et progressivement dans le cerveau, préférentiellement dans la substance grise du cortex cérébral. Ce processus existe lors du vieillissement physiologique. Il est fortement amplifié dans la maladie d'Alzheimer.

L'accumulation de dépôt amyloïde est associée à une dégradation progressive des neurones impliqués dans les fonctions cognitives (mémoire, lecture, écriture, langage, reconnaissance visuelle, etc.). Ceux-ci sont comprimés et littéralement étouffés.

On ne sait pas aujourd'hui si ce mécanisme à une action toxique causale ou s'il est le reflet d'une défense inflammatoire qui serait la cause première de la dégénérescence. On ne connaît pas non plus les raisons pour lesquelles la formation de dépôt amyloïde s'amplifie. Le seul facteur de risque bien connu est une prédisposition génétique lié au gène de l'apolipoprotéine E. (cf. paragraphe VII-1)

### ► Dans le milieu intracellulaire : dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

La *protéine Tau* est un constituant normal de la structure nerveuse, associée aux microtubules qui constituent son squelette. Comme toute protéine, elle se dégrade et se renouvelle. Dans la maladie d'Alzheimer, des *protéines Tau* se détachent des microtubules, mais elles ne se dégradent pas et s'agrègent. Elles forment des neurofibrilles qui bloquent le fonctionnement du neurone et conduisent progressivement à sa mort.

Il existe plusieurs explications à un tel comportement des *protéines Tau* :

- **La phosphorylation.** La *protéine Tau* contient peu de phosphore à l'état physiologique. Ses formes agrégées sont beaucoup plus phosphorylées. La cause précise de l'augmentation de la phosphorylation est inconnue. On ne sait pas aujourd'hui si cette phosphorylation est une cause ou une conséquence de la résistance à la dégradation de la *protéine Tau*, ce qui conduit à son agrégation et son accumulation.
- **Le stress oxydatif.** En altérant les parois neuronales, le stress oxydatif modifie les mouvements du calcium et donc l'orientation du métabolisme. Cela pourrait être une des causes de la phosphorylation excessive des protéines Tau.
- **Les facteurs génétiques :** il y a plusieurs allèles du gène qui code la protéine Tau. Certains codent pour une protéine plus fragile qui va plus facilement se détacher et s'agréger.

Ce processus démarre dans la zone de l'hippocampe particulièrement impliquée dans la gestion de la mémoire. Il s'étend ensuite, comme une réaction en chaîne, dans les régions corticales associatives, puis, dans l'ensemble du cortex cérébral. Cette dégénérescence provoque par la mort de millions, puis de milliards de neurones, avec perte de mémoire, avant l'apparition plus tardive de signes de démence.

► D'autre part, il y a un processus inflammatoire dont on ne sait le rôle exact. L'inflammation créant un stress oxydatif local, on retrouve l'un des mécanismes précédemment décrits. Le fait que les traitements anti-inflammatoires au long cours aient été identifiés comme un facteur protecteur plaide pour un rôle actif d'une inflammation durable de bas niveau dans le développement de la maladie.

## 4. Un processus irréversible

À ce jour, le processus semble inéluctable quand il est engagé. Sa progression peut-être ralentie et les capacités fonctionnelles peuvent être améliorées à partir du système nerveux tel qu'il est. En revanche, il n'y a pas d'arguments permettant aujourd'hui d'envisager une réparation organique de ce qui a été lésé.

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le cerveau peut perdre jusqu'à 10 % de son poids tous les dix ans, alors que celui d'un sujet sain ne se réduit en moyenne que de 2% sur la même période.

## III- LA DIMENSION PSYCHOLOGIQUE

La maladie d'Alzheimer est sans équivoque une maladie organique dégénérative. Du fait qu'elle touche le cerveau, les conséquences pour le malade sont essentiellement psychologiques.

### 1. les signes cliniques de la maladie

Les premiers signes touchent généralement la fonction cognitive. Le rôle de cette fonction est de connaître par une représentation intérieure, mémoriser cette connaissance, et construire des actions à partir de ce qui a été acquis et mémorisé.

