



HAL
open science

Revue sur la maladie d'Alzheimer : axes diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Évaluation de l'acte pharmaceutique ciblé sur le suivi pharmacothérapeutique des patients en soins de longue durée recevant des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et/ou de la mémantine à l'Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci à Montréal

Ludivine Duconget

► **To cite this version:**

Ludivine Duconget. Revue sur la maladie d'Alzheimer : axes diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Évaluation de l'acte pharmaceutique ciblé sur le suivi pharmacothérapeutique des patients en soins de longue durée recevant des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et/ou de la mémantine à l'Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci à Montréal. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02417142

HAL Id: dumas-02417142

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417142>

Submitted on 18 Dec 2019

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.

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Ludivine DUCONGET

Née le 10 mai 1993 à Bordeaux (33)

Le 9 novembre 2018

**Revue sur la maladie d'Alzheimer : axes diagnostiques,
physiopathologiques et thérapeutiques.
Évaluation de l'acte pharmaceutique ciblé
sur le suivi pharmaco- thérapeutique des patients en soins de
longue durée recevant des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
et/ou de la mémantine
à l'Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci à Montréal**

Directeur de thèse :

Madame Véronique MICHEL

Membres du jury :

Madame Véronique MICHEL	MCU	Présidente et directrice
Madame Margaux ANDRIEUX	Docteur en pharmacie	Juge
Monsieur Jean-François CLAVE	Docteur en pharmacie	Juge

Remerciements

A ma présidente et directrice de thèse, Madame Véronique MICHEL, Maitre de conférences à l'Université de Bordeaux.

Merci de présider cette thèse et pour votre encadrement, votre disponibilité et vos conseils avisés tout au long de la rédaction du manuscrit.

Ce fut un honneur de travailler avec vous.

A Monsieur Jean-François CLAVÉ, Docteur en pharmacie et titulaire de la pharmacie de l'Alouette à Pessac en Gironde.

Merci de participer au jury et de juger mon travail. Mon stage officinal à vos côtés a été un plaisir. Vous m'avez été d'une grande aide de par votre disponibilité et vos connaissances et je vous en suis très reconnaissante.

Je vous remercie également de m'avoir offert l'opportunité de continuer à travailler avec vous ainsi qu'avec Messieurs DUFOUR, DEMEESTER et DUVERGER.

A Madame Margaux ANDRIEUX, Docteur en pharmacie et assistante au sein de la pharmacie de l'Alouette à Pessac en Gironde.

Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail durant ma première année en tant que tutrice puis en tant que juge le jour de ma soutenance. Merci pour tes chansonnettes entêtantes au quotidien.

A Madame Anne MAHEU, pharmacien à l'Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci de Montréal.

Merci pour ce stage très enrichissant qui m'a permis de faire cette étude avec une équipe compétente et très agréable tout en me faisant découvrir le milieu hospitalier canadien et ses habitants tellement chaleureux.

A mes parents, sans lesquels je ne serais pas arrivée là et qui m'ont soutenue depuis le début de mes études et dans tout ce que j'ai entrepris. C'est un grand bonheur de vous avoir comme parents. Je remercie également leur compagne(on) respective(f) pour leur soutien.

A mes sœurs, Pauline et Léa pour leur soutien affectueux et les « bons » moments passés lorsque nous étions enfants et qui sont encore l'objet de nos discussions lors de nos repas.

A Hugo, mon amour.

Pour avoir été patient, présent et toujours d'un grand soutien quand j'en avais besoin.

Merci de me combler et de partager mon quotidien ainsi que pour tout le bonheur que tu m'apportes. C'est une chance et un bonheur d'être aimée par un homme tel que toi.

A toute l'équipe de la pharmacie pour les « bonnes » blagues de David, les humeurs fluctuantes de Zakyia, les bons moments passés avec Camille. Et je tiens à souligner le plaisir de travailler (et de goûter) avec une équipe qui est toujours de bonne humeur et qui a la pêche : Fafa, Marie-So, Sabrina, Nono, Laure-Hélène, Agnès, Laeti, Virginie, Jenny, Magali, Marjorie, Mélissa, Prune...

A mes amis proches et à Estelle.

A Marie-Pierre et Jean, ma belle-famille que j'affectionne.

INDEX DES FIGURES ET DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
I. RESUME	11
II. INTRODUCTION.....	12
III. PRESENTATION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	13
1. DEFINITION.....	13
2. EPIDEMIOLOGIE ET CONSEQUENCES SOCIO-ECONOMIQUES ^{11,12}	14
3. PHYSIOPATHOLOGIE	16
3.1. LA PROTEINE TAU	19
3.1.1. LA PROTEINE TAU ET LE SYSTEME DE TRANSPORT DU NEURONE	19
3.1.2. LA PROTEINE TAU ET L'EQUILIBRE DES PHOSPHATASES.....	19
3.1 LE PEPTIDE AB.....	20
3.1.1. CLIVAGE DU PEPTIDE AB	21
3.1.2. OLIGOMERES AB	21
3.1.3. L'ELIMINATION DES OLIGOMERES AB	23
3.1.4. ASTROCYTES, GLUTAMATE ET LESION OXYDATIVE	24
3.2. MITOCHONDRIE ET STRESS OXYDATIF	25
3.3. L'INFLAMMATION	25
3.4. L'EPIGENETIQUE	26
3.4.1. LA METHYLATION DE L'ADN.....	26
3.4.2. MODIFICATION DES HISTONES	28
3.5. LES NEUROTRANSMETTEURS DANS LA MA	28
3.5.1. SIGNALISATION CHOLINERGIQUE	29
3.5.2. SIGNALISATION SEROTONINERGIQUE.....	30
3.5.3. SIGNALISATION GLUTAMATERGIQUE	30
3.5.4. SIGNALISATION DOPAMINERGIQUE	31
3.5.5. SIGNALISATION ADRENERGIQUE	31
4. DIAGNOSTIC.....	31
4.1. EVALUATION.....	32
4.1.1. TESTS.....	32
4.1.2. L'IMAGERIE	33

4.1.3.	LES BIOMARQUEURS	34
4.1.3.1.	BIOMARQUEURS DANS LA PHASE PRE-SYMPATOMATIQUE.....	36
4.2.	LES NOUVEAUX CRITERES DE DIAGNOSTICS : IWG-2 ET NIA-AA	37
4.2.1.	LES CRITERES IWG-2 (INTERNATIONAL WORKING GROUP)	37
4.2.2.	CRITERES DU NIA-AA (NATIONAL INSTITUTE OF AGING-ALZHEIMER'S ASSOCIATION)	40
4.2.3.	L'UTILISATION DE CES CRITERES CHEZ LES PERSONNES AGEES	41
4.3.	LE DSM-V	41
5.	SYMPTOMES CLINIQUES	42
5.1.	CARACTERISTIQUES D'UN SYNDROME DE DEMENCE PROBABLE DE LA MA	43
5.2.	LES TROUBLES DE LA MEMOIRE.....	44
5.3.	LE JUGEMENT/ LES FONCTIONS EXECUTIVES.....	45
5.4.	SYMPTOMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES	45
5.5.	AUTRES SIGNES/SYMPATOMES.....	46
5.5.1.	LA DYSPRAXIE	46
5.5.2.	DYSFONCTIONNEMENT OLFACTIF	46
5.5.3.	TROUBLES DU SOMMEIL	47
5.5.4.	CRISES CONVULSIVES	47
5.5.5.	SIGNES MOTEURS	47
5.6.	EVOLUTION DE LA MALADIE	47
6.	FACTEURS DE RISQUE.....	48
6.1.	STRESS CHRONIQUE, GENETIQUE ET ROLE DE LA MICROGLIE.....	49
6.2.	FACTEURS DE RISQUES GENETIQUES	52
7.	PREVENTION	52
7.1.	L'ENTRAINEMENT COGNITIF.....	53
7.1.1.	ROLE DE L'EDUCATION	53
7.2.	MODIFICATION DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES	53
7.2.1.	THERAPIE ANTI-HYPERTENSIVE.....	54
7.3.	REGIME ALIMENTAIRE	54
8.	TRAITEMENTS	54
8.1.	MOLECULES ACTUELLES AVEC AMM.....	55
8.1.1.	ARICEPT®, EXELON® ET REMINYL® : IACHE	55
8.1.2.	EBIXA® : BLOQUEUR DU CANAL DES RECEPTEURS NMDA, FAMILLE DES ANTI-GLUTAMATES.....	56
8.2.	NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES	56
8.2.1.	ANTI-AMYLOÏDE.....	56
8.2.1.1.	BLOCAGE DES B- ET Γ-SECRETASES	56

8.2.1.2.	CIBLER LE TRANSPORT DES AMYLOÏDES	57
8.2.1.3.	CIBLER L'AGREGATION AMYLOÏDE.....	57
8.2.1.4.	CIBLER L'ELIMINATION AMYLOÏDE.....	58
8.2.1.5.	THERAPIE DE VACCINATION A BASE D'AMYLOÏDE	58
8.2.2.	CIBLER LA PROTEINE TAU	59
8.2.3.	CIBLER LES CASCADES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRES	59
8.2.4.	MODULATION DU RECEPTEUR DE LA SEROTONINE	60
8.2.5.	CIBLER LE STRESS OXYDATIF.....	60
8.2.6.	MODULER LA NO SYNTHASE (NOS).....	61
8.2.7.	AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES	63
8.2.8.	INHIBITEURS DE HMG-COA REDUCTASE	63
8.2.9.	LES HORMONES : ANDROGENES ET ŒSTROGENES	64
8.2.10.	LES LIGANDS DIRIGES MULTI-CIBLES	64
8.3.	MESURES NON PHARMACOLOGIQUES	65
8.3.1.	AXONA® / SOUVENAIID®	65
8.3.2.	EMBELINE	65
8.3.3.	LE GINKGO BILOBA	67
IV.	CONCLUSIONS GENERALES SUR LA MA.....	67
V.	EVALUATION DE L'ACTE PHARMACEUTIQUE A MONTREAL.....	69
1.	RESUME	69
2.	INTRODUCTION.....	70
3.	METHODES.....	71
4.	ANALYSE	72
4.1.	GENERALITES SUR LES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE	72
4.1.1.	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	73
4.1.1.1.	MOLECULES ACTUELLES.....	73
4.1.1.2.	LE DOSAGE.....	74
4.1.1.3.	LA PRISE CONCOMITANTE D'UN ANTIPSYCHOTIQUE.....	75
4.1.2.	STADE ACTUEL DE LA MALADIE	75
4.1.3.	EFFETS INDESIRABLES	76
5.	LES ISSUES PRIMAIRES	77
5.1.	ÉVALUATION DE LA DOSE SELON LES CRITERES DEFINIS DANS NOTRE ETUDE VS CRITERES MODIFIES	77
6.	LES ISSUES SECONDAIRES	78
6.1.	SUIVI D'EFFICACITE	78

6.2.	PRESENCE D'UN EFFET INDESIRABLE QUI POURRAIT JUSTIFIER L'ARRET DU TRAITEMENT	78
6.3.	PRESENCE D'UN AUTRE CRITERE QUI POURRAIT JUSTIFIER L'ARRET DU TRAITEMENT	78
6.4.	PRISE D'UN OU PLUSIEURS MEDICAMENTS AVEC ACTION ANTICHOLINERGIQUE.....	79
6.5.	LA FONCTION RENALE	79
7.	DISCUSSION	80
7.1.	ISSUE PRIMAIRE (DOSE OPTIMALE).....	80
7.2.	SUIVIS D'EFFICACITE	80
7.3.	EFFETS INDESIRABLES	81
7.4.	CRITERES D'ARRET DU TRAITEMENT.....	82
7.5.	PRISE CONCOMITANTE DE MEDICAMENTS AVEC CHARGE ANTICHOLINERGIQUE.....	83
7.6.	PRISE CONCOMITANTE DE MEDICAMENTS ANTIPSYCHOTIQUES.....	83
VI.	CONCLUSION DE L'EVALUATION PHARMACEUTIQUE A MONTREAL.....	84
	BIBLIOGRAPHIE	86
	ANNEXES.....	92

Index des figures et des tableaux

Figure 1 : Neurobiologie de la MA (1)

Figure 2 : Schéma d'un neurone – rappel anatomique (2)

Figure 3 : Schéma de la protéine tau dans un neurone sain vs neurone malade (3)

Figure 4 : Processus de formation de NFT durant la progression de la MA (1)

Figure 5 : Voie de transformation de APP (4)

Figure 6 : Fonctions de la microglie en réponse au stress ou à la MA (5)

Figure 7 : Voies de signalisation de NO (6)

Figure 8 : Effet de l'embelin sur un état pathologique (7)

Tableau 1 : Biomarqueurs utilisés pour le diagnostic selon les critères IWG et NIA-AA (8)

Tableau 2 : Critères de MA incorporant les biomarqueurs (8)

Tableau 3 : L'échelle d'évaluation clinique de la démence (9)

Tableau 4 : Différents types de diagnostic démentiels

Tableau 5 : Pourcentages des molécules prescrites

Tableau 6 : Dosages des molécules prescrites

Tableau 7 : Les antipsychotiques prescrits

Tableau 8 : Stade de la maladie

Tableau 9 : Evaluation de la dose selon l'INESSS et selon les critères modifiés

Tableau 10 : Les anticholinergiques prescrits

Liste des abréviations

5-HT : Sérotonine ou 5-hydroxytryptamine

A β : Amyloïde bêta

Ach : Acétylcholine

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

APOE : Apolipoprotéine E

APP : Précurseur de la protéine amyloïde

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

CDR : Clinical dementia rating scale

CHSLD : Centres d'hébergement et de soins de longue durée

Cl créat : Clairance de la créatinine estimée

Dig : Digestif

DSM : Diagnostic and statistical manual of mental disorders

EI : Effet indésirable

FDA : Food and drug administration

GI : Gastro- intestinaux

IACHe : Inhibiteur de l'acétylcholinestérase

IDE : Enzyme Dégradant l'Insuline

IH : Insuffisance hépatique

IL : Interleukine

INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IWG : International working group

LCR : Liquide céphalorachidien

LRP : Low-density lipoprotein receptor related protein

MA : Maladie d'Alzheimer

MAAD : Maladie d'Alzheimer et autres démences

mL : Millilitre

MMSE : Mini- mental state examination

MoCA : L'évaluation cognitive de Montréal

NFT : Enchevêtrements neurofibrillaires

NIA-AA : National institute of aging-Alzheimer's association
NMDA : N-méthyl D-aspartate
NO : Monoxyde d'azote
NOS : NO synthase
NR : Non retrouvé
Pb : Problème
PDE : Phosphodiesterase
PKC : Protéine kinase C
PSEN : Présélinine
TCL : Trouble cognitif léger
TEP : Tomographie par émission de positrons
TNC : Troubles neurocognitifs
RAMQ : Régime d'assurance maladie du Québec
RLS : Réseau local de services de santé et de services sociaux
ROS : Reactive oxygen species (espèces réactives dérivées de l'oxygène)
SAM : S-adénosylméthionine
SLD : Soins de longue durée
SMAF : Système de mesure de l'autonomie fonctionnelle
SNC : Système nerveux central
VEGF : Vascular endothelial growth factor

I. Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique du vingt-et-unième siècle, au niveau mondial et plus particulièrement dans les pays développés. En France, 900 000 personnes sont atteintes de la MA et si rien ne change, il y aura 1 200 000 malades en 2020, ce qui concernera 1 français sur 4 de plus de 65 ans. Au Canada, le chiffre est moindre, avec aujourd'hui 564 000 personnes atteintes de la MA ou d'une maladie apparentée. Il est possible que cette prévalence soit sous-estimée par des critères et des tests diagnostiques peu performants faisant l'objet de recherches actuelles.

Les mécanismes physiopathologiques de la MA sont multiples et toujours en cours d'investigation. On peut citer parmi eux les dépôts extracellulaires de protéine amyloïde β ($A\beta$), la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) intracellulaires de la protéine tau hyperphosphorylée, la perte de neurones cholinergiques, la gliose et la perte de neurones. Des études ont également montré que le stress oxydatif, l'excitotoxicité, la neuro-inflammation et les déficits de neurotransmetteurs jouaient également un rôle dans la MA.

Sur le plan thérapeutique, seuls les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) et des bloqueurs du canal du récepteur NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) tels que la mémantine ont été utilisés comme traitement de la MA. Ces derniers ont été récemment déremboursés en France sur l'argument que ces molécules n'étaient pas en mesure de prévenir la maladie ou d'agir sur les causes de la maladie. D'ailleurs ces traitements nécessitent un suivi pharmacothérapeutique qui n'est pas toujours adapté. C'est pourquoi j'exposerai l'étude faite à l'Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci à Montréal sur le suivi pharmacothérapeutique des patients traités par un IACHÉ ou par la mémantine. Cette collecte de données a été créée principalement pour vérifier que la dose des molécules soit adaptée au patient ainsi que pour s'assurer de la présence d'un suivi pharmacothérapeutique. Il en est ressorti que les doses étaient adaptées pour 94% de nos patients sélectionnés, mais qu'un suivi était présent dans seulement 52% des cas. Nous avons donc proposé un protocole de suivi afin d'améliorer celui-ci au sein du service. De nouveaux axes d'étude concernant de nouveaux traitements sont en cours (comme des ligands dirigés « multi-cibles » au lieu de ligands ayant une cible unique).

