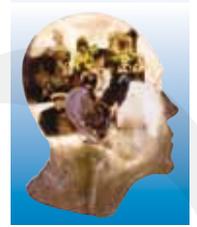


Alzheimer – maladie ou symptôme?

# Diagnostic et thérapie de la maladie



**Il n'existe toujours pas de thérapie médicamenteuse véritablement efficace pour traiter la maladie d'Alzheimer (AD). L'activité physique s'est révélée être très importante. Beaucoup de nouvelles approches thérapeutiques ont été découvertes, malheureusement, il manque toujours des biomarqueurs pour le diagnostic et la détection précoce de l'AD et des marqueurs pour l'efficacité du traitement. Les raisons pour lesquelles certains patients ne développent pas l'AD malgré leurs marqueurs biologiques positifs restent inconnues. Est-ce que l'AD est une maladie distincte ou peut-être juste un symptôme? Ces questions et bien d'autres étaient discutées par des experts internationaux pendant quatre jours à Genève.**

## A-β-amyloïde ou tau

**Pr Constantin Bouras**, Genève, propose l'hypothèse que l'amyloïde n'a pas d'importance dans le cerveau vieillissant. Toutes les personnes de > 50 ans montrent des dépôts de la protéine de tau dans l'hippocampe. La pathologie tau apparaît encore avant la formation de dépôts amyloïdes. Ils se produisent également à des endroits différents. Par conséquent, il n'y a aucune raison de croire que l'A-β-amyloïde induit la formation de tau. Jack et Knopman ont démontré que 23% des patients avec des valeurs pathologiques de biomarqueurs neurodégénératifs, mais sans altération cognitive, n'ont révélé aucun dépôt amyloïde (1, 2). L'amyloïde et la neurodégénérescence interagissent et provoquent des troubles cognitifs/ de dysfonctionnement (3) et sont également des prédictors de ces capacités cognitives réduites liées à l'âge (4). La progression de la démence dans les groupes de patients avec une neurodégénérescence et des dépôts amyloïdes ou avec une neurodégénérescence seule était comparable (5). Le vieillissement est accompagné d'une atrophie du cortex sans être associé avec l'A-β-amyloïde (6). De plus, des marqueurs biologiques de l'AD avec des valeurs standards en tenant compte d'autres critères (tels que l'épaisseur du cortex, le volume de l'hippocampe, etc.) ont été mis en place. Le résultat: en absence d'A-β-amyloïde, des valeurs pathologiques des biomarqueurs neurodégénératifs et la perte augmentée de matière cérébrale blanche ont été observées (7). L'ApoE4 et non l'A-β-amyloïde ralentit le métabolisme de glucose dans le vieillissement normal. Les modifications neurodégénératives qui conduisent à des troubles cognitifs et à la démence résultent de plusieurs facteurs, résume le Pr Bouras. Les modifications neurodégénératives sont représentées par la pathologie tau, le dysfonctionnement synaptique, la diminution des fonctions métaboliques et l'atrophie du cerveau.

Il existe de l'évidence que la stimulation cognitive affecte les capacités cognitives de manière positive et favorise le bien-être. La stimulation cognitive devrait être utilisée beaucoup plus souvent dans le traitement de la démence. Actuellement, il n'existe aucun traitement médicamenteux de l'AD et l'efficacité des médicaments contre la démence approuvés n'est pas encore satisfaisante. La combinaison de traitements médicamenteux et non médicamen-

teux pourrait alléger considérablement les signes cliniques de la maladie, comme il a été démontré dans des études cliniques (8–11).