L'altération de la fonction cognitive se manifeste d'abord par des troubles de la mémoire à court terme. Les souvenirs anciens sont affectés à un stade plus avancé. Il en résulte des difficultés de reconnaissance, d'apprentissage, d'adaptation, de langage, de jugement. Tout cela conduit plus ou moins rapidement à l'impossibilité de planifier et d'effectuer des tâches complexes, même familières.

Lorsque la maladie s'aggrave, l'humeur et les comportements sont affectés. La personnalité devient changeante, imprévisible et incohérente.

Graduellement s'installe une perte du sens de l'orientation dans l'espace et dans le temps.

### 2. Deux conséquences majeures

L'atteinte de la fonction cognitive a pour conséquences :

- la perte d'autonomie
- la perte de communication

ce qui crée de réelles difficultés pour l'entourage.

### 3. La plus grande souffrance : l'incompréhension

Le malade Alzheimer, comme le malade mental, peut très bien dans certains contextes ne pas souffrir de sa maladie et être seulement ennuyé qu'on veuille sans cesse le ramener à un monde qui n'est pas le sien.

Une des particularités de la maladie, par défaillance de la mémoire, est une importance plus grande du présent, avec une dominance du global et de l'intuitif sur le rationnel. Un Alzheimer ne ment pas, ne fuit pas, il dit ce qu'il vit au présent dans sa représentation du monde.

L'incompréhension de son entourage qui veut absolument le ramener à une normalité qui n'est pas la sienne est à l'origine de la souffrance du malade et de l'épuisement des accompagnants qui n'arrivent jamais à leur fin.

Accompagner un malade Alzheimer demande un niveau de présence et d'acceptation de la différence (la forme supérieure d'Amour !) qui dépasse le plus souvent les capacités de l'entourage. Le stress inévitable pour l'accompagnant que provoque cette incompréhension réciproque n'améliore pas la qualité de sa présence et complique davantage la relation.

## IV – LA DIMENSION SOCIALE

Du fait de la perte rapide d'autonomie, les malades Alzheimer ont besoin d'un accompagnement important. En cela, la maladie concerne la famille dans un premier temps, puis la société qui doit proposer des structures d'accueil. La difficulté à gérer la situation et la progression rapide de la maladie font que c'est la société toute entière qui devient malade.

### 1. L'aidant familial

Dans un premier temps, ce sont les membres de la famille, souvent les enfants, qui prennent en charge l'accompagnement indispensable. Il s'établit alors une relation difficile pour deux raisons majeures :

- les aidants ne sont généralement pas formés pour être soignants, ce qu'ils deviennent véritablement,
  - les liens émotionnels familiaux souvent associés à des conflits non résolus, sont exacerbés dans ce contexte.
- Le cas le plus fréquent, la fille qui joue le rôle de mère avec sa propre mère crée un contexte parfois explosif !

Le stress important vécu par les aidants a souvent des conséquences difficiles : perte d'emploi, difficultés financières, conflits conjugaux, etc. De plus en plus, il s'avère nécessaire d'assister et d'aider les aidants.

## 2. Les institutions

Lorsqu'il n'y a pas d'aidant disponible dans la famille, ou lorsque ceux-ci sont dépassés ou épuisés, la seule solution reste l'institution.

Une maison de retraite ordinaire n'est pas adaptée pour accueillir un malade Alzheimer qui demande des équipements adaptés et de temps de présence du personnel plus important. Le coût du séjour est forcément plus élevé. Le nombre croissant de malades et l'impossibilité pour certains et leur famille de prendre en charge le coût de la pension est un problème que les sociétés modernes doivent se préparer à affronter.

# V- LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic permet à la fois de différencier la maladie d'Alzheimer en tant que démence sénile des simples troubles cognitifs liés au vieillissement. Il permet également un dépistage précoce, avant l'apparition de la perte d'autonomie, ce qui permet de mettre en œuvre un traitement qui peut retarder l'apparition des signes invalidants.

## 1. Diagnostic de certitude

La maladie d'Alzheimer se définit par des lésions organiques du système nerveux. Seul un examen anatomopathologique du cerveau peut porter un diagnostic absolu. Cela ne peut se faire qu'après la mort, le prélèvement risquant fort d'être fatal.