II. Introduction

La France est durement touchée par la MA : 900 000 personnes en sont atteintes et chaque année 225 000 personnes sont diagnostiquées. Ces chiffres, qui ne cesseront d'augmenter si rien ne change, sont prévus à 1 200 000 personnes atteintes en 2020, ce qui concernera 1 français sur 4 de plus de 65 ans. De plus, ce phénomène entraîne des conséquences économiques, avec 9,9 milliards d'euros consacrés à la prise en charge de la MA.

Dans une première partie, la physiopathologie de la MA sera abordée, avec l'implication de plusieurs facteurs dont le peptide A β , la protéine tau, la neuro-inflammation, le stress oxydatif, les neurotransmetteurs et l'épigénétique. Le mécanisme d'apparition de cette maladie mérite d'être davantage exploré. La partie diagnostic sera également traitée au travers de la clinique, l'imagerie, des biomarqueurs ainsi que des nouveaux critères diagnostiques et des tests utilisés. Les facteurs de risque et la prévention seront également décrits car les données suggèrent qu'il existe un lien entre les facteurs liés au mode de vie et la démence. Le dernier chapitre de cette partie concernera les traitements actuels, récemment déremboursés, et ceux en devenir. En effet, les études et les recherches sont nombreuses et il est urgent de trouver un traitement qui pourrait ralentir, prévenir ou stopper cette maladie. La nouvelle stratégie de conception de médicaments devrait notamment être axée vers les ligands dirigés « multi-cibles » au lieu de ligands ayant une cible unique.

Dans une seconde partie, j'exposerai l'étude faite à l'Hôpital-Notre-Dame-de-la-Merci à Montréal sur le suivi pharmacothérapeutique des patients traités par un IAChE ou par la mémantine. En effet, j'ai pu participer à cette étude au cours de mon stage hospitalier de cinquième année d'études de Pharmacie. Cette collecte de données a été créée principalement pour vérifier que la dose des molécules soit adaptée au patient ainsi que pour vérifier la présence d'un suivi pharmacothérapeutique. Il en est ressorti que les doses étaient adaptées pour 94% de nos patients sélectionnés, mais qu'un suivi était présent dans seulement 52% des cas. Nous avons alors proposé un protocole de suivi afin d'améliorer celui-ci au sein du service.

III. Présentation de la Maladie d'Alzheimer

1. Définition

La MA tient son nom du psychiatre et neurologue allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915) qui, en 1906, associa les symptômes (déclin progressif des fonctions cognitives) à des lésions cérébrales spécifiques (plaques amyloïdes) grâce à l'étude d'une patiente du nom de Augusta Deter. Cette maladie est une maladie neurodégénérative d'évolution lente et progressive. On observe une détérioration progressive des fonctions cognitives comme la mémoire, le langage, l'attention, l'autonomie, des perturbations graduelles de raisonnement et des capacités physiques ainsi qu'une atrophie cérébrale. Elle est la cause principale de démence lourde du sujet âgé(10) et est l'un des grands défis du XXIe siècle dans le domaine des soins de la santé.(11) Il ne s'agit pas d'une conséquence normale du vieillissement.

Parmi les hypothèses de diagnostics neurodégénératifs, la MA est **la cause principale de syndrome démentiel** et en représente au moins deux tiers des cas.

Les autres causes fréquentes de syndrome démentiel sont :

- La démence vasculaire
- La démence à corps de Lewy
- La démence compliquant la maladie de Parkinson
- La dégénérescence lobaire fronto-temporale (12)

Cette maladie est définie par la présence simultanée de plaques amyloïdes et d'un dysfonctionnement de la protéine tau. Pourtant les chercheurs s'éloignent progressivement de cette simple hypothèse de causalité linéaire. (11)

Les marqueurs neuropathologiques de la MA se situent sur les plaques neuritiques (associations de plaques amyloïdes et de neurofibrilles) où on retrouve un **dépôt extracellulaire de peptides A β** aussi appelé plaque sénile, un enchevêtrement neurofibrillaire intracellulaire (composé de la **protéine tau** sous forme d'agrégats) ainsi qu'une accumulation de **protéine tau hyperphosphorylée**. (13)

Les protéines A β et tau sont des biomarqueurs céphalorachidiens de base actuellement établis. Les nouveaux biomarqueurs candidats comprennent entre autres les oligomères A β et les marqueurs synaptiques. (11)

La physiopathologie de la MA sera développée plus en détail ultérieurement.

2. Epidémiologie et conséquences socio-économiques

La MA est la cause principale de démence lourde du sujet âgé et est l'un des grands défis du XXI^e siècle dans le domaine des soins de la santé. Les études d'épidémiologie continuent d'évoluer en utilisant des critères cliniques plus spécifiques et plus sensibles. Les techniques de diagnostic, comme la tomographie par émission de positrons (TEP), qui permettent de visualiser les biomarqueurs, sont très appréciables pour le diagnostic ante-mortem mais se pose le problème du coût de ces technologies qui empêche de faire de l'épidémiologie à plus large échelle.

Au niveau mondial, on estime à 40 millions le nombre de personnes souffrant de démence, pour la plupart âgées de plus de 60 ans. Ce chiffre devrait doubler tous les 20 ans, et ce au moins jusqu'en 2050. Au cours des cinq dernières années, plusieurs études de cohortes basées sur la population européenne ont démontré que l'incidence de la démence selon l'âge a diminué au cours des 20 dernières années, ce qui augmente les attentes en matière d'interventions préventives. (11)

- La MA en France

Selon le site France Alzheimer et maladies apparentées, 900 000 personnes sont atteintes de la MA en France et si l'on prend en compte les proches aidants, 3 millions de personnes sont alors concernées par cette maladie. Les personnes malades de moins de 65 ans représentent 3,1% soit 32 000 personnes. Chaque année 225 000 personnes sont diagnostiquées positives pour la MA. Le **sex féminin** est majoritairement touché à 60%.

Il faut savoir que seul 1 patient sur 2 est diagnostiqué et seulement 1 patient sur 3 l'est dans la phase précoce de la maladie. La MA représente environ 70% des cas de syndromes démentiels et il s'agit de la **4^{ème} cause de mortalité**.

Il y a donc de nombreuses conséquences économiques. En effet, **9,9 milliards d'euros** sont consacrés à la prise en charge médicale et médico-sociale de la MA (avec un coût annuel moyen par patient de 22 099 euros). La majorité des malades, soit 60%, restent à leur domicile contre 40% placés en institution. Le suivi médical concerne 550 000 personnes dont 350 000 bénéficient d'une prise en charge de type « affection longue durée ». Ces chiffres, qui ne cesseront d'augmenter si rien ne change, sont prévus à **1 200 000 malades en 2020**, ce qui concernera 1 français sur 4 de plus de 65 ans. Tous ces chiffres donnés par France Alzheimer concernent uniquement la France. (14),(16)

Nombre et taux de prévalence de personnes des sujets atteints de MA ou d'autres démences en France (MAAD)

Le nombre de personnes souffrant de MA et autres démences peut être estimé à 1 200 000 en 2014 en France et elles ne sont pas toutes prises en charge par le système de soin. Environ 770 000 personnes âgées d'au moins 40 ans souffrant de MA ou d'autres démences ont été prises en charge par le système de soins en 2014 en France. La fréquence des MA et autres démences **augmente fortement avec l'âge** et varie de 2 ‰ chez les 40-64 ans à 60 ‰ chez les 65 ans et plus ; elles sont très rares avant l'âge de 40 ans.

Mortalité des sujets atteints de MA ou d'autres types de démence

En 2006, on comptait en France près de 46 000 certificats de décès avec mention de MAAD. Parmi les personnes décédées avec une MAAD, 70 % étaient des femmes et l'âge moyen au décès était de **85,9 ans**. Les décès avec mention de MAAD représentaient 10,3 % des décès à 60 ans et plus (7 % chez les hommes et 13,5 % chez les femmes). L'analyse de l'évolution des taux de mortalité associée aux MAAD montrait une augmentation de 11 % entre 2000 et 2006. Cette augmentation doit être interprétée avec prudence : elle peut être, tout au moins en partie, expliquée par une **meilleure prise en compte des démences**, tant au niveau de leur diagnostic que de leur déclaration sur les certificats de décès. (15),(17)

Aujourd'hui, la MA est la plus fréquente des maladies neurodégénératives.

3. Physiopathologie

La MA a une physiopathologie **complexe et multi causale**. En effet, les hypothèses amyloïdes originales qui proposaient une causalité linéaire sont maintenant écartées par les études plus récentes.

Pathologiquement, la MA a été caractérisée par la **perte de neurones cholinergiques**, le **dépôt extracellulaire de protéine A β** dû à un traitement anormal de la protéine précurseur amyloïde (APP), la **formation de NFT intracellulaires** à partir de la protéine tau hyperphosphorylée, **la gliose et la perte de neurones**.

En outre, les dépôts extracellulaires d'A β et la formation intracellulaire d'enchevêtrements tau ont été bien documentés pour jouer un rôle majeur dans le **stress oxydatif**, **l'excitotoxicité** (processus pathologique d'altération et de destruction neuronale), la **neuro-inflammation et les déficits de neurotransmetteurs** comme le montre la figure 1. (1)

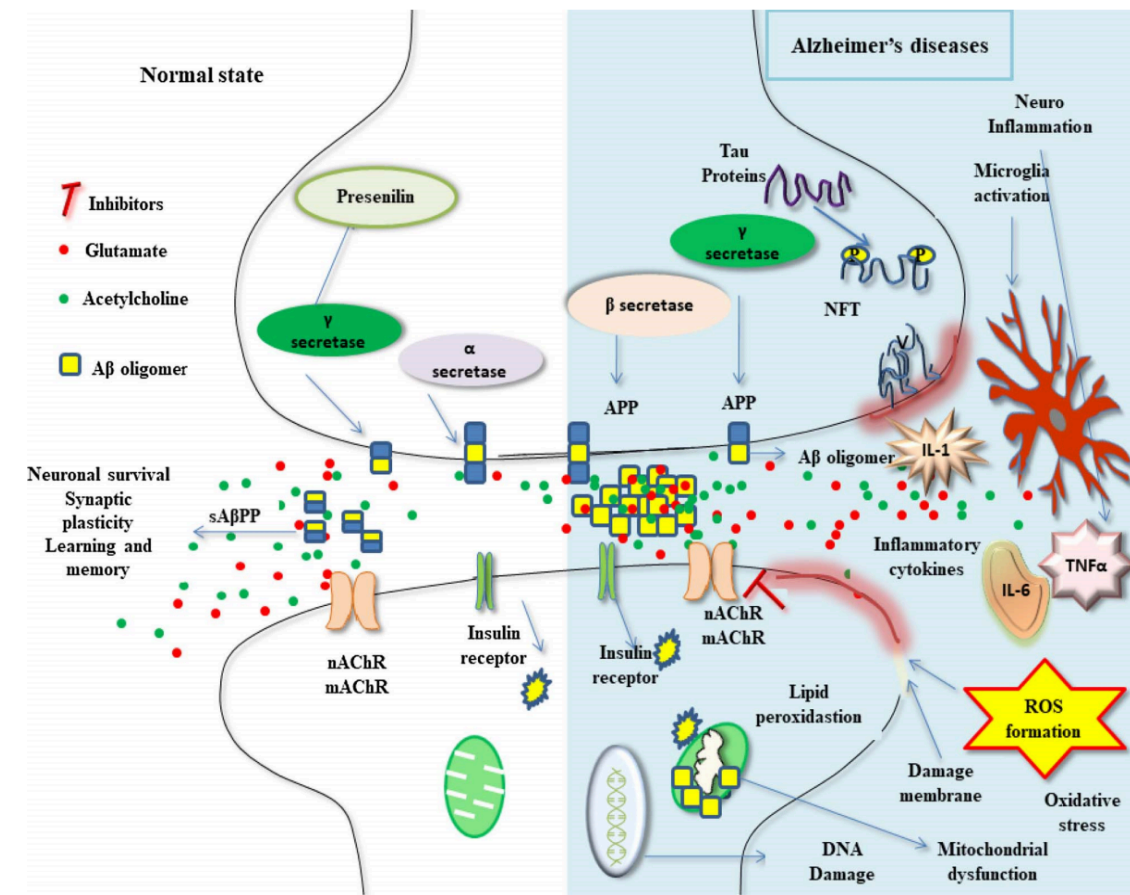


Figure 1 : Neurobiologie de la MA. sAβPP: Soluble amyloid β precursor protein; IL: Interleukin; TNFα: Tumor necrosis factor α; nAChR: Nicotinic acetylcholine receptor; mAChR: Muscarinic acetylcholine receptor; DNA: deoxyribonucleic acid. (1)

Les neuropathologistes ont, depuis l'époque du Docteur Alzheimer, identifié dans les cerveaux autopsiés des personnes atteints de la MA :

- Des plaques amyloïdes, ou plaques séniles, qui sont des **dépôts extracellulaires de la protéine Aβ**, protéine dérivée de la protéine APP dans le parenchyme cérébral et dans les vaisseaux sanguins cérébraux. Celle-ci va s'agglutiner progressivement pour former des plaques.
- Et des NFT (on parle aussi de dégénérescence neurofibrillaire), qui sont composés principalement de filaments hélicoïdaux appariés avec des **protéines tau hyperphosphorylées**. Cette accumulation se fait cette fois à l'intérieur des neurones.

(4)

Les plaques A β agissent comme une neurotoxine en intervenant dans la communication entre neurones au niveau des synapses. D'autre part, les enchevêtrements de tau empêchent le passage de molécules et de nutriments essentiels à l'intérieur des neurones, ce qui provoque un dysfonctionnement du transport axonal et une perte neuronale.

En dehors de cela, une altération de la mémoire est associée à un **dysfonctionnement du système cholinergique**, résultant d'une perte de neurones cholinergiques dans le prosencéphale basal et l'hippocampe, ce qui diminue les capacités cognitives. (7)

La figure 2 est un schéma pour reprendre les bases de l'anatomie du neurone.

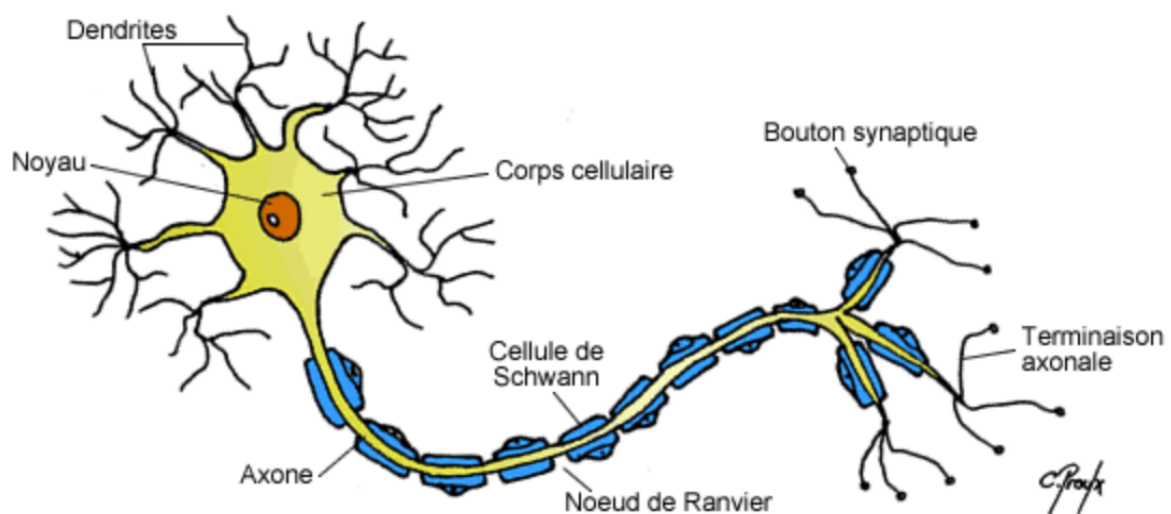


Figure 2 : Schéma d'un neurone – rappel anatomique (2)

D'autres modifications seront observables lors d'une MA, telles que :

- Une angiopathie amyloïde cérébrale : il s'agit principalement de dépôts de peptide A β dans la paroi des vaisseaux et des lésions de la paroi vasculaire. Cette angiopathie touche les vaisseaux cérébraux de petit calibre.
- Les corps de Lewy : ils sont retrouvés dans les grades intermédiaire à élevé de la MA et sont dus à une accumulation d' α -synucléine anormale.
- Des atteintes vasculaires cérébrales dues à l'hypovascularisation ou bien l'hypoxémie.
- Une sclérose de l'hippocampe mais qui est non spécifique de la MA car elle peut aussi être observée dans les épilepsies chroniques ou dans toute autre pathologie où l'hippocampe est touché. (18)

3.1. La protéine tau

La protéine tau est une protéine de microtubule soluble présente dans les cellules neuronales qui joue un rôle dominant dans la **croissance axonale et le développement neuronal en stabilisant l'assemblage micro-tubulaire**.