## Partir d'A-β pour aller vers tau

En 2002, l'hypothèse de la cascade amyloïde a été établie par Hardy et Selkoe (12). Elle indique que l'amyloïdose précède la pathologie tau et la cause. En 2008, selon le **Pr Ezio Giacobini**, Genève, il pouvait être démontré que la pathologie tau et A-β-amyloïde se produisent indépendamment les uns des autres (13). En 2014, Khan et al. ont confirmé que la pathologie tau se produit d'abord dans le cortex entorhinal et se propage plus tard vers le cortex pariétal. La présence de l'APP (protéine précurseur amyloïde) augmente la toxicité de tau (14). Tous les essais cliniques de phase III, au cours des 10 dernières années, qui ciblaient l'A-β-amyloïde dans le traitement de l'AD, n'ont démontré aucune amélioration clinique pertinente ou d'amélioration de la fonction cognitive (15). Ainsi, l'on observe la formation de plaques d'A-β-oligomères chez des patients souffrant de l'AD ainsi que chez des personnes de contrôle (16). Contre quelle forme de l'A-β-amyloïde il faudrait vacciner – contre la plaque amyloïde, l'amyloïde agrégé ou les A-β-oligomères – est encore à définir. Le traitement par bapineuzumab visant les A-β-oligomères synaptotoxiques neutralise l'amyloïde soluble et agrégée (17). Le solanezumab reconnaît l'amyloïde soluble, mais pas les plaques amyloïdes. Aucune des études utilisant des anticorps monoclonaux n'a démontré un bénéfice clinique (18, 19). Ces résultats et le fait que les dépôts amyloïdes chez les personnes âgées (en moyenne 60 ans) avec un risque d'AD n'étaient pas associés avec l'atrophie du cerveau, ni une perte de capacités, ni la détection de symptômes cognitifs (20) soulèvent la question de savoir si l'A-β-amyloïde est une bonne cible thérapeutique dans l'AD. Le Pr Giacobini résume qu'aucune relation entre des dépôts amyloïdes et la neurodégénérescence n'a été observée dans les régions du cerveau; qu'un grand pourcentage de personnes âgées qui présentent des symptômes cognitifs et des marqueurs biologiques neurodégénératifs ne développe pas de dépôts amyloïdes. Par conséquent, les neurodégénérescences typiques de l'AD peuvent se produire indépendamment de dépôts amyloïdes et peuvent affecter les capacités cognitives des personnes âgées. Contrairement aux dépôts amyloïdes, les pathologies de tau hyperphosphorylé sont étroitement associées à des déficits de mémoire dans l'AD. Diverses mesures thérapeutiques ciblant tau existent p.ex. la réduction de l'agrégation et du pliage de tau, l'amélioration de la stabilisation des microtubules, la réduction de la phosphorylation et de la vaccination / vaccins actifs ou passifs. Divers agents visant tau sont actuellement en développement (15). Les oligomères tau étant hautement toxiques, des anticorps spécifiques anti-oligomères tau seraient des candidats idéaux pour une immunothérapie passive. Cette immunothérapie devrait agir à l'extérieur des neurones et être insérée à un stade précoce de la maladie. Donc l'importance de l'hypothèse amyloïde dans la cascade nouvellement définie (21) ne coïncide pas exactement avec la grande quantité de données concernant l'AD clinique (fig. 1).

## AD: Diagnostic et traitement

### Analyse de la marche – un marqueur précoce de l'AD ?

Il existe une corrélation entre la marche et la performance cognitive. Une variabilité augmentée de la marche chez la personne âgée, explique le **Pr Reto W. Kressig**, Bâle, est un indicateur précoce d'anxiété ou d'un risque accru de chute (23, 24). La variabilité de marche représente également un facteur de risque de la démence de type AD (25). De nombreuses études ont confirmé cette corrélation (26) et l'analyse de marche fait aujourd'hui partie intégrante de l'anamnèse dans certaines cliniques de mémoire (27). Les capacités et les compétences cognitives et le contrôle moteur exigent du "multitasking" (22). Le « Basel Motor-Cognition Dual-Task Paradigm » qui analyse simultanément la marche et la performance mentale montre des différences significatives entre les patients âgés mentalement sains et des patients âgés souffrant de troubles cognitifs (28). Lors d'exigences mentales simultanées, la vitesse de marche est ralentie dans les deux groupes. La vitesse est proportionnellement ralentie et à un plus grand degré dans le groupe des personnes souffrant de troubles cognitifs. La variabilité de la marche diffère cependant de façon quasi exponentielle par rapport aux personnes sans troubles cognitifs lors d'un effort mental simultané. Ces différences augmentent encore avec l'évolution de l'AD (29). On a constaté que la galantamine améliore les performances de marche à « double tâches » de patients atteints d'AD. La vitesse de marche augmente (30).