En pratique, le diagnostic est posé lors de signes de démence qui apparaissent et évoluent progressivement, en l'absence d'autres causes connues. Les examens d'imagerie cérébrale peuvent apporter une confirmation à un stade avancé, alors que des tests cognitifs permettent un dépistage plus précoce, avant les signes de démence. Les tests biologiques permettent surtout une appréciation plus globale du terrain.

## 2. L'imagerie cérébrale

Le scanner et l'IRM révèlent l'atrophie cérébrale et ceci, d'autant plus que la maladie est avancée. Ces examens permettent de suivre l'évolution lorsqu'une anomalie est détectée.

Les comparaisons entre le diagnostic par imagerie avec ceux confirmés par anatomopathologie en post-mortem ont montré une corrélation de 85%. Les 15% d'erreurs révèlent que ces appareils distinguent mal la maladie d'Alzheimer des autres atteintes cérébrales conduisant à la démence.

La tomographie à émission de positons (TEP), ne technique récente, semble plus prometteuse. Elle est actuellement réservée à la recherche.

## 3. Les test cognitifs

Le plus connu et le plus pratiqué est le MMS (Mini mental state examination de Folstein), ou sa variante établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO) – cf. annexe

C'est à partir de ce test et de son score que l'on s'oriente vers le diagnostic de démence sénile.

Le sujet est alors adressé à un centre mémoire de ressources et de recherche (CMRR), ou à un spécialiste pour un bilan complémentaire, afin de poser le diagnostic d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée, suivant les critères du DSM-IV-TR ou du NINCDS-ADRDA, après exclusion des autres formes de démences connues.

Le MMS classique comporte 18 exercices explorant toutes les fonctions cognitives. Il est réalisable en une quinzaine de minutes. Le score varie de 0 à 30 points. Un score de 28 ou plus est normal. Un score inférieur à 24 est en faveur d'un état de démence.

Il faut cependant tenir compte du niveau socio-économique qui peut fausser le test dans un sens ou dans l'autre. Il faut également s'assurer que le sujet ne se trouve pas dans un état de confusion passagère.

D'autres tests sont proposés. Le plus simple est celui du cadran d'horloge. On demande au sujet de dessiner un cadran indiquant l'heure, ce qu'il doit pouvoir réaliser en deux minutes.

#### 4. Evaluation fonctionnelle et comportementale

Certains tests permettent d'apprécier sur une échelle le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne.

- échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) pour les activités instrumentales de la vie quotidienne,
- échelle *Activities of Daily Living* (ADL) pour les activités basiques de la vie quotidienne,
- échelle *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI) pour rechercher des troubles affectifs, comportementaux ou d'expression psychiatrique.

#### 5. Les tests biologiques

Il n'y a pas de marqueur spécifique la maladie d'Alzheimer réalisable en pratique courante. Le dosage dans le liquide céphalorachidien de la *protéine Tau* (totale et phosphorylée), ainsi que du *peptide amyloïde  $\beta$* , est pratiqué en recherche. Il reste délicat, car il nécessite une ponction lombaire.

Les examens les plus couramment demandés dans ce contexte sont :

- le dosage de la vitamine B9 et B12,
- le bilan thyroïdien.

La carence en B9/B12 et l'insuffisance thyroïdienne sont eux-mêmes cause de démence et donc un facteur aggravant en cas de maladie d'Alzheimer.

## VI- EVOLUTION DE LA MALADIE

La maladie d'Alzheimer est une dégénérescence qui s'aggrave par effet cumulatif, en synergie avec les effets naturels du vieillissement. Son installation est progressive et son évolution est lente. Plus elle se développe, plus elle favorise les complications qui constituent son véritable danger.

### 1. Les différents stades de la maladie

On distingue habituellement trois stades :

**a- Léger :** il y a des pertes de mémoire à court terme, occasionnelles, auquel le sujet s'adapte généralement en utilisant des aide-mémoires. À ce stade, il n'est pas possible de différencier la maladie d'Alzheimer débutante d'un simple déclin cognitif lié à l'âge. C'est l'aggravation des troubles de mémoire qui doit alerter.