3.1.1. La protéine tau et le système de transport du neurone

Le système de transport d'un neurone est organisé en microtubules qui sont maintenus par la protéine tau. Ce système permet aux nutriments, aux organites cellulaires et autres matériaux de se déplacer dans le neurone via l'axone. Chez les malades, comme le montre la figure 3, on observe une dégénérescence neurofibrillaire (**les protéines tau se désagrègent en filaments en formant des enchevêtrements**) qui ne permet plus aux éléments de circuler correctement, ce qui est pourtant essentiel à la survie des neurones. Cette défaillance du système de transport va entraîner une **dégénérescence** des terminaisons nerveuses ainsi qu'un amoindrissement de la **communication** inter-neuronale. (19)

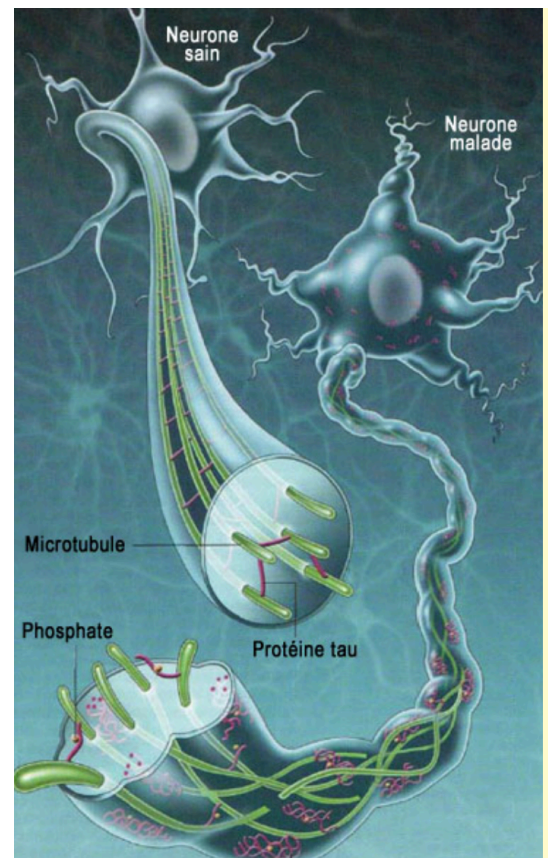


Figure 3 : Schéma de la protéine tau dans un neurone sain vs un neurone malade (3)

3.1.2. La protéine tau et l'équilibre des phosphatases

Dans des conditions normales, il existe un équilibre entre la phosphatase associée aux microtubules et les kinases qui régulent les états de phosphorylation et de déphosphorylation de la protéine tau.

Dans des conditions pathologiques, comme le montre la figure 4, une régulation à la hausse des kinases et une régulation à la baisse de la phosphatase entraînent une **hyperphosphorylation** de la protéine tau qui génère des **filaments insolubles** en double hélice et des amas enchevêtrés, conduisant alors à une **dégénérescence neuronale**. Des **NFT** se forment à l'intérieur du corps cellulaire neuronal pendant la progression de la MA et sont des complexes protéiques relativement insolubles qui **survivent même après la mort des cellules** neuronales affectées, où ils peuvent être libérés de manière **extracellulaire**. Après cette libération, ces NFT extracellulaires seraient phagocytés par les astrocytes et les cellules de la microglie. (1)

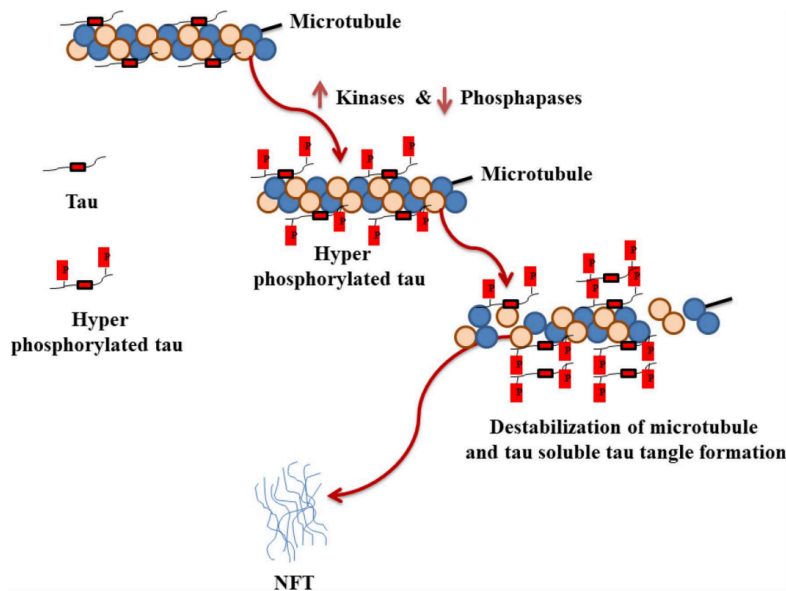


Figure 4: Processus de formation de NFT durant la progression de la MA (4)

3.1 Le peptide A β

Le mécanisme d'apparition de la MA reste encore méconnu, mais pour toutes les formes de la MA, il existe un **problème d'accumulation du peptide A β** via une surproduction ou un défaut d'élimination. Le peptide A β est considéré comme déclencheur du processus pathologique, au moins dans les cas familiaux. Ce peptide A β va se rassembler en oligomères solubles puis se souder pour former des fibrilles sous forme de feuillets β insolubles qui vont se déposer dans les plaques séniles diffuses.

En outre, les dépôts de peptides amyloïdes peuvent également interagir avec la membrane neuronale, entraînant la formation de pores et un afflux excessif d'ions qui conduisent à une **perte neuronale et à la progression de la MA.** (20),(1)

3.1.1. Clivage du peptide A β

La protéine APP est une protéine membranaire qui est le précurseur du peptide A β et qui est synthétisée dans le réticulum endoplasmique. Dans le complexe de Golgi, **les sécrétases α , β et γ clivent l'APP** par l'une des deux voies métaboliques distinctes (figure 5) :

- Le premier clivage majeur serait dû à l' **α -sécrétase**, entraînant la formation d'un ectodomaine soluble de l'APP (sAPP α), qui pourrait avoir des effets **neuroprotecteurs**.
- Le clivage protéolytique dépendant des β - et γ -sécrétases provoque un déséquilibre entre la production et la clairance du peptide A β et entraîne la formation de fragments de peptides A β qui jouent un rôle important dans la plaque amyloïde caractéristique de la pathologie de la MA. Les fragments les plus formés sont A β 1-40 et A β 1-42. (20),(1)

3.1.2. Oligomères A β

Bien que l'une des caractéristiques de la MA soit l'agrégation du peptide A β en plaque, des études se sont intéressées aux oligomères solubles d'A β et suggèrent que ces oligomères sont les principaux agents détruisant les fonctions cérébrales, les considérant ainsi comme **responsables de la dégénérescence neuronale et vasculaire** dans les cerveaux des patients atteints de la MA.(21) De plus, les oligomères A β détruisent l'oligodendrogliose qui est le tissu nerveux de soutien qui contient des oligodendrocytes (ce sont des cellules gliales qui assurent la formation de la myéline du système nerveux central (SNC)).

Comme vu ci-dessus, il existe plusieurs sous types d'oligomères.

A β 1-40 est soluble, moins neurotoxique et se trouve principalement dans le cerveau sain, tandis que **A β 1-42 est hautement neurotoxique**, a une plus grande propension à

l'agrégation et se retrouve principalement dans le cerveau des patients atteints de la MA. (20),(1)

Isolé du cerveau, du plasma ou du liquide céphalorachidien (LCR), A β 1-42 peut être **corrélé à la sévérité** de la neurodégénérescence.(21) Les oligomères A β 42 formés vont induire des **dommages oxydatifs, des effets toxiques sur les synapses et sur les mitochondries et vont favoriser l'hyperphosphorylation de la protéine tau**. De plus, ces oligomères A β 42 possèdent une capacité accrue à **endommager les membranes riches en cholestérol**, telles que celles trouvées dans les oligodendrocytes et la myéline. (4)

Les plaques A β 42 qui apparaissent au stade tardif vont attirer les microglies et provoquer l'activation de cellules gliales (dont les astrocytes). L'activation de ces cellules gliales est induite par différents facteurs dont le peptide A β et les cytokines et entraîne la production et la libération de **cytokines pro-inflammatoires, dont de nombreuses interleukines, de NO** (monoxyde d'azote) et d'autres molécules potentiellement toxiques. L'inflammation chronique retrouvée dans la MA va provoquer une propagation des dommages, de l'inflammation et de l'activation gliale. En effet, la sécrétion des molécules pro-inflammatoires induite par l'activation des cellules gliales va recruter et activer d'autres cellules gliales qui vont sécréter à leur tour des molécules neuro-inflammatoires, entraînant un cercle vicieux. Même si la relation entre l'activation des cellules gliales et la MA est toujours en cours d'étude, les preuves que la neuro-inflammation participe au processus de la maladie sont de plus en plus présentes. (21),(22)

Récemment, il a été montré que le peptide **A β 1-43**, un autre produit de clivage, pourrait contribuer à la formation d'A β . A β 1-43 est hautement **amyloïdogène, neurotoxique et se dépose plus tôt** que les deux autres produits de clivage vus ci-dessus.

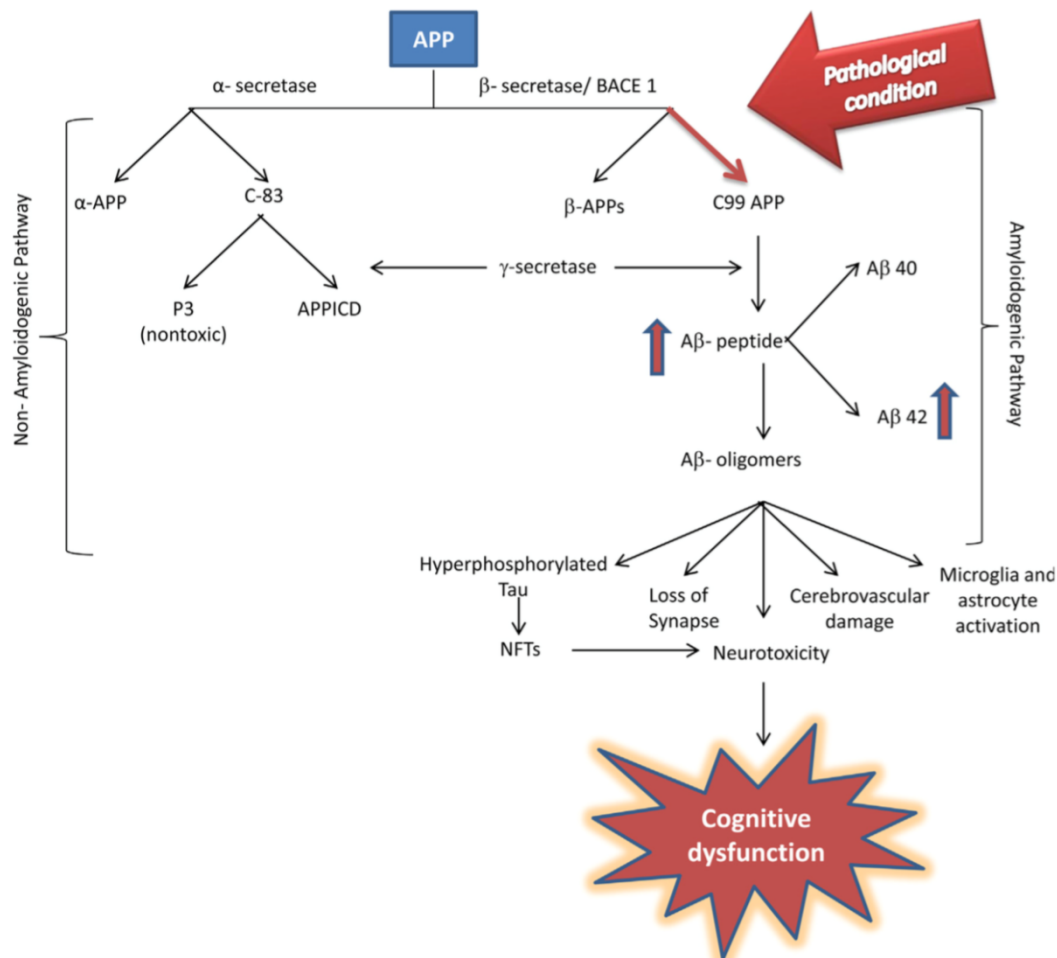


Figure 5 : Voie de transformation d'APP (4)

3.1.3. L'élimination des oligomères Aβ

L'élimination des oligomères Aβ du cerveau se produit par plusieurs voies comprenant la dégradation protéolytique par les protéases de type néprilysine (une métallo-endopeptidase) et l'enzyme dégradant l'insuline (IDE), la phagocytose par les astrocytes et les microglies, l'écoulement passif dans le LCR et la séquestration dans le compartiment vasculaire par la forme soluble de LRP-1 (Low-density Lipoprotein Receptor related Protein-1).

L'effet du NO sur la dégradation induite par l'enzyme IDE a été étudié et il a été démontré que des **niveaux accrus de NO**, qui ont été observés dans la MA, peuvent diminuer la fonction enzymatique d'IDE, entraînant potentiellement une **augmentation du dépôt d'oligomères dans le cerveau et le développement de la MA**.

Récemment, il a été montré qu'il y a une sorte de transmission de la diffusion des oligomères A β 42 et des oligomères tau hyperphosphorylés via une exocytose (sortie de matériel par invagination vers l'extérieur de la membrane cellulaire) et la formation d'exosomes (vésicules sécrétées à partir de la membrane plasmique) à partir des cellules étroitement associées (astrocytes et oligodendrocytes), qui deviennent alors à leur tour des cellules productrices d'A β et d'oligomères de tau. **Lorsque la production de A β 42 dépasse la limite de sécurité, les oligomères A β 42 toxiques commencent à se répandre** hors des neurones et sur leurs astrocytes enveloppants. (4)

3.1.4. Astrocytes, glutamate et lésion oxydative

Les astrocytes sont des cellules gliales qui ont la capacité de moduler la libération des neurotransmetteurs dans les synapses qu'ils enveloppent grâce au calcium qu'ils libèrent. Grâce à leurs récepteurs, ils détectent la présence de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, ce qui provoque une augmentation de calcium dans l'astrocyte et induit une libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate.

En raison de la communication entre les neurones, les oligomères A β 42 libérés par le neurone peuvent se lier directement aux récepteurs des astrocytes environnants. Cette liaison aux récepteurs de l'astrocyte va induire **l'exocytose de glutamate** par les astrocytes. Le glutamate libéré **active les récepteurs NMDA** extrasynaptiques des neurones proches des astrocytes. Ces signaux déclenchent des **pics progressifs de calcium** qui induisent une cascade d'événements, incluant des **mitochondries dysfonctionnelles** qui génèrent des ROS (espèces réactives dérivées de l'oxygène) ce qui provoque une **lésion oxydative**, et entraîne l'activation de la caspase-3, **l'hyperphosphorylation de tau, une production excessive de NO**, de ROS et de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), détruisant ainsi les épines dendritiques et les synapses neuronales et **coupant les communications** au sein des neurones, avec les astrocytes, et même au-delà. (4)

3.2. Mitochondrie et stress oxydatif

La suraccumulation des sous-produits de la **chaîne de transport des électrons dans les mitochondries**, tels que les radicaux peroxyde d'hydrogène, les radicaux hydroxyles et les radicaux superoxydes, provoque un **stress oxydatif** et peut entraîner des **lésions cellulaires oxydatives, entraînant la mort cellulaire**. Des preuves croissantes suggèrent que les **plaques Aβ interfèrent directement avec la chaîne de transport** des électrons en produisant des radicaux libres, ce qui augmente le stress oxydatif. Très réactifs, certains de ces radicaux superoxydes réagissent également avec le NO, entraînant la formation de radicaux peroxynitrites, une autre espèce oxydante hautement réactive. De plus, les radicaux libres produits pendant la MA pourraient conduire à **l'oxydation et à la rupture des brins d'ADN**, à la réticulation des protéines liées à l'ADN et même à des modifications de paires de bases d'ADN.

Par ailleurs, le stress oxydatif pourrait provoquer l'oxydation et la glycation de certaines protéines et de certains lipides et pourrait conduire à la formation de produits finaux de glycation avancés qui **intensifient le stress oxydatif et la neuro-inflammation**. (1)

3.3. L'inflammation

Au cours de la progression de la MA, des **plaques amyloïdes et des NFT activent les cellules de la microglie et des astrocytes**. L'activation de la microglie augmente l'expression des **cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires** (telles que l'IL-1β, l'IL-6, IL-8 et le TNF-α pour Tumor Necrosis Factor-α). De plus, les astrocytes activés se lient aux peptides Aβ et sécrètent plusieurs médiateurs pro-inflammatoires tels que les interleukines, les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes qui **augmentent encore plus la réponse neuro-inflammatoire**. Par ailleurs, le peptide Aβ stimule également l'activité du NO, entraînant par conséquent **une inflammation et des lésions neuronales**. (1)

Les études menées(21) montrent que la peptide Aβ sous forme d'oligomère (Aβ1-42) est un agent inflammatoire plus puissant que sa forme fibrillaire. Il a été montré que les lésions cellulaires (comme en présence du peptide Aβ vue ci-dessus) vont engendrer la sécrétion

d'IL-1 β par l'activation des cellules gliales. Par exemple, l'augmentation de l'enzyme iNOS entraîne la production de NO qui va provoquer des lésions neuronales et augmenter la production d'IL-1 β . On observe ainsi un phénomène d'auto-amplification. Cette augmentation d'IL-1 β augmente la synthèse d'APP, qui augmente celle d'A β , qui à son tour favorise l'activation des cellules gliales et on retrouve cette cascade d'amplification. **Le peptide A β et l'IL-1 β agissent en synergie pour augmenter la production de NO par les astrocytes.**

Chez les patients atteints de MA, on a un taux de **TNF- α élevé** dans le LCR, le sérum et le cortex cérébral. En effet, le peptide A β favorise l'expression de TNF- α dans la microglie et les astrocytes. Bien que cette cytokine soit non toxique, elle agit en synergie avec le peptide A β et l'IL-1 β pour **augmenter la production de NO.**

En conclusion à cette partie, la neuro-inflammation chronique participe à la pathogenèse de la MA, mais le concept d'inflammation dans la MA **nécessite des études complémentaires** pour affiner complètement la compréhension des cascades inflammatoires mises en jeu. (1), (21)

3.4. L'épigénétique

Des recherches récentes ont montré que les **modifications épigénétiques**, qui régulent l'expression génique au niveau transcriptionnel, jouent un **rôle dans la physiopathologie de la MA**. En effet, certaines caractéristiques de la maladie concordent avec cette hypothèse, comme la composante héréditaire ou la sensibilité des genres.(23) Les plus étudiées de ces modifications sont la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones.