### Braincheck: Un nouvel outil de dépistage pour détecter des troubles cognitifs chez les personnes âgées.

Ce test rapide, facile et fiable conseille le praticien sur la manière de prendre en charge le patient informe le **Pr Andreas U. Monsch**, Bâle. Le test se compose de trois unités:

- trois questions au patient
- test cognitif (test de la montre)
- test informant subjectif (questionnaire IQCODE) (31, 32)

Ce test montre une sensibilité de 97%, une spécificité de 82% et un taux de classification correcte de 89%. Il est conçu comme une application pour smartphone ou tablette.

### Les symptômes visuels et leur traitement en cas de démence

Des hallucinations visuelles et des limitations visuelles de perception sont des signes précoces de la démence à corps de Lewy (33, 34). Par contre, de multiples causes se chevauchent à l'origine des hallucinations visuelles, explique le **Pr Urs Mosimann**, Berne. L'évaluation des hallucinations visuelles doit être proactive (35). De plus, la phénoménologie et les craintes associées doivent être traitées.

### Personnes asymptomatiques à risque d'AD:

#### Qui sont-elles et que pouvons-nous faire pour elles?

Selon le **Pr Bruno Dubois**, Paris, nous savons peu de choses sur les patients asymptomatiques à risque d'AD (AR-AD). Les processus dynamiques qui précèdent la transition vers la maladie manifestée cliniquement ne sont pas encore entièrement connus. L'étude INSIGHT a pour l'objectif d'identifier les meilleurs biomarqueurs

qui permettent de prédire une occurrence secondaire de l'AD cliniquement manifeste. Le but de l'étude INSIGHT est de créer une base de données recensant des données cliniques et cognitives, des images neurologiques et des échantillons neurophysiologiques afin de les mettre à disposition de tous les scientifiques. De futurs médicaments pour traiter les patients AR-AD devraient retarder l'apparition de l'AD.

Dans les phases précliniques de l'AD (> 20 ans) on distingue l'AD pré-symptomatique (porteurs d'une mutation AD autosomique dominante monogénique qui développeront une AD) et des patients AR-AD (des personnes démontrant un marqueur pathologique positif qui pourraient développer une AD). Après l'apparition de troubles de mémoire spécifiques, les étapes symptomatiques sont classées en stade prodromique (3-7 ans) et finalement en démence (36). Au stade préclinique, l'évolution de la maladie peut être influencée par les facteurs suivants:

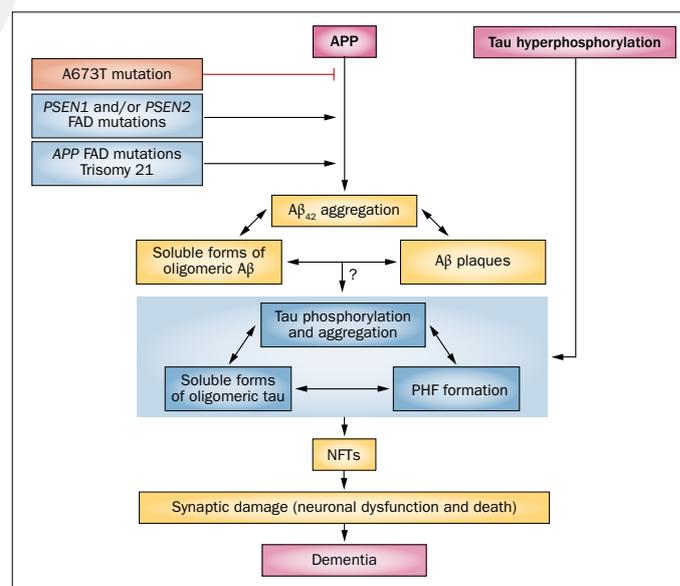
### Facteurs favorables au développement de l'AD