**b- Modéré :** le déficit de mémoire est plus important, avec une difficulté à retenir les informations récentes, alors que les souvenirs anciens sont préservés. Apparaissent des difficultés de jugement. Gérer son argent ou planifier des activités quotidiennes devient un vrai problème. Avant l'installation du stade suivant, il apparaît des troubles de comportement qui se manifeste notamment dans le langage, avec parfois une agressivité.

**c- Avancé. :** à ce stade, il n'y a plus d'autonomie, une perte de mémoire généralisée et une désorientation. Surviennent également des troubles psychiatriques (hallucinations, délires paranoïaques). Les malades entrent facilement en errance et présentent des comportements imprévisibles.

### 2. Les complications

La maladie d'Alzheimer ne présente pas en elle-même de risque vital particulier. En revanche, elle favorise un grand nombre de complications qui altèrent le confort de vie, la santé de l'organisme et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

#### Complications psychiques

La dépression et l'anxiété sont fréquentes. Elles ne sont pas liées directement aux lésions cérébrales de la maladie, mais sont favorisées par les troubles cognitifs et les difficultés d'adaptation qui compliquent la vie quotidienne et les relations.

La douleur est difficile à objectiver. Elle est à la fois psychique, par la difficulté à vivre la situation, et somatique, liée notamment aux effets habituels du vieillissement (arthrose). Les problèmes de communication sont un facteur aggravant. La difficulté à exprimer la douleur ne facilite pas la mise en place d'une solution.

### Complications somatiques

L'alimentation est affectée par la maladie. Cela peut se manifester de différentes manières. Les troubles digestifs sont favorisés par des apports inadéquats, une activité insuffisante, des facteurs psychiques. La malnutrition, voire la dénutrition, affaiblissent l'organisme, avec une perte de poids fréquente, parfois importante. La déshydratation par insuffisance de boisson est une menace qui s'accroît en période de chaleur.

La fonction urinaire est particulièrement exposée. L'insuffisance de boisson favorise les cystites. Les troubles de contrôle des sphincters peuvent conduire à l'incontinence.

### Accidents

Les chutes sont favorisées par le manque de repères et la mauvaise coordination. Elles provoquent des hématomes et des fractures.

Les fausses routes alimentaires peuvent générer des lésions de l'appareil respiratoire, avec un risque accru d'infections pulmonaires. Elles peuvent aussi provoquer l'étouffement.

L'asphyxie par fausse route ou avalement inadéquat de salive est une cause fréquente de décès. La mort des malades Alzheimer survient en moyenne entre 10 et 15 ans après le début de la manifestation de la maladie.

## **VII – LES FACTEURS DE RISQUES ET LA PREVENTION**

L'hypothèse d'une maladie dégénérative polyfactorielle suppose une synergie entre divers facteurs qui favorisent son installation et son développement. Certains facteurs sont aujourd'hui reconnus et validés par des études épidémiologiques. D'autres ne sont à ce jour que des hypothèses.

### **1. La génétique**

Le déterminisme génétique est faible pour la maladie d'Alzheimer. La forme familiale est génétiquement prédéterminée, mais elle concerne moins de 1% des cas.

Pour les autres, un gène (Apo E) est actuellement identifié comme facteur favorisant.

#### Les formes familiales

Deux mutations sont à ce jour identifiées comme étant directement responsables du développement précoce de la maladie, le plus souvent entre 50 et 60 ans :

- Sur le gène *APP* : environ 15% des formes familiales.
- Sur le gène *préséniline 1* (PS1) : environ 35% des formes familiales, avec des cas très précoces, dès 45 ans.
- Sur le gène *préséniline 2* (PS2) : très rare

Un dépistage prénatal peut être effectué dans les familles à risques pour les gènes APP, PS1 et PS2, en vue d'un avortement thérapeutique.

La moitié des formes familiales n'ont pas encore d'explication moléculaire.