3.4.1. La méthylation de l'ADN

Une étude (24) a montré une **perturbation de la méthylation de l'ADN** dans le cerveau des patients atteints de la MA. Deux dérivés de la base nucléique cytosine, la 5-méthylcytosine et la 5-hydroxyméthylcytosine, ont plus particulièrement été étudiées, et cette étude montre une augmentation de ces deux bases dans certaines parties du cerveau des patients malades (au niveau du gyrus frontal moyen et dans le lobe temporal médian).

Ces bases ont une corrélation positive entre elles sans que l'âge, le sexe ou le temps qu'ont passé les tissus du cerveau en post mortem n'aient d'incidence sur elles. Elles seraient également **corrélées aux principaux marqueurs de la MA, le peptide A β et la protéine tau, ainsi qu'à la sévérité** de la maladie. (24)

La méthylation de l'ADN fait intervenir les ADN-méthyltransférases (DNMT), des enzymes qui existent au nombre de 4 chez l'Homme. DNMT1 est une enzyme qui assure la propagation des profils de méthylation à chaque cycle de réplication. **L'expression de DNMT1 diminue** chez les patients atteints de MA, ce qui est associé à un niveau **réduit de méthylation de l'ADN** dans le cortex. Des études ont montré que des **mutations** dans le gène DNMT1 provoquent une méthylation de l'ADN aberrante et entraînent une **démence, une perte auditive et une neurodégénérescence** chez l'homme.

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (**BDNF**) est un marqueur de plasticité synaptique (c'est le fait que les synapses modulent la transmission d'information en fonction des sollicitations) et joue un rôle dans la mémoire à long terme. Une diminution de l'expression du BDNF due à une **hyperméthylation de l'ADN** est observée dans les cerveaux des patients atteints de la MA.

Le folate, la vitamine B12 et son produit final, la S-adénosylméthionine (SAM), sont des molécules importantes dans le métabolisme du carbone, et la SAM est le principal donneur de méthyle pour la méthylation de l'ADN. Des études ont montré que **le taux de folate, de vitamine B12 et de SAM diminuaient chez les patients atteints de MA**, ce qui entrainerait **une modification de la méthylation de l'ADN**.(1) Pour finir sur la méthylation, certaines études ont montré une **hypométhylation** au niveau des régions promotrices de la protéine APP dans le cerveau des sujets atteints de la MA. (23)

Des études supplémentaires sont nécessaires pour voir si ces différents marqueurs pourraient être utiles au diagnostic précoce de la maladie ou pourraient être utilisés pour créer un traitement qui corrigerait ces troubles de méthylation.

3.4.2. Modification des histones

L'acétylation au niveau de la queue N-terminale de l'histone est catalysée par les histones acétyl-transférases (HAT) et entraîne un état relaxé de la chromatine, facilement accessible pour la liaison des facteurs de transcription ; l'histone désacétylase (HDAC) élimine un groupe acétyle de la queue N-terminale des histones, ce qui entraîne un état condensé de la chromatine.

Les sirtuines (SIRT) sont des HDAC de classe III : on en compte sept et elles jouent un rôle **neuroprotecteur** car elles désacétylent la protéine tau et inhibent son agrégation. **SIRT1** régule l'expression de l' α -sécrétase, qui clive l'APP, et inhibe l'accumulation du peptide A β . Cependant, **l'expression de SIRT1 est diminuée dans le cortex chez les patients atteints de MA, et cette diminution est associée à l'accumulation du peptide A β et à un déclin de la mémoire.**(1) De plus, dans les tissus cérébraux post-mortem des patients atteints de la MA, on retrouve une hyperphosphorylation des histones. Ainsi, la modification des histones semble jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie et pourrait être une cible pour les traitements à venir. (25)

En conclusion, l'épigénétique pourrait être la cible de nouveaux traitements au vu de sa contribution dans la physiopathologie de la maladie. Il n'est cependant pas facile de conclure que les modifications épigénétiques observées représentent une cause ou une conséquence de la maladie. En effet, la plupart des études épigénétiques sont menées sur des patients qui sont à un stade déjà bien avancé de la maladie. Des recherches supplémentaires doivent donc être menées pour clarifier le rôle de l'épigénétique dans la physiopathologie de la maladie. (23)

3.5. Les neurotransmetteurs dans la MA

Une hyper ou hypo-fonction de nombreux neurotransmetteurs dans le SNC a été corrélée à des troubles neurologiques. Dans la MA, il existe des altérations des neurotransmissions cholinergique, sérotoninergique, noradrénergique, glutamatergique et dopaminergique.

3.5.1. Signalisation cholinergique

Le système cholinergique est supposé être **le plus affecté** et ses altérations sont corrélées à la gravité de la MA. La dégénérescence des neurones cholinergiques joue un rôle prédominant dans la progression de la MA. Les neurones cholinergiques synthétisent l'acétylcholine (ACh), qui joue un rôle majeur dans **l'apprentissage, le contrôle des fonctions motrices, et la mémoire**. La MA a été caractérisée par la perte de neurones cholinergiques dans les régions corticale et hippocampique.

Un ensemble croissant de preuves montre l'importance des récepteurs muscariniques et nicotiques dans la MA. Le récepteur **muscarinique** de sous-type M1 (il existe cinq sous-types différents du récepteur muscarinique) joue un rôle essentiel dans divers troubles neurologiques. De plus, les souris dont le gène des récepteurs M2 a été invalidé présentent un comportement **cognitif altéré**, démontrant le rôle potentiel de ces récepteurs dans la MA. Une étude a également montré que les souris dont le gène des récepteurs M3 a été invalidé présentaient une réponse réduite à l'apprentissage de la peur conditionnée et à la **mémoire**. L'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques comme la scopolamine, entraîne des capacités d'apprentissage altérées.

Avec la progression de la MA, on observe une diminution de l'expression des **récepteurs nicotiques** et une baisse du nombre de liaison avec l'ACh. Il a également été démontré que le peptide A β interagit avec les récepteurs nicotiques et contribue à la pathologie de la MA.

Il existe une corrélation établie entre l'importance de la perte cholinergique, l'étendue des marqueurs spécifiques (plaques amyloïdes et NFT) et la sévérité clinique de la maladie. Etant donné l'impact de la diminution des concentrations en ACh au niveau cérébral sur les troubles cognitifs (mémoire) et psycho-comportementaux (troubles de l'humeur et apathie), on peut comprendre que ce neurotransmetteur a été ciblé dans la recherche d'un traitement symptomatique, en développant des molécules qui modulent l'acétylcholinestérase ou AChE. (1),(26)

3.5.2. Signalisation sérotoninergique

La sérotonine (5-HT) joue également un rôle clé dans la régulation du **comportement cognitif, des processus sensoriels et émotionnels, des réponses autonomes et de l'activité motrice** dans le SNC. Dans la MA, on observe une **dégénérescence des neurones sérotoninergiques** et donc une baisse significative de la concentration en 5-HT dans le cerveau des malades.

Les récepteurs 5-HT₆, impliqués dans **l'apprentissage et la mémoire**, régulent la fonction de neurotransmetteurs tels que le glutamate et l'acétylcholine et jouent un rôle dans la MA. En agissant sur les récepteurs 5-HT₃ présents dans l'hippocampe, la sérotonine diminuerait le tonus cholinergique, ce qui contribuerait à faire progresser la maladie. Ainsi, **l'antagonisme des récepteurs 5-HT₃** pourrait être une nouvelle piste thérapeutique intéressante. (1)

3.5.3. Signalisation glutamatergique

Le glutamate, un neurotransmetteur excitateur majeur dans le SNC, joue dans des conditions physiologiques un rôle central dans diverses fonctions neuronales, notamment la **transmission synaptique, la croissance et la différenciation neuronale, la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire**.

Des preuves croissantes suggèrent que la **suractivation** excessive des récepteurs NMDA induite par le glutamate entraîne un dysfonctionnement de la transmission neuronale entraînant **une perte neuronale** par influx intracellulaire excessif de calcium. Il s'agit de **l'excitotoxicité**, dont le mécanisme est impliqué dans plusieurs processus pathologiques tels que l'ischémie et les maladies neurodégénératives. (1)

Ces récepteurs peuvent être bloqués par un médicament, la mémantine, une molécule bloquant le canal du récepteur NMDA.

3.5.4. Signalisation dopaminergique

La dégénérescence des neurones dopaminergiques pourrait également jouer un rôle dans la MA, en particulier ceux de la voie nigro-striée. En effet, ces neurones jouent un rôle dans l'apprentissage, dans la mémoire ainsi que dans la motivation. Les récepteurs de sous-type D2 (il en existe cinq) des régions temporales et hippocampiques, impliqués dans la **consolidation de la mémoire**, ont une expression diminuée au fur et à mesure de la progression de la maladie. (1)

3.5.5. Signalisation adrénérgique

Les deux sous-types de récepteurs adrénérgiques α et β sont liés aux fonctions cognitives. Dans la MA, on observe une perte des neurones noradrénérgiques dans le locus coeruleus (qui constituent une source de noradrénaline). Les études montrent que cette perte est en lien avec l'augmentation des plaques amyloïdes, des NFT, et de la progression de la démence. (1)

Ainsi, l'ensemble de ces données montre que la physiopathologie de la MA est **complexe et multi causale** : d'ailleurs la recherche s'éloigne dorénavant de la simple hypothèse de la causalité linéaire proposée dans les hypothèses amyloïdes originales qui prévalent depuis ces deux dernières décennies. (11)

4. Diagnostic

Le premier ensemble de critères proposés pour le diagnostic de la MA a été lancé en 1984 et ne portait que sur les symptômes cliniques. Depuis l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), du TEP et de la découverte de biomarqueurs dans le LCR, de **nouveaux critères de diagnostic** ont été proposés (ces nouveaux critères seront abordés plus tard). La prise en charge, l'information donnée au patient et à la famille, le pronostic et le traitement vont dépendre du diagnostic étiologique de la démence. Ce dernier est établi par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre).

Le rôle des analyses de laboratoire et d'imagerie consiste principalement à exclure d'autres diagnostics. Les tests neuropsychologiques peuvent fournir des informations de confirmation et faciliter la prise en charge du patient. Les biomarqueurs peuvent appuyer un diagnostic de MA et ils sont plus utiles chez les patients avec des présentations cliniques atypiques ou une maladie à début précoce. Les cliniciens devraient également tenir compte des facteurs potentiels de syndrome de démence, tels que les effets indésirables des médicaments, la dépression et les troubles et carences métaboliques. (11)

4.1. Evaluation

4.1.1. Tests

Concernant l'évaluation fonctionnelle, le retentissement sur la vie quotidienne du patient peut être apprécié à l'aide **de l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne** qui comporte les quatre items les plus sensibles (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise de médicaments, gestion des finances). La nécessité d'une aide, du fait des troubles cognitifs, à au moins un de ces items constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient.

De nombreux cliniciens utilisent des **échelles d'état mental normalisées** pour documenter la présence et la progression de la démence. Pour effectuer une évaluation cognitive globale standardisée, le Mini-Mental State Examination (**MMSE**), version GRECO (annexe 1), ne préjuge d'aucune étiologie. L'âge, le niveau socioculturel, l'activité professionnelle et sociale, l'état affectif (anxiété et dépression) et le niveau de vigilance du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation de son résultat. Le MMSE est composé d'une série de questions regroupées en 7 subtests et conçues de telle façon que les sujets normaux puissent aisément répondre à chaque question. Les questions portent sur : l'orientation dans le temps (5 points), l'orientation dans l'espace (5 points), le rappel immédiat de trois mots (3 points), l'attention (5 points), le rappel différé des trois mots (3 points), le langage (8 points) et les praxies constructives (1 point). Le score maximum est donc de 30 points.

En général, un résultat se situant :

- entre 26 et 30 est considéré comme normal

- entre 20 et 25 indique la présence d'une atteinte cognitive légère
- entre 10 et 18 indique la présence d'une atteinte cognitive modérée
- inférieur à 10 indique la présence d'une atteinte cognitive sévère (27)

Ce test est un bon instrument pour faire un **diagnostic rapide, établir la sévérité de la démence et établir un suivi des déficits cognitifs.**

Cependant, l'évaluation cognitive de Montréal (**MoCA**) (annexe 2) offre une meilleure sensibilité aux dysfonctionnements exécutifs et langagiers par rapport à d'autres tests brefs tel que le MMSE. Cette échelle a été conçue pour le repérage des troubles neurocognitifs (TNC) légers chez des patients ayant un risque de développer une MA. Un score de 25 et moins au MoCA est considéré comme anormal. Les seuils doivent là aussi être ajustés en fonction des normes appropriées, y compris en fonction de l'éducation (on va rajouter un point si la scolarité du patient est d'au moins 12 ans). Le MoCA est librement accessible en ligne et en plusieurs langues.

Il existe d'autres tests pour une évaluation cognitive tels que :

- Des tests de mémoire : par exemple l'épreuve de rappel des 5 mots,
- Des tests de repérage : par exemple le test de l'horloge.

4.1.2. L'imagerie

L'imagerie cérébrale, de préférence par **IRM**, est indiquée dans l'évaluation des patients chez lesquels on soupçonne une MA. Les résultats de l'IRM structurelle dans la MA incluent l'atrophie à la fois généralisée et focale, ainsi que les lésions de la substance blanche. En général, ces résultats sont non spécifiques. La découverte focale la plus caractéristique dans la MA est la **réduction du volume de l'hippocampe ou l'atrophie du lobe temporal médial**. Étant donné que les volumes d'hippocampe diminuent au cours du vieillissement normal, des critères spécifiques à l'âge sont nécessaires. La découverte d'une atrophie de l'hippocampe apporte un soutien supplémentaire au diagnostic de la MA chez un patient présentant un tableau clinique typique, mais elle n'est pas suffisamment spécifique pour contribuer seule de manière significative à l'exactitude du diagnostic au

cours de l'évaluation clinique. Certaines études ont suggéré que les caractéristiques de l'IRM peuvent prédire le taux de déclin de la MA et pourraient à l'avenir guider les décisions de traitement.

La MA est définie par la présence du peptide A β en extracellulaire et par la protéine tau en intracellulaire. Jusqu'à maintenant ces dépôts n'étaient détectés qu'à l'autopsie. **Des traceurs amyloïdes** (F18-florbétapir, F18-flutémétamol, F18-florbétabène) ont été développés pour aider au diagnostic de la MA *in vivo* à l'aide de la TEP, faciliter le pronostic, accélérer le développement des médicaments anti-amyloïdes, et permettent de différencier la MA des autres causes de démence. Aux États-Unis et ailleurs, ces traceurs ont été approuvés comme des évaluations qualitatives de la densité de la plaque A β . La Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis spécifie qu'un scanner TEP amyloïde négatif diminue la probabilité qu'un patient atteint de démence ait la MA. Chez un patient atteint de démence symptomatique, une analyse positive indique que la personne présente une pathologie de la MA, mais il est important de garder à l'esprit qu'une telle découverte n'exclut pas une pathologie coexistante.

Une vaste étude de l'utilisation de l'imagerie TEP amyloïde dans la prise de décision clinique est en cours et devrait fournir des preuves supplémentaires de sa valeur dans une population plus large que celle qui a été précédemment étudiée.(28),(29) De plus, des chercheurs utilisent dorénavant le scanner TEP avec le traceur de Pittsburgh marqué au carbone 11 pour détecter les dépôts de peptides A β chez le patient vivant dans les essais cliniques pour identifier les patients atteints de la MA. (30)

4.1.3. Les biomarqueurs

La définition scientifique d'un biomarqueur est « une caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique ».

Des biomarqueurs pour le processus moléculaire et dégénératif de la MA peuvent **appuyer un diagnostic** de MA mais ne sont pas encore recommandés à des fins de diagnostic de routine. Un tel test peut cependant apporter une confiance supplémentaire au diagnostic clinique de la MA, et peut être utile dans certaines circonstances, notamment en cas de démence précoce ou de manifestations atypiques de la MA dans lesquelles le diagnostic différentiel inclut d'autres maladies neurodégénératives non amyloïdes (par exemple la démence fronto-temporale.) (28),(31),(32)

De plus, plusieurs traitements prometteurs sont en cours de recherche et ils seraient d'autant plus efficaces si l'instauration se faisait précocement, voire à la phase pré-symptomatique, d'où l'importance de **détecter au plus tôt la MA**. Les biomarqueurs pourraient donc être utiles pour la détecter avant que les plaques amyloïdes et la dégénérescence ne soient trop avancées. En effet, il n'existe aucune méthode clinique capable de détecter la phase prodromique de la MA.

Le LCR est en contact direct avec l'espace extracellulaire du cerveau et peut refléter les changements biochimiques qui s'y produisent. C'est pour cela que le LCR est une source optimale de biomarqueurs pour la MA. De nombreuses études montrent que l'analyse combinée des **biomarqueurs du LCR** tel que la protéine tau totale, la protéine tau phosphorylée et le peptide A β peuvent être utilisés pour diagnostiquer avec une grande fiabilité la MA même avec un léger déficit cognitif et permettra aussi d'identifier les patients en phase prodromale.