- biomarqueur CSF
- âge
- TOMM40
- membre(s) de la famille atteints de l'AD
- perte de la mémoire subjective
- facteurs vasculaires
- APOE $\beta$ 4
- Amyloïde PET positif

### Facteurs défavorables au développement de l'AD

- neuroplasticité
- hyperactivité des neurones restants
- réserves cognitives

Il n'est pas encore clair si tous les patients AR-AD développent l'AD et, si oui, quand la conversion en AD se produit et de quels facteurs cela dépend. On ne sait pas comment les changements



**Fig. 1: L'hypothèse amyloïde dans la cascade nouvellement définie [source (46)]**

Abréviations : A $\beta$  = amyloïd- $\beta$ ; A $\beta$ forme d'A $\beta$ aux 42 acides aminés; APP = amyloïde precursor protein; FAD = familial Alzheimer disease; NFT = neurofibrillary tangle; PHF = paired helical filament

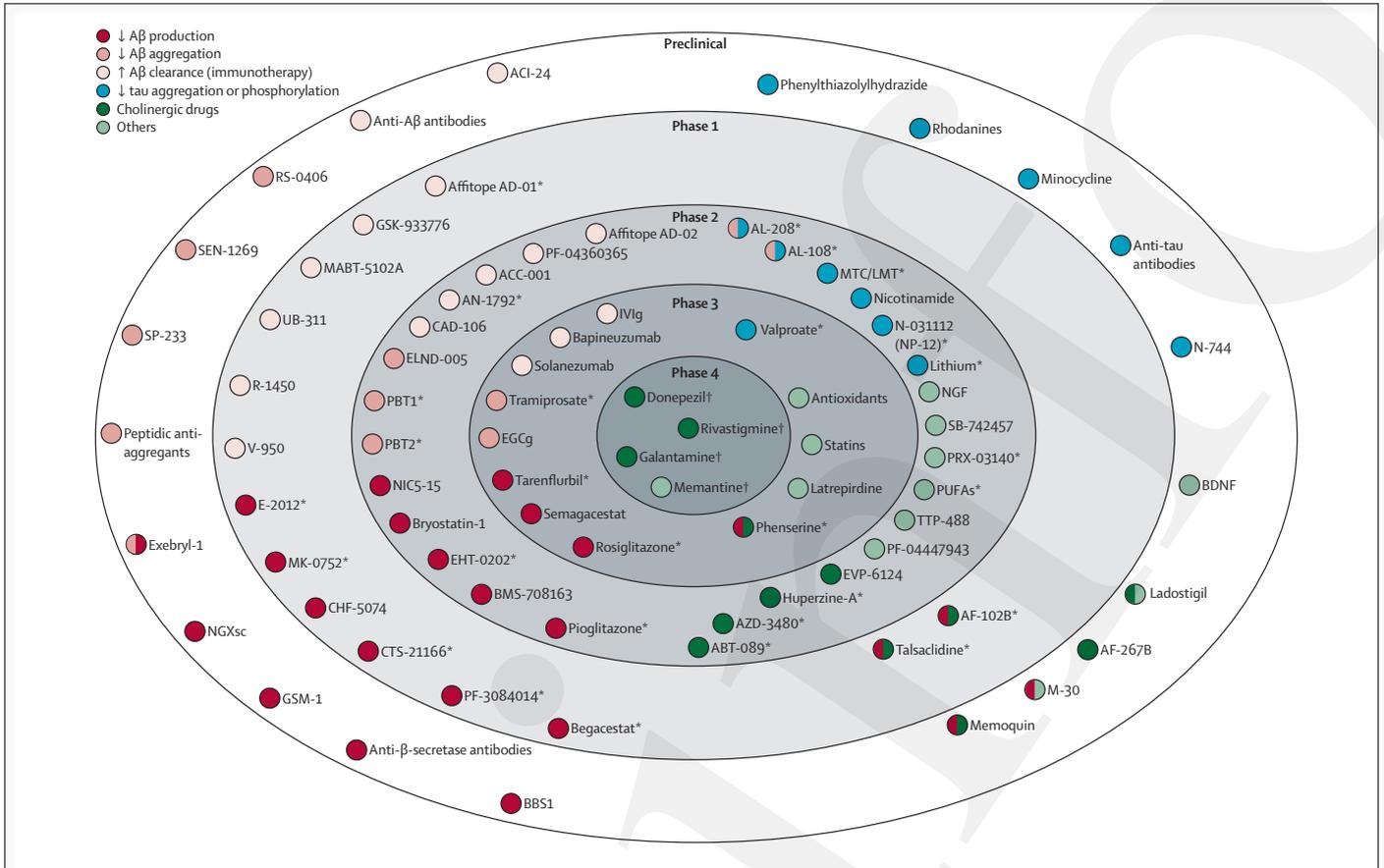


Fig. 2: Des études cliniques en cours de thérapies de la maladie d'Alzheimer [source (47)]

dans le cerveau causant la conversion en AD peuvent être identifiés. Il convient également de se demander s'il est défendable, du point de vue éthique, de traiter des personnes qui ne développent peut-être jamais cette maladie.

### Les thérapies ciblées de l'AD

Plusieurs études (37-41) ont démontré que l'incidence de la démence a diminué les 20 dernières années, a commenté le **Pr Bengt Winblad**, Stockholm, Suède. Cela peut être dû à une meilleure information des facteurs de risque attribués au mode de vie et leur traitement. Cela signifierait une prévention réussie!