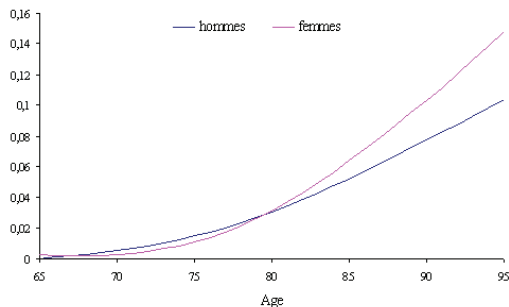
#### Le gène de l'apolipoprotéine E

Ce gène existe sous trois formes principales dans la population : e2, e3 et e4. Les études statistiques ont montré qu'il y a 4 fois plus de porteurs de e4 chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer. On peut donc considérer le portage du gène sous cette forme comme un facteur favorisant.

### **2. Facteurs physiologiques**

L'âge est le principal facteur aggravant du risque de démences en général et de maladie d'Alzheimer en particulier. Plus on avance en âge, plus la prévalence de la maladie est grande. Mais c'est un facteur de risque, pas une fatalité. La maladie est liée à l'âge, elle n'est pas due à l'âge.

D'autre part, les femmes sont plus atteintes que les hommes. Cependant, compte tenu qu'elles vivent plus longtemps et qu'elles sont plus concernées par certains facteurs aggravants, il est difficile d'affirmer que le sexe constitue en lui-même un facteur de risque.



Incidence des démences en France sur la période 1988-2001 (étude PAQUID)

### 3. Facteurs socio-culturels

Les statistiques révèlent que l'incidence de la maladie s'accroît quand le niveau socio-culturel s'abaisse. Dans cette donnée, il faut cependant considérer de nombreux autres facteurs liés au niveau de vie (alcool, tabac, alimentation, accès aux soins, accidents...).

Deux facteurs semblent plus pertinents dans leur rôle protecteur :

- l'activité intellectuelle,
- les relations sociales.

En fait, et cela semble tout à fait cohérent, plus les fonctions cognitives sont sollicitées, moins elles risquent de se trouver amoindries. On sait que plus un cerveau fonctionne, moins il s'use.

### 4. Facteurs de risque

Pour qu'un facteur de risque soit admis, il faut montrer dans une étude statistique significative que les personnes concernées par ce facteur sont plus atteintes par la maladie que celles qui ne le sont pas, les autres facteurs connus devant être égaux dans les deux populations. Sont ainsi concernés :

- Hypertension, diabète, hypercholestérolémie, hyperhomocystéinémie. Il y a donc une corrélation entre les facteurs de risque cardiovasculaires et ceux de la maladie d'Alzheimer.
- Les habitudes alimentaires semblent avoir un rôle, mais il est difficile de déterminer quels sont les facteurs en cause. La carence en vitamine B9 et B12 est une cause aujourd'hui admise de perturbation de fonctions cognitives. Une alimentation de type méditerranéenne (oméga 3 et antioxydants) semble protectrice.
- Les traumatismes crâniens, les blessures de la tête en général, les chocs psychologiques et les dépressions. Il semble que chaque individu possède un capital cérébral propre qu'il perd au fil des années et des événements qu'il subit. Tous les facteurs qui diminuent les ressources neuronales vont favoriser l'expression de la Maladie d'Alzheimer.
- L'aluminium et le mercure ont été mis en cause par plusieurs approches (mise en évidence de la toxicité nerveuse du métal, incidence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'exposition). La responsabilité des métaux toxiques reste contestée dans cette maladie, comme dans bien d'autres !

### 5. Facteurs protecteurs

De la même manière, certains facteurs ont été mis en évidence comme facteurs protecteurs, mais il est difficile de savoir la part du facteur en tant que tel et du mode de vie qui lui est souvent associé.

- Les alimentations riches en antioxydants, la consommation régulière et modérée de vin, la consommation de thé vert ou de café.
- La pratique régulière d'activités physique (sport, jardinage, bricolage).
- les traitements anti-inflammatoires au long cours ou anti-cholestérolémiants aux statines semblent avoir des effets favorables.

#### THS et tabac : protecteurs ou aggravants ?

Les traitements hormonaux substitutifs administrés à la ménopause ont été un temps considérés comme bénéfiques alors que des études plus récentes tendent à montrer des effets inverses.