Ces biomarqueurs pourraient servir à augmenter le nombre de cas atteints de la MA dans les essais cliniques et permettra aussi d'évaluer l'effet biochimique de nouveaux traitements, ce qui éviterait de poursuivre les essais très coûteux si cela est inutile. De nouveaux biomarqueurs sont en cours d'études comme l'enzyme β -sécrétase 1 (**BACE1**). Un niveau accru de l'expression de BACE1 a été retrouvé dans le cerveau des patients atteints de la MA en post-mortem et dans le LCR des patients en phase prodromale.

Les **biomarqueurs topographiques** ou dégénératifs sont utilisés pour évaluer les modifications cérébrales en aval. Celles-ci comprennent l'atrophie du lobe temporal médial (avec l'IRM) et la réduction du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales

(visualisées par la TEP). En général, les biomarqueurs topographiques sont moins spécifiques que les biomarqueurs moléculaires mais présentent une meilleure corrélation avec l'émergence de symptômes cliniques.

Aucun de ces tests n'est valable en tant que test de diagnostic autonome, mais les critères de recherche ont incorporé des données de biomarqueurs moléculaires et topographiques dans les définitions de la recherche des formes symptomatiques et pré-symptomatiques de la MA. Actuellement, l'utilisation des biomarqueurs se limite principalement aux études expérimentales et aux essais cliniques, et les tests ne sont pas universellement disponibles ou remboursés par la plupart des assureurs.

Un autre biomarqueur utilisable est l'apolipoprotéine E (APOE). En effet, les diminutions des taux plasmatiques d'**APOE et APOE ε4** ont été évaluées quant à leur valeur prédictive pour la MA chez les sujets non atteints de la maladie. De tels marqueurs pourraient permettre de distinguer la MA des autres formes de démence, et pourraient également permettre d'identifier des sous-groupes de patients atteints de MA à risque d'évolution rapide. (28),(31),(32),(33)

4.1.3.1. Biomarqueurs dans la phase pré-symptomatique

Avant que les symptômes cliniques n'apparaissent, il existe une longue phase pré-symptomatique qui peut durer une dizaine d'années et qui démarre avec les **symptômes biochimiques**. Cette période pré-symptomatique a pu être démontrée dans le cas des familles où l'héritage de la MA était bien présent et était dû à une **mutation génétique d'APP, de PSEN1 ou de PSEN2** (la préséniline 1 ou 2). En effet, La mutation de PSEN1 ou de PSEN2, qui appartiennent au complexe de la γ -sécrétase, va favoriser l'apparition du peptide A β . De plus, ces mutations présument à presque **100% une MA précoce** (c'est à dire diagnostiquée entre 35 et 50 ans). Il est donc important de commencer l'épidémiologie plus tôt pour pouvoir étudier les déterminants / les gènes de la maladie vasculaire amyloïde et de la neurodégénérescence. (34)

La **déficience cognitive légère** est reconnue comme prodromique de la MA dans les critères de l'IWG (International Working Group) et dans les critères NIA-AA (National Institute on

Aging - Alzheimer's Association) lorsqu'elle est **soutenue par des biomarqueurs** suggérant la présence de peptide amyloïde et de neurodégénérescence.

La preuve de biomarqueurs peut être utilisée pour attribuer le syndrome clinique de démence ou une déficience cognitive légère aux changements pathologiques sous-jacents de la MA avec une probabilité élevée, intermédiaire ou faible (c'est-à-dire la probabilité que le diagnostic soit la MA). Les présentations atypiques sont reconnues, de sorte que dans les critères de l'IWG, la présence de troubles de la mémoire n'est plus requise pour le diagnostic, à condition que des données sur les biomarqueurs soient disponibles. (35)

La recherche s'oriente de plus en plus vers cette phase pré-symptomatique pour une meilleure compréhension du mécanisme de la maladie. (11)

4.2. Les nouveaux critères de diagnostics : IWG-2 et NIA-AA

Le journal de gériatrie canadien a publié un article sur les nouveaux critères de diagnostic de la MA, dont les principales données sont présentées ci-dessous. (8)

4.2.1. Les critères IWG-2 (International Working Group)

En 2007, un groupe de travail de l'IWG a proposé des critères destinés à des fins de recherche communément appelés les « critères de Dubois », permettant de diagnostiquer la MA dans sa phase prodromale, avant qu'elle n'interfère avec le fonctionnement quotidien. Pour ce faire, les critères cliniques, incluant une atteinte de la mémoire épisodique, devaient s'accompagner d'au moins une « empreinte » biologique de la maladie (biomarqueur). (8)

Pour la MA typique, le cœur du syndrome clinique demeure l'identification d'une « **amnésie de type hippocampique** », dans laquelle la mémoire épisodique est caractérisée par un rappel déficient non normalisé par l'indiçage. Lors du test des cinq mots, on présente une liste de cinq mots au patient qu'on lui demande de retenir. Chaque mot correspond à une catégorie, appelée indice, que le patient ne voit pas. Par exemple le mot « tulipe » a comme indice la catégorie « fleur ». Le médecin demandera ensuite au patient de lui redonner les cinq mots et lui donnera l'indice correspondant en cas d'oubli.

Les changements clés introduits par les critères IWG-2 reposent sur la proposition d'une nouvelle conceptualisation des biomarqueurs (tableaux 1 et 2).

Selon ce modèle, les marqueurs physiopathologiques sont généralement statiques, du moins dans la phase symptomatique de la maladie, tandis que les marqueurs topographiques représentent une courbe beaucoup plus dynamique. Malgré leur faible spécificité pour la MA symptomatique, l'IWG appuie **l'utilisation des marqueurs physiopathologiques pour diagnostiquer la MA** à tout moment dans le continuum (tableau 3). En revanche, les **marqueurs topographiques sont maintenant réservés à l'évaluation de la progression** de la maladie et ont été retranchés de l'algorithme diagnostique.

<i>IWG-2</i>	<i>NIA-AA</i>
Marqueurs pathophysiologiques	Marqueurs d'A β
<ul style="list-style-type: none"> • \downarrow Aβ₄₂ + \uparrowT-tau ou P-tau dans le LCR • \uparrow de la rétention du traceur à la TEP amyloïde 	<ul style="list-style-type: none"> • \downarrow Aβ₄₂ dans le LCR • \uparrow de la rétention du traceur à la TEP amyloïde
Marqueurs topographiques	Marqueurs de lésion neuronale
<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie de type MA à l'IRM cérébrale • Hypométabolisme de type MA à la TEP-FDG 	<ul style="list-style-type: none"> • \uparrow T-tau ou P-tau dans le LCR • Atrophie de type MA à l'IRM cérébrale • Hypométabolisme de type MA à la TEP-FDG
Mutation autosomique dominante	
<ul style="list-style-type: none"> • PSEN1, PSEN2 ou APP 	
<p>Abréviations : Aβ : bêta-amyloïde; FDG : fluorodéoxyglucose; IRM : imagerie par résonance magnétique; IWG : <i>International Working Group</i>; LCR : liquide céphalo-rachidien; MA : maladie d'Alzheimer; NIA-AA : <i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i>; TEP : tomographie par émission de positrons.</p> <p>NOTE. \uparrow = augmentation; \downarrow = réduction</p>	

Tableau 1 : Biomarqueurs utilisés pour le diagnostic selon les critères IWG et NIA-AA (8)

<i>Cognition</i>		<i>Biomarqueurs</i>	
<i>STADES PRÉCLINIQUES</i>			
<i>IWG-2</i>			
Asymptomatique à risque de MA	Aucune atteinte	Tout marqueur pathophysiologique	
MA présymptomatique	Aucune atteinte	Mutation autosomique dominante ou tout autre gène causal	
<i>NIA-AA</i>			
		Marqueurs d'Aβ	Marqueurs de lésion neuronale
Stade 1	Aucune atteinte	+	-
Stade 2	Aucune atteinte	+	+
Stade 3	Changements subtils	+	+
<i>STADES CLINIQUES</i>			
<i>IWG-2</i>			
MA typique ou atypique	Phénotype clinique spécifique	Tout marqueur pathophysiologique ou mutation autosomique dominante	
<i>NIA-AA</i>			
TCL causé par la MA	Démence d'Alzheimer	TCL Démence	Probabilité de MA selon biomarqueurs
			Marqueurs d'Aβ
			Marqueurs de lésion neuronale
		Indéfinie ^a	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés
		Faible ^b	-
		Intermédiaire	+
			?
		Forte ^c	+

^aLe diagnostic repose sur les critères cliniques.

^bMA improbable.

^cUne démence d'Alzheimer possible avec preuve du processus physiopathologique n'exclut pas la possibilité qu'une deuxième étiologie soit également présente.

Abréviations: Aβ : bêta-amyloïde; IWG : *International Working Group*; MA : maladie d'Alzheimer; NIA-AA: *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*; TCL : trouble cognitif léger; + : positif; - : négatif; ? : non disponible ou indéterminé

Tableau 2 : Critères de MA incorporant les biomarqueurs (8)

Domaine	Aucune démence (CDR 0)	Démence discutable (CDR 0,5)	Démence légère (CDR 1)	Démence modérée (CDR 2)	Démence sévère (CDR 3)	
Maison et passe-temps	Poursuite normale de la vie à la maison, des passe-temps, des activités intellectuelles	Légère détérioration dans la vie à la maison, les passe-temps, les activités intellectuelles	Légère détérioration mais réelle pour les activités domestiques ; les tâches les plus difficiles ont été abandonnées, de même que les passe-temps et les centres d'intérêt plus complexes	Seules des tâches simples continuent à être effectuées, centres d'intérêt très limités	Aucune fonction importante à la maison	5
Prise en charge personnelle	Est totalement capable de s'occuper de lui-même		À besoin d'être stimulé	À besoin d'aide pour s'habiller, pour les questions d'hygiène, pour l'entretien de ses effets personnels	À besoin d'une aide importante pour l'hygiène personnelle ; souvent incontinent	6
Langage	Pas de troubles du langage	Petite difficulté à trouver les mots ; simplification du choix des mots ; circonlocutions, ralentissement, petit trouble de la compréhension	Difficulté modérée à trouver les mots : réduction de la longueur des phrases, erreurs grammaticales ; réduction de la compréhension en conversation et en lecture	Troubles modérés à sévères en expression et en compréhension ; difficultés à exprimer ses pensées, écriture ralentie mais possible	Trouble sévère de la compréhension. Expression orale inintelligible	7
Comportement	Comportement socialement adapté	Doute sur le changement de comportement modification de l'empathie, action inappropriée	Troubles du comportement légers mais certains	Troubles du comportement modérés retentissement sur les relations interpersonnelles de manière significative	Troubles du comportement sévères avec relations interpersonnelles à sens unique	8
Score	0	0,5	1	2	3	

Tableau 3 : L'échelle d'évaluation clinique de la démence (9)

4.2.2. Critères du NIA-AA (National Institute of Aging-Alzheimer's Association)

Le NIA-AA reconnaît qu'il existe des variantes **non-amnésiques** de la MA, et suggère que la MA soit maintenant considérée comme un continuum et puisse être diagnostiquée à ses phases précoces, incluant les sujets asymptomatiques (au stade préclinique) et ceux avec un TCL (trouble cognitif léger). Cet institut compte sur les **biomarqueurs** pour diagnostiquer les sujets **asymptomatiques**.

Les biomarqueurs sont utilisés pour évaluer la probabilité que les TCL et la démence soient attribuables à la MA chez les patients **symptomatiques**. Cependant, de nos jours, l'utilisation des biomarqueurs n'est pas recommandée en routine, leur utilisation est limitée car les critères cliniques sont suffisants dans la plupart des cas.

4.2.3. L'utilisation de ces critères chez les personnes âgées

La capacité des biomarqueurs à permettre de distinguer les patients avec MA des sujets normaux s'amointrit avec l'âge.

Malgré des niveaux d'atteinte cognitive similaires, certains changements morphométriques typiquement associés à la MA ne sont pas aussi prononcés à l'IRM chez les patients de 80 à 91 ans que chez les plus jeunes (60-75 ans). Certains cas de MA légère pourraient donc passer inaperçus si le diagnostic reposait uniquement sur des marqueurs de morphométrie cérébrale. Les biomarqueurs perdent leur pouvoir discriminant lorsqu'il y a un chevauchement entre la MA et d'autres types de démence comme la démence vasculaire ou celle à corps de Lewy. De plus, la densité des lésions (plaques amyloïdes et agrégats de protéines tau) dans le cerveau des nonagénaires et des centenaires atteints de démence est faible tandis qu'on observe une augmentation de celles-ci chez les patients sans démence.

Il apparaît donc approprié pour les gériatres de faire preuve de prudence dans l'utilisation des biomarqueurs.

4.3. Le DSM-V

Les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) pour la MA sont également **couramment utilisés**. Les critères pour la MA ont été révisés en 2013. La définition DSM-V de la MA probable (maintenant appelée trouble neurocognitif majeur dû à la MA) diffère des versions antérieures : les domaines cognitifs ont été renommés et étendus pour inclure l'apprentissage et la mémoire, le langage, la fonction exécutive, et la cognition sociale. Auparavant, les critères reconnaissaient cinq domaines (mémoire, aphasie, apraxie, agnosie et fonction exécutive). Comme dans les versions précédentes, les critères continuent d'exiger à la fois une **altération de la mémoire et des signes de déclin dans au**

moins un autre domaine cognitif. La nouveauté des critères est la reconnaissance des résultats de **tests génétiques**, si ceux-ci sont connus, à l'appui d'un diagnostic de MA probable. (36)

Pour évaluer le trouble neurologique de la MA, il va donc falloir **prendre en compte plusieurs domaines** dont la clinique, l'imagerie, la neuropsychologie, les changements neuropathologiques et des données biologiques. En effet, Les tests de laboratoire ainsi que l'imagerie ont surtout pour but **d'exclure d'autres diagnostics** possibles. Les tests neuropsychologiques peuvent fournir des informations de **confirmation** et faciliter la prise en charge du patient. Les données sur les biomarqueurs peuvent appuyer un diagnostic de MA et sont plus utiles chez les patients avec des présentations cliniques atypiques ou une maladie à début précoce.

5. Symptômes cliniques

La MA se caractérise par une détérioration cognitive progressive, une mort lente des neurones, une amnésie hippocampique et des troubles cognitifs instrumentaux (langage, praxies, gnosies) qui témoignent d'une atteinte corticale retentissant sur le comportement et l'autonomie de façon lente et progressive. (10)

Dans la présentation typique de la démence, on observe une détérioration de la mémoire et des problèmes de fonctions exécutives ayant des répercussions sur les activités de la vie quotidiennes. On retrouve une **perte progressive de la mémoire, des difficultés dans les activités de la vie quotidienne, un retrait social, des problèmes de vision, et un jugement qui sera détérioré.**

Les présentations atypiques de la MA sont trop souvent non reconnues. Elles comprennent des problèmes de langage, visuels, pratiques ou exécutifs avec des déficits de mémoire plus prononcés. Aujourd'hui, on s'intéresse de plus en plus aux formes précoces et atypiques de la MA. Dans ces formes, comme vu ci-dessus, les **biomarqueurs** pourront faire la différence au diagnostic afin de guider la prise de décision.

5.1. Caractéristiques d'un syndrome de démence probable de la MA

Selon un article neurobiologique de 1984, la démence de la MA probable est un syndrome de démence défini par les caractéristiques suivantes :

- Interférence avec la capacité de **fonctionner au travail ou avec les activités habituelles**
- Baisse d'un niveau de fonctionnement et de performance
- **Non expliquée** par le délire ou un trouble psychiatrique majeur
- Déficience cognitive établie par la prise de **l'histoire du patient et d'un informateur** compétent ; et examen objectif de l'état mental ou tests neuropsychologiques
- Déficience cognitive impliquant au moins deux des domaines suivants :
 - Capacité réduite d'acquérir et de mémoriser de **nouvelles informations**
 - Raisonnement et remise en cause de **tâches complexes**, manque de jugement
 - Capacités **visuo-spatiales** affaiblies
 - Fonctions **linguistiques** altérées
 - Changements de **personnalité ou de comportement**
- Les autres critères cliniques de base comprennent :
 - **Début insidieux**
 - Histoire nette de **l'aggravation**
- Les déficits cognitifs initiaux et les plus importants sont l'un des suivants :
 - La présentation typique de la maladie est **amnésique** avec une altération de l'apprentissage et de la mémoire (échec de rappel d'informations récemment acquises comme le test des cinq mots)
 - Déficit du langage, dysfonction visuo-spatiale, déficits cognitifs visuels ; une présentation dysexécutive (le syndrome dysexécutif est une atteinte des fonctions exécutives, c'est-à-dire les fonctions permettant à un individu de réaliser une tâche nouvelle), une atteinte importante du raisonnement, du jugement et / ou de la résolution de problèmes
- Aucune évidence de **maladie cérébrovasculaire concomitante** (37)

5.2. Les troubles de la mémoire

La perte de mémoire est le symptôme initial le plus souvent retrouvé dans la MA.(38) La mémoire épisodique déclarative (mémoire des événements se produisant à un moment et à un endroit particuliers) est généralement **profondément affectée** par la MA. Ce type de mémoire dépend fortement de l'hippocampe et du lobe temporal médial. En revanche, les systèmes sous-corticaux soutenant la mémoire procédurale et l'apprentissage moteur sont **relativement épargnés** jusqu'à un stade assez avancé de la maladie. La mémoire de faits tels que le vocabulaire et les concepts (mémoire sémantique) est souvent **altérée un peu plus tard**. La mémoire sémantique est supportée par les régions temporales néocorticales, en particulier dans le lobe temporal antérieur.