Dans la prévention de l'AD, on distingue entre les mesures de prévention personnelles, comme un mode de vie actif (social, physique, mental), le contrôle des comorbidités (diabète, hypertension, hypercholestérolémie) et une alimentation «saine». Les mesures médicamenteuses sont encore en phase de test (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, le ginkgo biloba, des vitamines B, C, D et E, des œstrogènes et de la nourriture médicale (Souveaid, Axona, Smartfish, etc)).

Les objectifs thérapeutiques dans la pathologie moléculaire complexe de l'AD sont la diminution de la production d'amyloïde par l'inhibition de la sécrétase, l'augmentation de la clairance de l'amyloïde par immunothérapies active et passive et le traitement symptomatique du dysfonctionnement synaptique, par exemple, par un traitement cholinergique.

Si l'on observe les études cliniques en cours sur l'AD, il y a des études sur l'A-β-amyloïde (productionβ, l'agrégationβ, la clairanceβ), la protéine tau, les cholinergiques et d'autres formes

de traitement. Dans la phase IV se trouvent principalement des formes de thérapie avec des cholinergiques (galatamine, rivastigmine, donépézil) et la memantine (vf fig. 2). La dégénérescence synaptique est l'une des premières caractéristiques de l'AD et est bien corrélée avec des pertes cognitives. Le mécanisme moléculaire est encore largement inconnu, mais il est certain que l'A-β-amyloïde, les mitochondries, les ROS et l'homéostasie des lipides sont impliqués. Il est encore difficile de savoir quel amyloïde - l'intracellulaire ou le sécrété - est un facteur de risque. Les cibles thérapeutiques à l'avenir sont les synapses. Ainsi, l'utilisation d'inhibiteurs intracellulaires synaptiques des sécrétases β et β et des anticorps pourrait être une thérapie efficace. Des thérapies futures devraient individualiser le traitement, par contre, il faudra différencier et diagnostiquer les différents sous-types de l'AD.