Même chose pour le tabac qui pourrait combiner un effet pro-oxydant néfaste et un effet protecteur de la nicotine.



## VIII - TRAITEMENT

Il y a trois aspects différents dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : la lutte contre la maladie organique, la stimulation des fonctions cognitives qui ralentit leur déclin et l'accompagnement de la vie quotidienne du malade.

### 1. Historique des pistes thérapeutiques

La découverte de l'altération des circuits de l'acétylcholine au cours des années 1970 a très vite orienté la recherche vers les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Plus tard, la découverte des récepteurs neuronaux au NMDA et leur stimulation excessive par le glutamate dans la maladie d'Alzheimer a ouvert la voie aux inhibiteurs de ce neurostimulant.

En 1999, une piste vaccinale a été envisagée, espérant stimuler une réponse immunitaire par injection de *peptide amyloïde β* de synthèse. Après des résultats encourageants sur la souris, les tests humains ont dû être rapidement interrompus après observation de complications graves (méningo-encéphalites).

En marge de la recherche pharmaceutique, des solutions alternatives sont régulièrement proposées, avec le plus souvent une absence d'évaluation.

### 2. Les traitements médicamenteux actuels

Quatre médicaments ont donc à ce jour obtenus l'AMM en France pour la maladie d'Alzheimer : trois anticholinestérasiques et un antagoniste du NMDA. Les effets obtenus restent limités et l'intérêt réel de ces médicaments à long terme est discuté.

#### a- Les inhibiteurs de la cholinestérase

Ils diminuent la dégradation de l'acétylcholine dans le cerveau et augmentent donc la quantité de ce médiateur disponible. On peut ainsi espérer corriger l'un des effets biologiques connus de la maladie.

- Donepezil (Aricept®)
- Rivastigmine (Exelon®)
- Galantamine (Reminyl®)

Les études montrent des effets favorables sur la fonction cognitive aux stades léger et modéré de la maladie d'Alzheimer. Ces effets sont généralement étudiés sur 6 mois, parfois un an, mais jamais plus. Les effets diminuent fatalement avec le temps, du fait que les neurones produisent de moins en moins d'acétylcholine.

Les effets secondaires sont décrits pour moins de 10% des patients traités. Ils se manifestent par des céphalées, un accroissement de la fatigue et de troubles digestifs.

#### b- La mémantine (Ebixa®)

Des effets contradictoires ont été observés. Les résultats faibles, mais significatifs sur 6 mois, montrés par deux études, ont conduit à une indication dans les formes modérées et sévères de la maladie d'Alzheimer.

La mémantine est assez bien tolérée. Ses principaux effets indésirables sont des vertiges, des céphalées et une asthénie, plus rarement des hallucinations et de la confusion.

### 3. Les soins non médicamenteux conventionnels

Face à l'insuffisance des solutions médicamenteuses, d'autres approches se sont développées, prenant de plus en plus d'importance.

#### a- L'exercice physique

Facteur général de santé, il aide dans ce contexte à conserver les capacités motrices et exerce un effet calmant.

#### b- Les exercices cognitifs

Les ateliers mémoire et autres exercices mnésiques ont un rôle préventif évident avant la maladie ou à ses stades précoces. À un stade plus avancé, la mise du sujet face à ses contre-performances peut devenir un facteur aggravant de son état psychique. L'esprit dans lequel sont pratiqués ces exercices est donc essentiel. Les quelques études d'évaluation disponibles ne montrent pas de résultat global significatif.

### **c- Rééducation de l'orientation**

Il s'agit à la fois d'adapter l'environnement du malade et de lui apprendre à s'orienter. Diverses techniques existent. Les évaluations de cette rééducation visant à accroître l'autonomie et améliorer le confort de vie ont montré une efficacité significative sur les troubles cognitifs et sur les troubles du comportement durant la période de traitement. Le maintien du bénéfice après la fin de l'intervention est moins évident. Il reste difficile de discerner la part de la rééducation elle-même est celle de l'apport relationnel des séances dans le bénéfice obtenu.