Dans la mémoire épisodique, il y a une distinction entre le rappel immédiat (par exemple la répétition mentale d'un numéro de téléphone), la mémoire d'événements récents (qui doivent être rappelés) et la mémoire d'événements plus éloignés. **La mémoire des événements récents**, mettant en jeu l'hippocampe, le cortex entorhinal et les structures associées dans le lobe temporal médial, **est fortement altérée au début** de la MA. En revanche, la **mémoire immédiate** (codée dans l'association sensorielle et les cortex préfrontal) **est épargnée, de même que les souvenirs consolidés sur de longues périodes** (sur des années). Les déficits de mémoire se développent **insidieusement et progressent lentement** dans le temps, évoluant pour inclure des déficits de mémoire sémantique et de rappel immédiat. Les altérations de la mémoire procédurale n'apparaissent que dans les dernières phases de la MA.

La mémoire est généralement testée en demandant aux patients d'apprendre une série de mots ou d'objets et de s'en rappeler immédiatement, puis dans un délai de 5 à 10 minutes. La capacité altérée à se rappeler des objets grâce à des indices ou à reconnaître des éléments précédemment étudiés lors d'un test de mémoire ou de reconnaissance représente un déficit plus grave et peut être particulièrement spécifique pour la MA dans sa présentation initiale. Les questions sur l'orientation et sur les événements récents sont également des tests utiles de la mémoire.

Les cliniciens devraient comparer le rapport d'un informateur avec le rapport des symptômes de perte de mémoire dans la vie quotidienne du patient, en reconnaissant que beaucoup de personnes âgées ne déclarent pas correctement leurs troubles de la mémoire et peuvent surestimer ou sous-estimer leurs déficits. De plus, le manque de perspicacité peut amener les patients à refuser ou à sous-estimer leurs symptômes. Il est ainsi essentiel **d'obtenir la perspective de quelqu'un qui connaît bien le patient.**

5.3. Le jugement/ les fonctions exécutives

Aux premiers stades de la maladie, une altération de la fonction exécutive peut apparaître.(39) Les membres de la famille et les collègues de travail peuvent trouver le patient **moins organisé ou moins motivé**. En plus d'une mauvaise compréhension, une capacité réduite de raisonnement peut être observée. Au fur et à mesure que la maladie progresse, une **incapacité à accomplir les tâches (surtout s'il y en a plusieurs)** se dégage souvent.

L'**anosognosie**, un trouble neurologique caractérisé par la méconnaissance par le malade de la maladie dont il est atteint, est caractéristique. Il est fréquent que les patients sous-estiment leurs déficits et leur offrent des alibis ou des explications lorsqu'ils sont signalés par l'entourage.(40) Il est donc important d'interroger un informateur qui a connu le patient au fil du temps (généralement un membre de la famille) car c'est souvent le membre de la famille, et non le patient, qui porte plainte pour déficience cognitive auprès d'un médecin.

5.4. Symptômes comportementaux et psychologiques

Les symptômes neuropsychiatriques sont **fréquents** et affectent la majorité des personnes atteintes de démence, en particulier au cours de l'évolution moyenne et tardive de la maladie. Ces symptômes comprennent **l'agitation, l'agressivité, les délires, les hallucinations, l'errance, la dépression, l'apathie, la désinhibition, et les troubles du sommeil**. Certains de ces symptômes sont relativement subtils, notamment l'apathie, le désengagement social et l'irritabilité. L'apathie, qui est l'incapacité d'être ému ou de réagir,

peut être difficile à distinguer de la dépression, qui peut être difficile à diagnostiquer dans le contexte de la démence. L'émergence de troubles du comportement, y compris l'agitation, l'agressivité, l'errance et la psychose (hallucinations, délires, syndromes d'identification erronée) est plus problématique dans la prise en charge des patients. D'autres causes de ces troubles comme la présence d'une maladie concomitante, ou la toxicité d'un médicament par exemple doivent être envisagées chaque fois que de nouvelles perturbations du comportement surviennent, en particulier si elles sont aiguës ou subaiguës. (41)

5.5. Autres signes/symptômes

5.5.1. La dyspraxie

La **dyspraxie**, ou difficulté à effectuer des tâches motrices apprises, survient généralement plus tard dans la maladie après des déficits de mémoire et de langage apparents. Avant qu'elle soit cliniquement manifeste, la dyspraxie peut être déclenchée en demandant au patient d'effectuer des tâches idéo-motrices. Il s'agit de gestes qui ne mobilisent pas l'utilisation d'un ustensile ou d'un objet quelconque. Ce sont les gestes symboliques, imagés que nous utilisons pour signifier et décrire une action, qui sont touchés ici. Par exemple la réalisation de gestes de la main signifiant son refus de faire quelque chose ou la volonté de saluer quelqu'un.

La dyspraxie clinique conduit d'abord à des difficultés progressives pendant des activités motrices complexes en plusieurs étapes, puis survient à l'habillage, à l'utilisation d'ustensiles et à d'autres tâches de soins personnels et contribue fortement à la **dépendance** aux stades intermédiaires de la MA. (42)

5.5.2. Dysfonctionnement olfactif

Les modifications de la fonction olfactive sont fréquentes chez les patients atteints de MA. Cependant, la valeur prédictive des tests de détection des odeurs simples est **limitée** et les défis de l'évaluation standardisée ont limité l'utilisation généralisée de l'évaluation

olfactive. De plus, la dysfonction olfactive n'est pas un symptôme clinique souvent noté par les patients ou leurs familles.

5.5.3. Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints de MA. Ces patients passent **plus de temps au lit et ont un sommeil plus fragmenté** que les adultes plus âgés non atteints par la MA. De tels changements peuvent survenir **très tôt** dans le processus de la maladie, y compris chez les patients cognitivement normaux mais présentant des preuves de biomarqueurs de dépôts d'A β . (43)

5.5.4. Crises convulsives

Des convulsions surviennent chez **10 à 20%** des patients atteints de la MA, généralement aux **stades avancés** de la maladie. Les patients plus jeunes, y compris ceux présentant des formes autosomiques dominantes de la MA, peuvent présenter un risque plus élevé de crises d'épilepsie pouvant survenir au début de la maladie. (44)

5.5.5. Signes moteurs

Au début, les patients atteints de la MA ont généralement un examen neurologique normal, à l'exception de l'examen cognitif. Bien que les signes moteurs pyramidaux et extrapyramidaux, les myoclonies (contractions musculaire rapides, involontaires, de faible amplitude, d'un ou plusieurs muscles), les incontinences et les convulsions surviennent chez les patients atteints de MA, il s'agit généralement de **symptômes tardifs**.

5.6. Evolution de la maladie

La MA **progressé inexorablement**. La progression de la maladie peut être mesurée à l'aide d'échelles de l'état mental telles que le MMSE, le MoCA et l'échelle d'évaluation clinique de la démence (tableau 3). Bien que l'évolution clinique mesurée par ces échelles ne

soit pas nécessairement linéaire, un certain nombre d'études a montré que les patients diminuaient de 3 à 3,5 points en moyenne chaque année, avec une minorité (<10%) ayant un déclin progressif plus rapide de 5 à 6 points sur le MMSE annuel. (45)

Un âge plus avancé d'apparition de la MA (> 80 ans) peut être associé à un taux de déclin plus lent que chez les patients plus jeunes. Les symptômes neuropsychiatriques précoces, y compris la psychose, l'agitation et l'agression, ont été associés à un déclin plus rapide. L'espérance de vie moyenne après un diagnostic de MA varie de **3 à 11 ans**. (46)

6. Facteurs de risque

Selon une revue d'un séminaire du Lancet en 2016 (11), des études qui ont été entreprises il y a des décennies et qui incluaient des personnes en début de vie ou à mi-vie ont permis d'évaluer les relations entre les facteurs de risque de la petite enfance ou de la quarantaine, le déclin cognitif et le risque de démence plus tard dans la vie. Alors que les résultats de la plupart des études ont confirmé la relation entre l'état de santé vasculaire et le risque de déclin cognitif ultérieur et de démence, il faut prendre en compte la difficulté de réalisation de ce type d'étude longitudinale (qui inclut de nombreux sujets sur une longue durée) car le risque de perdre de vue les sujets est un biais à prendre en compte.

De plus en plus de données suggèrent que de nombreux autres facteurs liés au mode de vie, notamment le diabète, l'obésité, l'inactivité physique et mentale, la dépression, le tabagisme, le faible niveau d'éducation et le régime alimentaire jouent un rôle dans la démence. D'après l'étude de Rotterdam, **l'élimination des sept facteurs de risque modifiables les plus importants conduirait à une réduction de 30% de l'incidence de la démence**. Cette constatation montre à la fois l'énorme potentiel bénéfique lié à la réduction des facteurs de risque et la nécessité d'autres stratégies thérapeutiques pour les 70% restants.

6.1. Stress chronique, génétique et rôle de la microglie

Les cellules de la microglie sont les cellules immunitaires prédominantes du SNC qui jouent des rôles physiologiques clés nécessaires au maintien de l'homéostasie du SNC, notamment en réponse au stress chronique, ainsi que la médiation de la plasticité synaptique, de l'apprentissage et de la mémoire.

L'exposition répétée au stress confère un risque plus élevé de développer des maladies neurodégénératives, y compris la MA sporadique. Alors que les cellules de la microglie ont été causalement liées à l'accumulation d'A β , à la pathologie tau, à la neurodégénérescence et à la perte synaptique dans la MA, on leur attribue également des rôles bénéfiques, notamment dans l'élimination phagocytaire du peptide A β , le maintien de l'homéostasie du SNC et le remodelage neuronal. En effet, les cellules de la microglie sont connues pour **répondre rapidement aux altérations de l'homéostasie** cérébrale pendant un stress, un traumatisme, une maladie ou une pathologie.

L'étude de **l'implication microgliale dans l'apparition et la progression de la MA** devient de plus en plus importante étant donné les divers rôles que ces cellules immunitaires peuvent jouer. Le déséquilibre de l'homéostasie A β , c'est-à-dire la production par rapport à la clairance des peptides A β , conduit à leur accumulation, à leur agrégation fibrillaire, et à leur dépôt dans l'espace extracellulaire. Les dépôts d'A β extracellulaires déclenchent une **gliose** (c'est-à-dire une prolifération des cellules gliales). L'hyperphosphorylation de la protéine tau conduisant à son agrégation sous forme de NFT déclenche également la gliose. Ces caractéristiques pathologiques peuvent apparaître tôt dans les noyaux sous-corticaux tels que le locus coeruleus, affecter ensuite l'hippocampe et le cortex entorhinal et se propager à d'autres régions corticales à mesure que la maladie progresse.

La MA est une maladie multifactorielle entraînée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, et peut être classée en formes familiales et sporadiques. Les facteurs environnementaux qui constituent le **stress psychosocial** confèrent un **risque élevé** de développer des maladies neurodégénératives et peuvent jouer un rôle important dans l'étiologie de la MA sporadique.

Les facteurs de risque génétiques de la MA sporadique comprennent également des mutations ou des polymorphismes de plusieurs **gènes exprimés par la microglie** et d'autres cellules myéloïdes, soulignant **l'importance de ces cellules immunitaires**.

Les gènes associés à la MA sporadique comprennent le gène qui code pour une protéine de surface cellulaire appelée **TREM2**. Le variant R47H de TREM2 entraîne une perte de fonction qui altère la neuroprotection médiée par TREM2 et multiplie par trois le risque de développer la MA. L'association de TREM2 avec son partenaire de liaison DAP12, une protéine adaptatrice activatrice, est importante pour la survie microgliale. L'activité de TREM2/DAP12 est essentielle pour les réponses immunitaires innées microgliales, y compris le chimiotactisme et la phagocytose.

D'autres gènes exprimés par la microglie impliqués dans la MA sporadique comprennent le gène ABCA7 et ses variants. Ce gène code pour une protéine qui régule l'homéostasie lipidique (ainsi que sûrement l'homéostasie A β également) et joue un rôle dans la phagocytose microgliale des cellules apoptotiques et du peptide A β . **Des niveaux accrus d'ABCA7** ont été mesurés dans les cerveaux post-mortem de sujets atteints de MA présentant une augmentation significative des niveaux d'A β insolubles et de la quantité de plaques dans le cerveau ce qui suggère que **ABCA7 joue un rôle neuroprotecteur** dans la MA.

La façon dont la microglie cérébrale réagit aux changements homéostatiques comme le stress et la neurodégénérescence détermine le résultat global de la capacité du cerveau à répondre à ces altérations. Ces réponses contribuent à ce que l'on appelle l'**allostase** ou les mesures d'adaptation prises pour adapter l'organisme aux défis adverses. Un déséquilibre ou une surcharge dans les réponses adaptatives à des conditions de stress prolongé en particulier par la microglie peut conduire à des fonctions physiologiques altérées, devenant inadaptées ou pro-inflammatoires, prédisposant ainsi le cerveau à un traumatisme ou à une maladie. Ainsi, **les cellules de la microglie semblent jouer un rôle important dans la liaison entre effets indésirables du stress chronique et l'apparition puis la progression de la MA**.

Tandis que la microglie peut **exacerber les dommages** pathologiques pendant le stress chronique et la MA par le biais de la libération de cytokines inflammatoires et leur

contribution au stress oxydatif, ainsi que via la phagocytose régulée par le complément (le système du complément va recouvrir le pathogène afin d'avertir les cellules du systèmes immunitaires, comme les macrophages, pour qu'elles puissent le reconnaître et le détruire), les cellules microgliales peuvent également contribuer positivement à la **restauration de l'homéostasie neuronale** (figure 6). Une revue parue dans le journal « Neurobiology of Stress » (5) a tenté de souligner l'importance **d'étudier les phénotypes microgliaux** individuels et leurs contributions distinctes à l'homéostasie cérébrale et à la maladie, considérant que **leurs activités pourraient être sélectivement ciblées pour promouvoir la neuroprotection** dans divers contextes neurologiques et neurodégénératifs. Par conséquent, une meilleure compréhension des rôles et des mécanismes sous-jacents par lesquels la microglie peut contribuer à réguler les fonctions et le comportement du cerveau en réponse aux changements dans l'environnement est nécessaire.

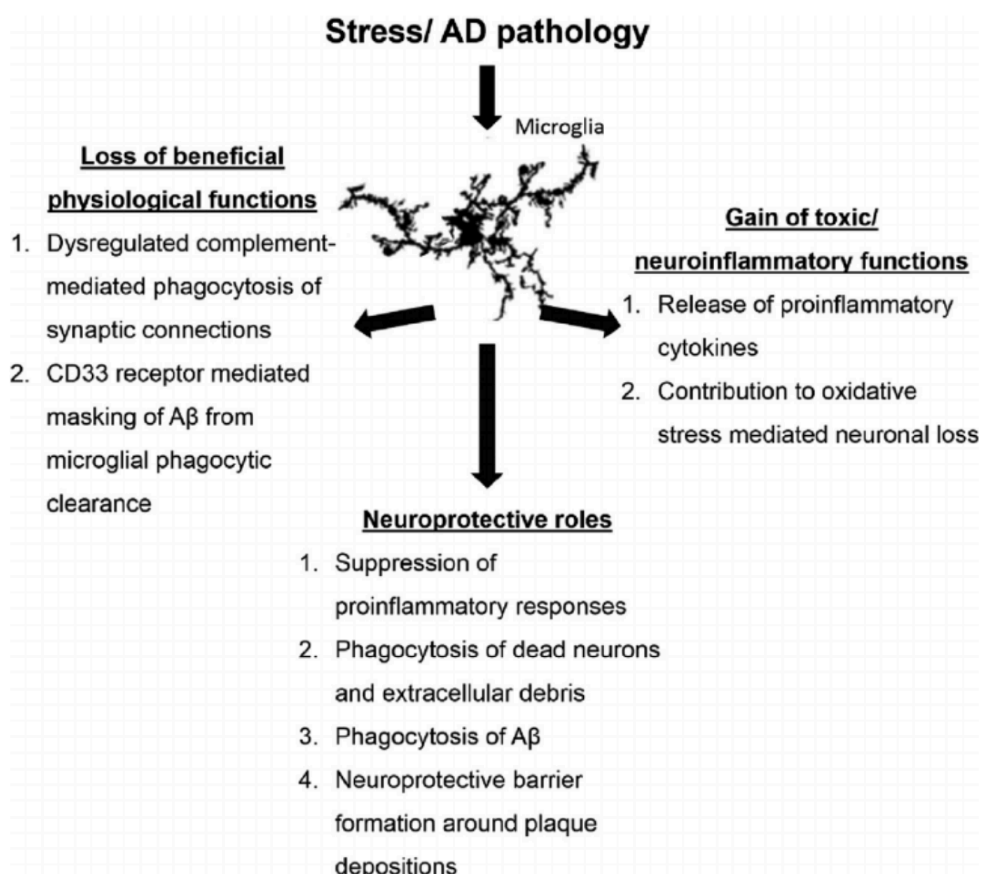


Figure 6 : Fonctions de la microglie en réponse au stress ou à la MA (5)

6.2. Facteurs de risques génétiques

Les facteurs de risques de la MA sont bien sûr l'âge avec lequel la prévalence augmente, mais aussi les cas familiaux, ainsi que les mutations des gènes touchant les protéines amyloïdes et les mutations touchant l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (APOE). **APOE4** est le principal facteur de risque génétique de la MA. Le risque à vie pour la MA est supérieur à 50% pour les homozygotes APOE4 et à 20-30% pour les hétérozygotes APOE3 et APOE4, contre 11% pour les hommes et 14% pour les femmes en général, indépendamment du génotype APOE. APOE4 a plusieurs effets sur la MA. Elle interfère avec la clairance du peptide A β du cerveau et est également transformée en fragments neurotoxiques. (11)

Cas familiaux

Les sujets ayant des **proches au premier degré** atteint de la MA ont un risque augmenté de **10 à 30%** de développer cette démence. Ce pourcentage est plus faible si le parent a développé la MA tardivement c'est à dire après 85 ans.