### Inhibiteurs de la cholinestérase et la thérapie d'Alzheimer: Trente ans d'expérience

Les médicaments actuels pour le traitement de l'AD sont, selon le **Pr Martin R. Farlow**, Indianapolis, Etats-Unis, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. Tous les trois sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ChE) et montrent une efficacité similaire. Le donépézil possède l'avantage d'une seule dose quotidienne et moins d'effets indésirables gastro-intestinaux. Le donépézil est un pur inhibiteur de la ChE, la rivastigmine inhibe la ChE et la butyrylcholinestérase. Et la galantamine inhibe la ChE et induit la modulation des récepteurs de nicotine.

Avec le développement de thérapies pour l'AD, la quantité d'avantages a augmenté, mais en même temps, le nombre d'effets

secondaires indésirables a fait de même. Des sous-analyses des études avec des inhibiteurs de la ChE ont démontré un effet positif sur la fonction de mémoire, des fonctions générales et des activités de la vie quotidienne. Par contre, les données étaient moins convaincantes par rapport aux effets durables sur le comportement.

En résumé, les patients atteints de l'AD modérément avancée montrent de meilleures réponses à un traitement avec des inhibiteurs de la ChE que les patients au stade initial de la maladie. La progression de MCI (mild cognitive impairment) vers l'AD a pu être ralentie grâce à un traitement avec des inhibiteurs de la ChE chez des patients d'un génotype ApoE4. Ce qui n'était pas le cas pour les patients d'un génotype ApoE2-3. Des patients avec une maladie rapidement progressive semblent mieux répondre à une thérapie avec des inhibiteurs de la ChE.

Diverses études ont examiné l'inconvénient du dosage en deux fois par jour avec de nouvelles formulations améliorées: La galantamine XL est dans son efficacité comparable au dosage deux fois par jour. Et la rivastigmine en patch (étude IDEAL) a démontré une réduction des effets secondaires indésirables gastro-intestinaux et un effet comparable à la dose quotidienne administrée en deux fois.

Les futures études concernant le traitement de l'AD avec des inhibiteurs de la ChE devraient développer des biomarqueurs et l'imagerie pour pouvoir déterminer le pourcentage d'inhibition de la ChE dans le liquide céphalo-rachidien. On devrait combiner des inhibiteurs de la ChE et des médicaments ayant des mécanismes d'action différents. De nouveaux inhibiteurs de la ChE avec des mécanismes d'action supplémentaires (par exemple: anti-inflammatoires, anti-amyloïde, anti-tau) devraient être développés.

### Lésions vasculaires – une cible commune de la plupart des maladies de démence liées à l'âge

La présence de lésions vasculaires réduit les capacités cognitives dans le stade initial de l'AD. Des micro-infarctus se produisent assez fréquemment et ne sont pas visibles en IRM continue le **Pr Gabriel Gold**, Genève. Diverses études ont démontré que de multiples micro-infarctus peuvent quadrupler le risque de démence par rapport aux micro-infarctus singuliers (42). En outre, les effets des micro-infarctus sont indépendants des autres lésions. Chez les nonagénaires et centenaires, les micro-infarctus corticaux étaient les seules lésions vasculaires montrant une association claire au déclin cognitif. De plus, ils prédisaient 18% de la variabilité de l'apparition de la démence chez ces patients (43). Probablement, de nombreux cas de démence mixte ou multifactorielle passent inaperçus puisque des micro-infarctus ne peuvent pas être visualisés in vivo (44, 45).



### Soins des patients atteints de démence – SOMADEM

30% des patients hospitalisés par an sont atteints de l'AD (22), a informé la **Dr Dina Zekry**, Genève. Ces patients déments avec des maladies somatiques aiguës et présentant en même temps des symptômes comportementaux ou psychologiques risquent de ne pas être traités de manière adéquate. Soit ils ne le sont pas pour leurs symptômes somatiques ou pour leurs symptômes psychologiques. Cette problématique a conduit à la création des unités

spéciales pour les patients atteints d'Alzheimer. La prise en charge ajustée à tous les besoins conduit à de meilleurs résultats de traitement. La sécurité des patients errants est assurée. Le stress psychologique pour le patient est réduit ainsi que la charge de travail du corps médical. Les proches sont plus impliqués dans le processus de traitement. Ces centres d'accueil spécialisés existent à Toulouse, New York, Heidelberg, Bordeaux, Reims et, depuis l'année 2000, également à Genève avec une capacité de 18 lits. Le modèle genevois s'appelle unité SOMADEM (somatique (SOMA) et démence (DEM)).