### **d- Thérapie par évocation du passé (reminiscence therapy)**

Très différent des ateliers mémoires, par l'absence d'idée de performance, cette approche consiste à évoquer les souvenirs du passé, comme ils viennent ou avec l'aide de supports. Les évaluations montrent des résultats hétérogènes, dont il ressort un bénéfice durable sur les fonctions cognitives, sur l'humeur, et une amélioration moins durable des troubles du comportement.

### **e- Stimulations sensorielles**

Diverses techniques de stimulations sensorielles sont utilisées : musicothérapie, luminothérapie, techniques de Snoezelen et stimulations multi-sensorielles. La musicothérapie a montré des résultats intéressants, mais il n'existe pas d'évaluation satisfaisante de l'ensemble de ces approches à ce jour.

### **f- Accompagnement par empathie**

Il s'agit d'en ce cas d'entrer en écoute de la personne et de lui faire ressentir qu'elle est entendue. Du fait de l'isolement dans lequel se trouvent les malades et de l'incompréhension dont ils souffrent, l'intérêt est évident. Cette pratique demande cependant des qualités humaines et/ou une compétence rares, ainsi que du temps qui revient cher.

### **g- Zoothérapie**

La compagnie régulière d'un animal semble contribuer à réduire les comportements agités et à favoriser les interactions sociales.

## **4. Les traitements alternatifs**

Pour la maladie d'Alzheimer comme pour la plupart des pathologies, le monde foisonnant des thérapies alternatives propose de multiples solutions par des compléments phyto-nutritionnels. On y trouve probablement certains produits utiles et très sûrement d'autres qui n'apportent rien.

Le plus souvent, l'absence d'évaluation ne permet pas de tirer de conclusions générales. La difficulté vient aussi du fait que les techniques ou complémentations utilisées entrent dans un tout et qu'il est difficile d'en isoler la part de chaque composant. C'est l'expérience du praticien qui est alors importante et les résultats objectifs qu'il obtient.

Parmi les complémentations préconisées :

#### **a- Fer, vitamine D**

Ces deux nutriments font l'objet de carences fréquentes qui ont des conséquences sur la fonction nerveuse. Leur déficit peut être objectivé par un dosage sanguin. En cas de carence, la complémentation peut apporter une amélioration fonctionnelle.

#### **b- Oméga 3**

Les acides gras polyinsaturés oméga 3 en quantité suffisante pour que le ratio oméga 6/3 soit inférieur à 5, voire 4, est un facteur nutritionnel dont les effets généraux sur la santé sont majeurs. Le rôle préventif sur la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui de plus en plus reconnu, montré par les études d'observation et vérifié par expérience sur un modèle animal (souris).

Il serait illusoire d'espérer un effet curatif sur une maladie d'Alzheimer déclarée. En revanche, il est évident qu'un apport suffisant d'oméga 3 par l'alimentation (poissons gras) et si besoin par complémentation, peut avoir des effets bénéfiques sur la santé générale et contribuer à ralentir la progression de la dégénérescence.

### **c- Curcuma**

Des observations encourageantes font penser que le curcuma aurait un effet favorable sur la maladie d'Alzheimer. Là aussi, il s'agit avant tout de prévention et de ralentissement de la progression.

Cet épice dont le principal principe actif identifié est la curcumine, exerce une action anti-inflammatoire qui se révèle, à l'appui des publications récentes, de plus en plus bénéfique dans de nombreuses circonstances.

### **d- Antioxydants**

Le rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est fortement suspecté, du fait qu'une alimentation riche en antioxydants exerce un effet préventif.

On ne peut attendre d'une complémentation antioxydante qu'un effet préventif et un effet bénéfique général contribuant à ralentir la progression de la maladie si elle est déclarée.

Une association équilibrée des principaux nutriments impliqués dans la protection oxydante (vit C, vit E, caroténoïdes, polyphénols, Sélénium, Zinc...) est toujours préférable à un substrat isolé pour une cure à long terme.

### **e- Gingko biloba**

Cette plante traditionnelle asiatique est réputée antioxydante et capable d'améliorer la circulation cérébrale. L'absence de preuves suffisantes suivant les critères imposés par les études cliniques validantes ont conduit à la remise en cause de ses bénéfices et à son déremboursement progressif par la sécurité sociale française, au mépris de tous les utilisateurs qui se sentent améliorés dans leur confort de vie.