Cas précoces

Ces cas ne représentent que **1%** des sujets atteints de MA. Cette forme précoce suit un schéma autosomique dominant de mutation touchant le peptide A β (sa production, sa clairance, son agglomération) ou des agents intermédiaires à la synthèse du peptide A β comme la protéine APP ou le gène PSEN.

Cas tardifs

La génétique est plus complexe dans ces cas que dans les cas précoces. Le facteur de risque génétique le plus probant dans ces cas tardifs est le gène APOE.

7. Prévention

Les preuves scientifiques sur la prévention ou le retard de la démence par la diminution de certains facteurs de risque sont faibles mais rassurantes. En effet, une modification intensive des facteurs de risque, en particulier à mi-vie (45-65 ans), pourrait prévenir ou retarder la démence dans un nombre important de cas de démence dans le monde. En

accord avec cette hypothèse, des études indiquent que l'incidence de la démence a diminué dans les pays les plus développés ces dernières décennies. (47)

7.1. L'entraînement cognitif

De nombreuses interventions cognitives de type entraînement de la mémoire ont montré des effets positifs sur des sujets âgés en bonne santé mais les effets au long cours sont moins nets. (48)

7.1.1. Rôle de l'éducation

Un niveau d'éducation plus élevé a été associé à une diminution du risque de démence ou au moins à une apparition plus tardive des symptômes. Selon l'Inserm,(49) l'hypothèse biologique sous-jacente est que **l'éducation, le niveau de stimulation cérébrale et les liens sociaux stimuleraient le développement d'un réseau neuronal dense qui permettrait de compenser plus longtemps les lésions induites par la MA. C'est ce que l'on appelle la réserve cognitive.** Ainsi, en stimulant son cerveau, cette réserve se développe, ce qui permettrait de retarder les premiers signes cliniques. Cependant, une fois la phase clinique de la démence présente, il semblerait que les malades ayant un niveau d'éducation supérieur présentent un **déclin cognitif plus rapide** de la maladie. (50)

7.2. Modification des facteurs de risques vasculaires

Une analyse basée sur la prévalence des facteurs de risque potentiellement modifiables (hypertension, diabète, inactivité) associée à leur risque relatif de démence suggère que la réduction des facteurs de risque de 10 à 25% peut **prévenir jusqu'à la moitié des cas de MA.**(51) Bien que les données démographiques ne soient pas entièrement cohérentes, il semble que **l'incidence de la démence toutes causes confondues, a diminué dans les pays développés** au cours des dernières décennies. Cette tendance a été observée en particulier car la prévalence de nombreux **facteurs de risque vasculaires** a également diminué avec le temps.(52) Bien que l'utilisation systématique de l'une de ces mesures pour l'indication spécifique de la prévention de la MA reste insuffisante, les études épidémiologiques

montrent que la **réduction des facteurs de risque multimodaux est bénéfique**, non seulement pour les résultats cardiovasculaires mais aussi pour la santé cognitive. (53)

7.2.1. Thérapie anti-hypertensive

L'hypertension semble être associée à un risque accru de démence vasculaire et de MA, même si l'incidence d'un traitement antihypertenseur sur la réduction du risque serait incertaine et serait la plus importante vers la quarantaine. D'après une étude, en tenant compte de la prévalence de l'hypertension et du risque relatif de démence, réduire la prévalence de l'hypertension de 25% pourrait réduire l'incidence de la MA de près de 100 000 cas. (54)

7.3. Régime alimentaire

Une alimentation saine est souvent associée à des effets positifs sur la santé, y compris sur l'aspect cognitif. Cependant les preuves que certains régimes ou suppléments diététiques réduisent le risque de démence restent **insuffisantes**. (55)

8. Traitements

Le pilier du traitement de la MA sont les soins de soutien prodigués par la famille et les autres soignants. En effet, les patients atteints de la MA ont une meilleure qualité de vie dans un environnement familial prévisible, qui répond à leur besoin au quotidien.(11) A l'heure actuelle, on ne dispose **d'aucun traitement curatif** permettant de guérir la MA. La prise en charge des patients vise à maintenir leur autonomie et à améliorer leur qualité de vie, ainsi que celle de leur entourage. Un traitement médicamenteux est proposé afin d'essayer de retarder l'évolution de la maladie, de stabiliser ou d'améliorer transitoirement les fonctions cognitives et de contrôler les troubles du comportement.

8.1. Molécules actuelles avec AMM

Au mois de mai 2018, sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le ministre de la santé a annoncé le prochain déremboursement des médicaments anti-Alzheimer. En effet, la commission de transparence conclut à un service médical rendu insuffisant pour justifier leur remboursement. Les quatre médicaments utilisés dans le traitement de la MA sont : Ebixa® (mémantine), Aricept® (donépézil), Exelon® (rivastigmine) et Reminyl® (galantamine). Ce sont des traitements qui ralentissent la progression de la maladie et qui sont **symptomatiques**, c'est à dire qu'ils agissent sur les conséquences et non sur la cause de la maladie. Ces médicaments appartiennent à deux familles : les anticholinestérasiques et les anti-glutamates.

8.1.1. ARICEPT®, EXELON® ET REMINYL® : IACHe

Ces médicaments ont l'AMM dans le traitement symptomatique de la MA dans ses formes **légères à modérément sévères**. Chez les patients atteints de MA où un déficit en ACh est observé, ces médicaments vont **bloquer l'acétylcholinestérase** (l'enzyme qui métabolise l'ACh) pour corriger ce déficit dès les stades débutants de la maladie. (56)

Ci-dessous, les effets indésirables principaux de ces médicaments sont listés :

ARICEPT® (Donépézil) : Diarrhée, nausée et céphalée sont des effets indésirables très fréquents (ils concernent au moins une personne sur dix). Rhume, anorexie, vertige, insomnie, prurit, rash cutané, crampe musculaire, douleur abdominale, incontinence urinaire et fatigue sont des effets fréquemment observés (c'est-à-dire au moins une personne sur cent). Les cas rapportés d'hallucination, d'agitation et d'agressivité ont régressé lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.

EXELON® (Rivastigmine) : Infection urinaire, anorexie, anxiété, agitation, céphalée, vertige, troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale), rash cutané et incontinence urinaire sont fréquents.

REMINYL® (Galantamine) : Diminution de l'appétit, hallucination, céphalée, vertige, bradycardie, hypertension, troubles digestifs (douleur abdominales, diarrhée), spasme musculaire, et fatigue sont fréquents. (57)

8.1.2. EBIXA® : Bloqueur du canal des récepteurs NMDA, famille des anti-glutamates

Ce médicament a l'AMM dans le traitement symptomatique de la forme **modérée à sévère** de la MA. En bloquant la suractivation des récepteurs NMDA par le glutamate en excès dans le cerveau des patients atteints de la MA, ce médicament limite les phénomènes d'excitotoxicité.

Concernant ses effets indésirables, somnolence, vertige, hypertension, dyspnée, constipation, céphalée et élévation des tests de fonction hépatique sont fréquemment retrouvés. (57)

8.2. Nouvelles pistes thérapeutiques

De nouveaux traitements pouvant prévenir, retarder ou traiter les symptômes de la MA sont **urgemment nécessaires**. Plusieurs essais cliniques prometteurs explorant de nouvelles pistes thérapeutiques sont en cours.

8.2.1. Anti-amyloïde

8.2.1.1. Blocage des β - et γ -sécrétases

La protéine A β a un rôle important dans la physiopathologie de la MA, et la cibler pourrait être une des façons de traiter la maladie en bloquant les protéases qui la génèrent.

L'activité de l' **α -sécrétase** est régulée par l'activation de récepteurs, par des agonistes muscariniques ou par le GABA ainsi que par l'activation de cascades de signalisation mettant en jeu la PKC. La **bryostatine 1**, qui est un puissant activateur de la PKC et un agent anticancéreux, est actuellement en essais cliniques de **phase II**. (4)

Des **inhibiteurs de la β -sécrétase**, l'enzyme est impliquée dans la première étape du clivage d'APP pour générer A β , sont en cours d'essais et les effets indésirables apparaissent limités. Ils sont en essais cliniques de phases **II et III pour la MA précoce et sa prévention secondaire**.

Des modulateurs de la **γ -sécrétase**, enzyme impliquée dans la seconde étape de clivage d'APP, pourraient être une piste sérieuse pour générer des versions plus courtes et moins toxiques du peptide A β .

Pour le moment, les inhibiteurs de la γ -sécrétase ont été associés à des effets indésirables hépatiques, spléniques et cutanés, ce qui a **stoppé les essais cliniques**. (58)

8.2.1.2. Cibler le transport des amyloïdes

Avec l'âge, l'expression de LRP diminue, ce qui nuit à l'efflux des oligomères A β et contribue à prolonger leur présence dans le cerveau. Les anticorps dirigés contre le LRP réduisent l'efflux des oligomères du cerveau, ce qui peut être considéré comme une stratégie de traitement potentiel dans la MA. (4)

8.2.1.3. Cibler l'agrégation amyloïde

Le **tramiprosate**, un glycosaminoglycane, se lie au peptide monomère A β et empêche son oligomérisation et son agrégation. Le médicament est actuellement en **phase III**.

La **colostrinine** a été isolée du colostrum ovin. Ce peptide a de fortes propriétés immunorégulatrices et pourrait arrêter l'agrégation de A β 42.

Un essai clinique contrôlé en placebo à double insu incluant des patients atteints de MA légère et modérée a montré un arrêt du déclin chez 40% des patients sous colostrinine. Certains de ces patients ont même vu une amélioration de leurs performances cognitives. Cependant, **d'autres études sont encore nécessaires** pour prouver son utilité dans le traitement de la MA. (58)

L'essai clinique de **phase Ib** pour l'**aducanumab**, un anticorps monoclonal humain sélectif dirigé contre les formes agrégées du peptide A β (oligomères solubles et fibrilles insolubles) a montré chez les patients atteints de la MA précoce une diminution dose-dépendante de l'absorption du peptide A β et un ralentissement plus lent de la cognition et du fonctionnement global. Ces résultats prometteurs ont conduit à un passage direct à un essai pivot de **phase III** chez des patients atteints de la MA au stade **précoce**. (11)

8.2.1.4. Cibler l'élimination amyloïde

Dans la MA, les taux d'enzymes dégradant les oligomères A β diminuent. Des études ont montré que l'hormone peptidique **somatostatine** régule la clairance des oligomères A β par l'activation de la néprilysine et influencerait aussi la cinétique d'agrégation de l'A β , mais des **études supplémentaires** sont nécessaires. (4)

8.2.1.5. Thérapie de vaccination à base d'amyloïde

Les études sur l'**immunisation active**, consistant en un peptide synthétique A β 42 administré en présence d'un adjuvant ont montré des résultats probants sur l'animal en prévenant la formation des plaques amyloïdes et en contribuant à l'élimination des plaques existantes. Cependant, en 2002, des essais cliniques de phase II ont vite été arrêtés après que des participants aient développés des **méningo-encéphalites**.

Malgré ces essais infructueux, d'autres essais cliniques plus récents n'ont **pas été interrompus** à cause des effets indésirables mais les résultats n'ont pas été publiés.

L'immunisation passive est une méthode en cours de recherche. Son principe est d'injecter des anticorps monoclonaux anti-A β 42 ou des préparations d'immunoglobulines riches en anti-corps anti-A β 42. (58)

Bapinezumab, un anticorps monoclonal, a terminé les essais cliniques de phase III en juin 2012 et attend d'être **mis sur le marché**.

Il convient donc d'améliorer ces stratégies de vaccination novatrices pouvant avoir un impact considérable sur la MA. (59)

8.2.2. Cibler la protéine tau

La **glycogène synthase kinase 3** (GSK3) est une enzyme impliquée dans la phosphorylation de la protéine tau et dans la formation du peptide A β . De nombreux inhibiteurs de cette enzyme sont en cours d'essai clinique car ils peuvent réduire le taux d'A β et de tau hyperphosphorylé dans les cellules neuronales.

Selon d'autres études, la protéine **Hsp 90** semble jouer un rôle dans la prévention de la dégradation de la protéine tau. Il a été montré que le traitement à la **curcumine**, connue pour inhiber Hsp 90, diminue la pathologie tau dans un modèle expérimental chez la souris en supprimant la formation **d'enchevêtrements** et en favorisant la dissolution des enchevêtrements déjà formés.

Des études sur **l'immunisation** active ont évoqué la possibilité de moduler tau en activant le système immunitaire. Une réduction de tau hyperphosphorylé et une amélioration clinique significative ont été montrés sur le modèle animal. D'ailleurs, un vaccin ciblant les désordres structuraux de la protéine tau démarre la **phase II** des essais cliniques afin de prouver son efficacité et son innocuité. (58),(59),(60)

8.2.3. Cibler les cascades de signalisation intracellulaires

Les oligomères A β activant diverses voies de signalisation intracellulaires, les médicaments qui interrompent ces voies de signalisation pourraient donc être utiles dans la MA. Plusieurs molécules ont été testées en ce sens. Par exemple, les **inhibiteurs de phosphodiésterases (PDE)**, et en particulier le **rolipram**, un inhibiteur sélectif de la PDE-4, ainsi que sildénafil, un inhibiteur sélectif de la PDE-5, ont montré des effets bénéfiques dans les modèles expérimentaux.

Récemment, le **cilostazol** a été découvert : il inhibe l'activité de la PDE-3 et son administration protège les souris contre les dommages causés par l'oligomère A β , son accumulation et la phosphorylation de tau. Il existe d'autres inhibiteurs de PDE qui sont en stades précliniques de développement.

Une autre étude a montré que l'**inhibition de la phospholipase A2** protège les rats des déficits cognitifs et diminue le niveau de tau dans le cerveau. Le **rilapladib**, inhibiteur oral de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines, fait l'objet d'études en phase II. (11)

8.2.4. Modulation du récepteur de la sérotonine

Les zones du cerveau concernées par l'**apprentissage et la mémoire** montrent des expressions élevées de récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇. Des composés sérotonomimétiques sont déjà utilisés en clinique en monothérapie ou en association avec un IChE pour leurs capacités cognitives.(4) L'**idalopirdine** est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₆. Malgré des résultats positifs jusque-là, les essais de phase III n'ont pas démontré d'impact significatif sur la cognition, en complément des IChE. (61),(11) Paradoxalement, il a été démontré que des agonistes du récepteur 5-HT₆, comme le SB-742457 avaient des propriétés d'amélioration cognitive.

C'est pourquoi une meilleure compréhension du mécanisme de ces récepteurs sérotoninergiques est nécessaire et que l'étude des agonistes partiels pourrait être intéressante et prometteuse.

8.2.5. Cibler le stress oxydatif

Les **ROS** attaquent de nombreuses molécules clés comme les enzymes, les lipides membranaires et l'ADN, ce qui **entraîne la mort cellulaire**. Certains antioxydants d'origine naturelle ou synthétique ont donc été étudiés dans la MA.

Malgré les propriétés prometteuses, les essais cliniques ont montré que l'efficacité de composés tels que le sélénium, la vitamine Q10, la vitamine E, ou le resvératrol dans la préservation ou la restauration des fonctions cognitives chez l'homme, aussi bien chez les individus en bonne santé que chez les patients atteints de MA, est **limitée**. Des études cliniques plus poussées et plus nombreuses sur les antioxydants pourraient être intéressantes. (62),(63)

8.2.6. Moduler la NO Synthase (NOS)

Le NO est un médiateur central de la réponse au stress microgliale et il est impliqué dans la régulation de **l'intégrité vasculaire, la neurotransmission et la neuroinflammation.**

(4)

La surproduction de NO en milieu pathologique (comme dans la neuroinflammation) va entraîner la **perte de cellules neuronales, des lésions neuronales, le mauvais repliement des protéines.** Il va également produire des **ROS** qui augmentent le stress oxydatif (impliqué dans l'excitotoxicité qui va provoquer des dommages synaptiques et ensuite la mort des cellules neuronales).