▼ Dr Heidrun Ding

Source: 13<sup>e</sup> Symposium International de Genève / Springfield sur les avancées thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer, 26.–19.03.2014, Genève

### Références

- Knopman DS et al. Ann Neurol 2013;73:472-80
- Jack CR et al. Ann Neurol 2012;71:765-75
- Wirth M et al. J Neurosci 2013;27;33:5553-63
- Wirth M et al. Alzheimers Dement 2013;9:687-698
- Petersen RC et al. Ann Neurol 2013;74 :199-208
- Oh H et al. Cereb Cortex 2013; doi:10.1093/cercor/bht017
- Wirth M et al. JAMA Neurol 2013;70:1512-9
- Buschert V et al. Nat Rev Neurol 2010;6:508-17
- Requena C et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;22 :339-45
- Cotelli M et al. Neurocase 2012;18 :217-23
- Nardone R et al. Acta Neurol Scand 2014;129 :351-66
- Hardy J, Selkoe DJ. Science 2002;297:353–356
- Small SA et al. Neuron 2008;60:534-542
- Khan UA et al. Nature Neuroscience 2014;17: 304-311
- Giacobini E, Gold G. Nat Rev Neurol 2013;9:677-86
- Haller S et al. Brain Topogr 2014;27:329-37
- Zago W et al. J Neurosci. 2012 32:2696-702
- Salloway S et al. N Engl J Med 2014;370:322-333
- Doddy RS et al. N Engl J Med 2014;370:311-21
- Johnson SC et al. Neurobiol Aging 2014;35:576-84
- Hardy J. J Alzheimers Dis 2006;9:151-3
- Agüero-Torres H et al Am J Public Health 1998;88:1452-6
- Maki BE. J Am Geriatr Soc 1997;45:313-20
- Bridenbaugh SA, Kressig RW. Gerontology 2011;57:256-64
- Nakamura T et al. Gerontology 1996;42:108-13
- Verghees J et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:929-35
- Monsch AU, Kressig RW. Eur. Geriatric Medicine 2010;1:128-31
- Theill N et al. J Am Geriatr Soc 2011;59:2012-18
- Bridenbaugh SA, Kressig RW. Curr Pharm Des 2013;Sep 18
- Assal F et al. J Am Geriatr Soc 2008;56:946-7
- Ehrensperger et al Int Psychogeriatr 2010;22:91-100
- Jorm AF. Int Psychogeriatr 2004;16:275-93
- McKeith IG et al. Neurology 2005;65:1863-72
- Ferman TJ et al. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:227-231
- Mosimann et al. Int J gériatrique Psych 2008 entrevue
- Dubois B et al. The Lancet Neurology 2010;9:1118-27
- Rocca WA et al. Alzheimers Dement 2011;7 :80-93
- Schrijvers EM et al. Neurology 2012;78:1456-63
- Qiu C et al Neurology 2013;80:1888-94
- Christensen K et al. Lancet 2013;382:1507-13
- Matthews FE et al. Lancet 2013;382:1405-12
- Arvanitakis Z et al. Stroke 2011;42:722-7
- Sinka L et al. J Neuropathol Exp Neurol 2010;69:1247-55
- Esiri MM et al. Lancet 1999;354: 919-20
- Zekry et al. Acta Neuropathol 2002;103: 481-7
- Giacobini E, Gold G. Nat. Rev. Neurol 2013;9:677–686
- Mangialasche F et al. Lancet 2010;9:702-16