Il n'y a, à priori, pas d'action directe sur la maladie d'Alzheimer. Cependant, l'améliorant de la circulation cérébrale exerce un effet bénéfique sur les fonctions cognitives.

### **f- Phosphatidylsérine**

Ce composant phosphoré présent dans le cerveau des mammifères a fait l'objet de publications montrant un effet significatif sur la récupération de la mémoire lors de la sénilité liée au vieillissement et à la maladie d'Alzheimer. La réglementation sanitaire interdisant l'usage des cervelles animales en complémentation a stoppé net cette belle histoire, avant que soit mis au point une forme hémisynthétique préparée à partir du soja. Cette forme plus récente n'a pas le même appui bibliographique que la forme bovine. Elle semble moins active, mais son action a été validée par quelques publications et de nombreux utilisateurs.

On peut espérer avec la phosphatidylsérine une amélioration des fonctions cognitives au cours de la maladie d'Alzheimer, surtout aux stades précoces. Il faut pour cela, idéalement, un apport de 300 mg par jour.

### **g- Huperzine**

Cette plante chinoise, qui a naturellement une activité anticholinestérasique, a montré au cours d'un essai contrôlé une amélioration significative des fonctions cognitives chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer.

### **h- La sauge**

Là aussi, une seule étude montrant des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives et l'agitation des malades Alzheimer.

### **i- L'AFA du lac Klamath**

Cette algue sauvage qui pousse naturellement dans le lac Upper Klamath en Oregon a une composition exceptionnelle en micronutriments. De découverte récente, elle dispose d'un faible appui bibliographique, mais d'une solide réputation à améliorer les maladies dégénératives, appuyée sur des témoignages

Il n'y a pas à ce jour de données sur les effets de cette algue sur la maladie d'Alzheimer. Mais il est clair que ses effets nutritifs sur un terrain qui est souvent carencé et son action sur le psychisme qui améliore les capacités cognitives peuvent avoir un effet bénéfique immédiat.

## Annexe : test de dépistage MMS

### 1. ORIENTATION TEMPS ET ESPACE (1 point par réponse exacte)

En quelle année sommes nous ?

Quelle saison ?

Quel mois ?

Quelle est la date ?

Quel est le jour de la semaine ?

Dans quelle ville sommes nous ?

Dans quel département ?

Dans quelle région ?

Quel est le nom de la rue ?

Quel est le nom de la pièce où nous sommes ?

SCORE ( maximum 10 )

### 2 . APPRENTISSAGE

Donner 3 noms d'objets usuels (chaussure, fleur, porte)

Compter 1 point par mot correctement répété au 1er essai

SCORE (maximum 3 )

### 3 . ATTENTION ET CALCUL

Demander de compter, à partir de 100, en retirant 7 à chaque fois

Arrêter après 5 soustractions. Noter le nombre de réponse correcte

SCORE (maximum 5)

Si le patient refuse (score 0) , on lui demande d'épeler le mot MONDE

à l'envers. 1 point par lettre en bonne place

SCORE MONDE (maximum 5)

### 4 . RAPPEL - MEMOIRE

Demander les 3 noms d'objets présentés auparavant

(1 Point par réponse correcte )

SCORE (maximum 3)

### 5 . LANGAGE

Monter et demander le nom : stylo et montre (1point par item)

Faire répéter : "il n'y a pas de mais ni de si ni de et " : 1point ou 0

Faire exécuter un ordre triple : prenez cette feuille de papier, pliez la et jetez la par terre ( 1 point par item correct)

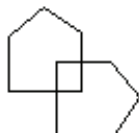
Faire lire et exécuter un ordre écrit : "fermez les yeux " : 1 point ou 0

Ecriture spontanée : une phrase. Ne pas donner d'exemple

(1 point pour une phrase simple. Orthographe et grammaire indifférentes)

Faire copier le dessin suivant :

1 point si les 2 polygones sont corrects et entrecoupés au niveau de leur angle droit



NB : Ce test est très sensible aux atteintes organiques uébütantes

SCORE (maximum 9)