NO est au centre d'un schéma complexe médié par 3 isoformes de **NOS** qui pourraient être des cibles potentielles de traitement (figure 7). La production de NO est également activée par la production d'A β , l'activation microgliale, la libération excessive de calcium et le récepteur NMDA suractivé. (6)

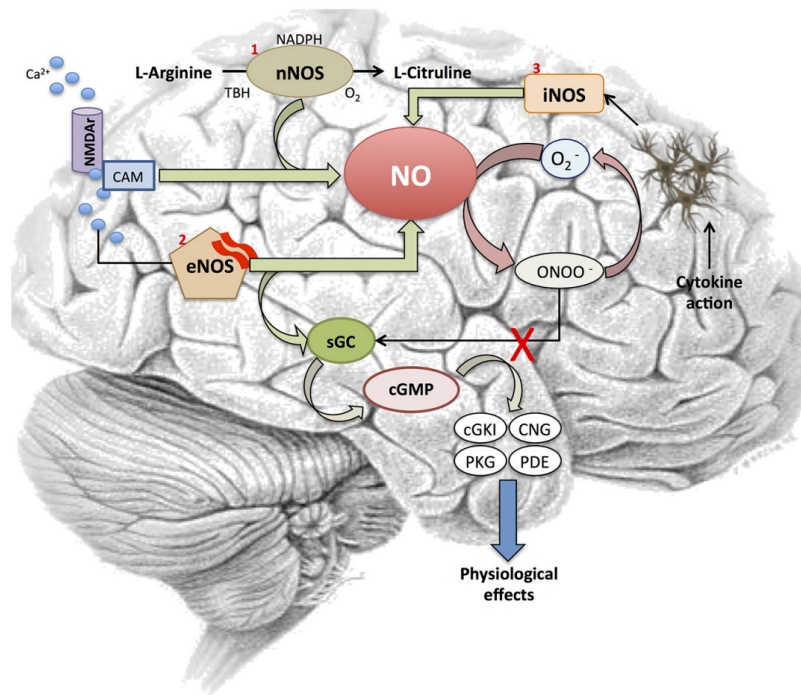


Figure7 : Voies de signalisation de NO. (6)

NO est synthétisé par 2 voies dépendantes du Ca^{2+} et 1 voie indépendante du Ca^{2+} :

Voie 1 : nNOS (NOS neuronal) catalyse la conversion de L-arginine en L-citruline en présence d' O_2 , de NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) et de TBH (hydroperoxyde de tert-butyl) après l'activation du récepteur NMDA par le Ca^{2+} .

Voie 2 : Le Ca^{2+} intracellulaire active eNOS (NOS endothélial) afin de libérer du NO des micro vaisseaux du cerveau. NO va se coupler aux récepteurs solubles de la GC (guanylate cyclase) ce qui active une voie dépendante de GMPc (guanosine monophosphate cyclique) interagissant avec des effecteurs (tel que la PDE) qui sont les médiateurs de la réponse au NO.

NO va synthétiser du $ONOO^-$ en présence d' O_2^- ce qui produit des NOS dysfonctionnelles produisant du O_2^- plutôt que du NO lorsqu'il y a un stress oxydatif.

Voie 3 : iNOS (NOS inducible) synthétise le NO, indépendamment du Ca^{2+} , dans les cellules gliales, les astrocytes et la microglie après une exposition aux cytokines.

8.2.7. Agents anti-inflammatoires

Au vu d'un rôle important de l'inflammation de plus en plus fréquemment mis en évidence dans les dernières études, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les autres anti-inflammatoires ont été étudiés comme piste thérapeutique et continuent de l'être.

Le **R-flurbiprofène** (l'énantiomère R du flurbiprofène) pouvant moduler la γ -sécrétase et les dysfonctionnements cognitifs, comportementaux et psychiatriques, n'a **pas montré de bénéfice** clinique en phase III.

Cet échec a montré que les molécules testées qui ne pénétraient pas la barrière hématoencéphalique ne présentaient pas de propriétés pharmacodynamiques suffisantes. Il y a eu d'autres essais avec un inhibiteur de la COX-2, ainsi qu'avec le naproxène, le diclofénac ou l'aspirine, mais **aucun effet bénéfique** n'a été démontré, les effets indésirables ont été même plus fréquents chez les patients traités que chez les témoins.

D'autres agents ayant un impact sur l'inflammation sont en cours d'étude. **CHF 5074**, un modulateur microglial est en cours de **phase II**. Il y a également **Azeliragon**, inhibiteur de RAGE (récepteur des produits de glycation avancée) qui réduit le taux de cytokines inflammatoires et qui est en **phase III** pour la MA au stade léger à modéré. (64)

8.2.8. Inhibiteurs de HMG-CoA réductase

De multiples études démontrent un lien entre un taux de cholestérol plasmatique élevé et la progression de la MA. Il y a donc eu des études sur le rôle potentiel du traitement par statine dans la prévention et le traitement de la MA. Des études ont montré que l'atorvastatine provoquait une légère amélioration des symptômes cognitifs et comportementaux associés à la MA, et que la simvastatine permettait une légère amélioration cognitive lors d'essais randomisés à double insu contrôlés par placebo chez des patients atteints de MA. Cependant les **résultats restent controversés** car certains autres essais cliniques(65) ont montré des résultats moins probants. Ainsi, l'intérêt des statines dans cette indication n'est pas encore clairement établi. (1)

8.2.9. Les hormones : androgènes et œstrogènes

Au cours de la dernière décennie, le traitement hormonal substitutif a montré des effets bénéfiques dans le traitement de la MA. Les androgènes modulent diverses fonctions telles que la mémoire et les comportements visuels et spatiaux. Diverses études ont montré que la baisse du taux d'androgènes est liée à une augmentation du peptide A β , à une hyperphosphorylation de la protéine tau et à une diminution de la survie neuronale. Le traitement à la testostérone a montré l'amélioration des fonctions cognitives (telles que l'espace, les mémoires et capacités constructives) chez les patients masculins atteints de la MA. Bien que ce traitement hormonal substitutif ait montré des effets bénéfiques dans quelques études cliniques, des **études supplémentaires sont nécessaires**. (1)

Quant à l'estrogénothérapie, les études et les résultats ont été divers et controversés, mais pour le moment il n'y a **aucune preuve** d'effet bénéfique de cette thérapie chez les patients atteints de démence.

8.2.10. Les ligands dirigés multi-cibles

Au vu de la complexité de la physiopathologie de la MA, des ligands multicibles ont été développés. En effet l'action sur une seule cible thérapeutique reste insuffisante, c'est pourquoi la combinaison de traitements reste intéressante voire mieux : un traitement qui à lui seul agirait sur plusieurs cibles.

Un exemple de molécule hybride est le **donécopride** qui est à la fois un IChE et un agoniste des récepteurs 5-HT₄. Cette molécule présente des effets antiamnésiants et augmente la sécrétion de sAPP. Ce sont des résultats prometteurs qui confirme l'approche multi-cibles et qui méritent d'être approfondis. (66)

8.3. Mesures non pharmacologiques

8.3.1. Axona® / Souvenaid®

Axona® est un aliment médical issu de l'huile de coprah. Il est destiné à la prise en charge diététique de la MA légère à modérée uniquement aux Etats-Unis. Il est censé améliorer l'apport énergétique du cerveau.(11) La résistance à l'insuline et l'altération de la signalisation de l'insuline ont été observées sur les TEP dans le cerveau des personnes atteintes de la MA. L'Axona® et l'huile de noix de coco fourniraient une **source d'énergie alternative** dans le cerveau. Plutôt que d'améliorer l'utilisation du glucose, ces deux produits cherchent à fournir des corps cétoniques en quantité suffisante pour traverser la barrière hémato-encéphalique et fournir une source d'énergie alternative au glucose. (67)

Souvenaid®, un aliment diététique destiné à des fins médicales dans le traitement diététique du stade précoce de la MA, est approuvé dans certains pays européens, en Australie et en Chine.(11) La dysfonction synaptique contribue à la déficience cognitive dans la MA et peut être contrée par une **consommation accrue de nutriments qui ciblent le métabolisme des phospholipides** du cerveau. Une étude montre que Souvenaid® affecte le métabolisme des phospholipides dans plusieurs régions du cerveau dans la MA légère après seulement 4 semaines. Cela pourrait conduire à une augmentation de la formation de la membrane neuronale, ce qui soutiendrait le mode d'action hypothétique de cette intervention multi nutriments. Des essais plus longs et de grande envergure sont nécessaires pour déterminer les effets à long terme sur la formation des phospholipides, la fonction synaptique et la cognition chez les personnes atteintes de la MA et celles à risque.

8.3.2. Embeline

L'embeline est l'un des composants actifs présents dans les fruits et qui peut inhiber l'AchE. Une étude a montré que **l'embeline présente des capacités nootropes et neuroprotectrices dans l'amnésie induite par la scopolamine chez le rat (figure 8)**. L'embeline possède des effets anti-amnésiques, qui pourraient être médiés par une réponse

génique antioxydante, en particulier par SOD1, la voie CREB-BDNF, la neurogenèse de l'hippocampe et l'activité cholinergique.

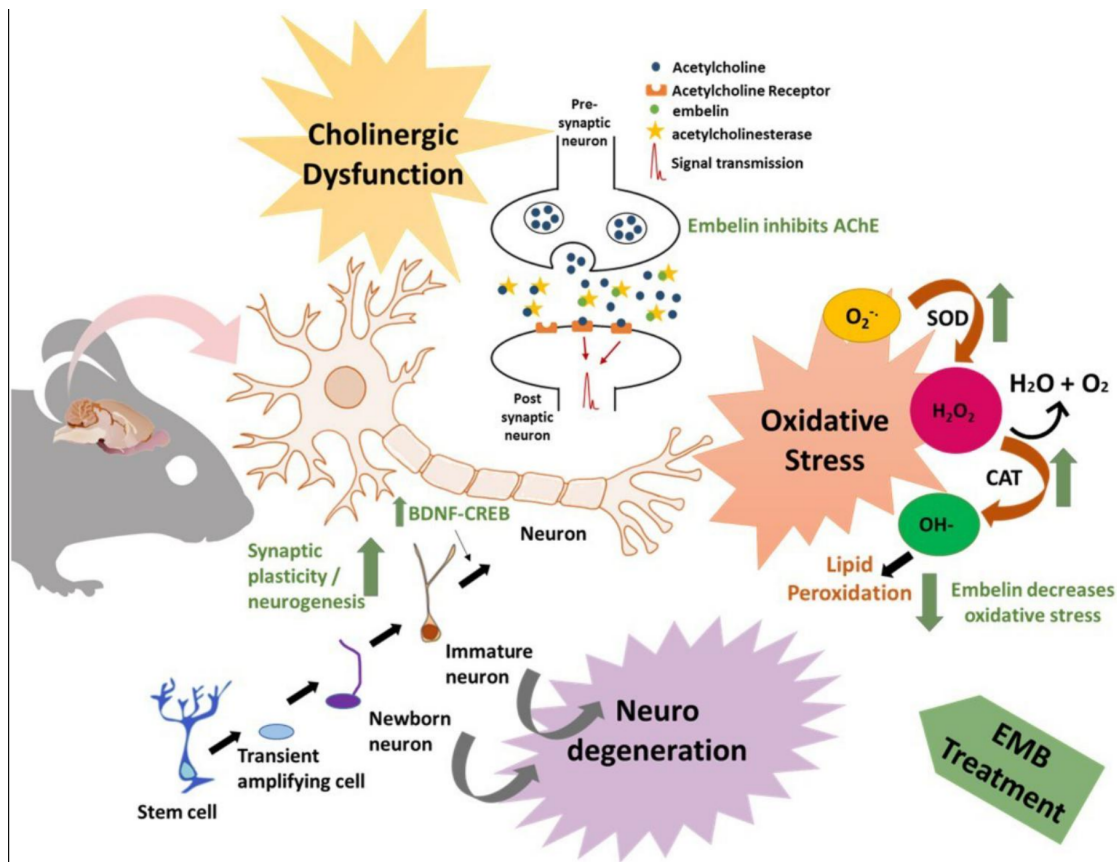


Figure 8 : Effet de l'embeline sur un état pathologique (7)

L'embeline pourrait agir comme **stimulateur de la mémoire** en stimulant les systèmes cholinergiques via la libération d'ACh et l'inhibition de l'AChE. Dans la voie de défense oxydative, l'embeline **réduit le stress oxydatif** en augmentant les niveaux d'ARNm de SOD (superoxyde dismutase) et de CAT (catalase) et en réduisant la peroxydation des lipides. En plus de ces effets, une augmentation de l'expression de DCX (protéine doublecortine) par le traitement à l'embeline contribue à la neurogenèse et à une augmentation des taux de BDNF qui peut contribuer à la **plasticité synaptique**. L'effet anti-amnésique de l'embeline est également comparable à celui du donépézil à une concentration spécifique même s'il n'est pas dose-dépendant dans certains cas. Par conséquent, l'embeline pourrait être un traitement prometteur pour les patients souffrant de maladies neurodégénératives.(7)

8.3.3. Le Ginkgo biloba

Une étude sur le Ginkgo biloba chez 3069 personnes âgées (75 ans ou plus) a révélé qu'après six ans de suivi médian, le traitement **n'était pas efficace** pour réduire l'incidence de la MA ou la démence toutes causes confondues et n'a pas ralenti le déclin cognitif chez les individus avec une cognition normale ou une déficience cognitive légère au départ.(68)

En conclusion à cette partie, de nombreuses molécules ayant des cibles différentes sont actuellement en cours d'étude. Récemment, les seules molécules ayant l'AMM pour la MA en France ont été déremboursées. Ainsi, l'espoir réside maintenant dans le développement de nouvelles thérapies qui pourront permettre un effet curatif.

IV. Conclusions générales sur la MA

La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par un dépôt extracellulaire d'A β et un dépôt intracellulaire de NFT qui sont les principaux facteurs conduisant à un stress oxydatif, une excitotoxicité, une neuro-inflammation et des déficits en neurotransmetteurs. De plus, l'épigénétique pourrait être un nouveau facteur à prendre en compte au cours du développement de la pathologie de la MA. Par conséquent, de nouvelles études devraient être conçues spécifiquement pour cibler les gènes jouant un rôle dans la cognition et examiner l'impact du stress environnemental sur ces gènes pendant la progression de la MA.

Il existe aujourd'hui des nouveaux critères de diagnostic qui dépassent le simple critère des symptômes cliniques proposé en 1984. Dorénavant **plusieurs domaines** doivent être pris en compte, dont la clinique, l'imagerie, la neuropsychologie, les changements neuropathologiques et les données biologiques.

La prévalence de cette maladie en France frôle le million de malades et il n'existe **aucun traitement curatif**. Prenant en considération le fait que la MA est une maladie multicausale, la nouvelle stratégie de conception de médicaments devrait être axée vers les **ligands dirigés multi-cibles** (comme le donécopride) au lieu de travailler sur une cible unique comme les inhibiteurs des sécrétases. Certaines approches novatrices sont également en

cours d'étude tels que la vaccination par A β , les composants naturels ou la modulation de la NOS.

V. Evaluation de l'acte pharmaceutique à Montréal

1. Résumé

J'ai effectué mon quatrième stage hospitalier de 5^{ème} année à l'hôpital Notre-Dame-de-la-Merci à Montréal, dirigée par Madame Anne Maheu, pharmacien. L'objectif principal du projet était d'effectuer un suivi pharmacothérapeutique des patients recevant un IChE et/ou de la mémantine en soin de longue durée. Les référentiels sont donc canadiens.

Les troubles neurocognitifs (TNC) majeurs incluant la MA et les autres types de démence sont de plus en plus prévalents auprès de la population en soins de longue durée (SLD). Des 981 patients en soins de longue durée (SLD) du réseau local de services de santé et de services sociaux (RLS) de Bordeaux-Cartierville-Saint-Laurent, 17,2% (soit 169 patients) recevaient IChE et/ou de la mémantine au 1er juillet 2017. Sur un échantillon de 50 patients répartis à travers les unités, le projet d'évaluation de l'acte pharmaceutique sur lequel j'ai travaillé avait pour objectif principal de vérifier si la dose des IChE et/ou de mémantine était optimale et ajustée selon les paramètres du patient et les critères de l'INESSS (69), et comme objectifs secondaires de valider la présence d'indicateurs de suivis d'efficacité et d'innocuité.

Selon les critères d'ajustement de dose définis initialement, la dose a été jugée optimale pour 70% des patients. À la modification des critères selon la pratique clinique, 94% correspondaient à la définition de dose optimale. Si nécessaire, celle-ci avait été ajustée avec la fonction rénale en utilisant la clairance de la créatinine la plus récente au dossier pharmacologique et ce chez tous les patients. Depuis leur admission en SLD, la durée moyenne de traitement avec IChE et/ou mémantine était de 966 jours. 30% des patients ont débuté leur traitement suite à l'admission en SLD. Un suivi d'efficacité dans la dernière année était présent pour 52% des patients. De plus, 58% présentaient un critère pouvant potentiellement justifier l'arrêt du traitement dont 14% avaient une diminution de poids significative et 34% présentaient un déclin de la maladie dans la dernière année. L'utilisation concomitante d'un traitement à visée anticholinergique a été observée chez 43% des patients recevant un IChE. En particulier, 64% recevaient un antipsychotique sur une base régulière.

Ce projet d'acte pharmaceutique confirme que la dose actuelle est jugée optimale chez la majorité des patients. Toutefois les suivis d'efficacité et d'innocuité sont absents ou incomplets chez la plupart des patients. Nous proposons donc de mettre en œuvre une réévaluation annuelle de la poursuite de traitement une fois le patient admis en SLD. De plus, comme une majorité de patients reçoit un antipsychotique sur une base régulière, nous proposons d'évaluer cette problématique dans une prochaine étude.

2. Introduction

En juillet 2017, sur les 981 patients en soins de longue durée du RLS de Bordeaux-Cartierville-Saint-Laurent, 17,2% (soit 169 patients) recevaient un IACHÉ et/ou la mémantine. Comme il s'agit d'un traitement fréquemment utilisé par la population et que contrairement à l'ambulatoire, il n'y a pas de critères de remboursement stricts et définis, nous avons voulu évaluer la présence d'indicateurs de suivis d'efficacité et d'innocuité. Ce projet s'est inspiré d'une évaluation similaire faite en 2016 dans les centres d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD) du CIUSSS de l'Est-de-l'île-de-Montréal.

Il s'agit donc d'un projet d'évaluation de l'acte pharmaceutique ciblé sur le suivi pharmaco-thérapeutique des patients en soins de longue durée recevant des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ou IACHÉ, soit les molécules donépézil, galantamine ou rivastigmine) et/ou de la mémantine en longue durée. L'issue primaire de l'étude était de déterminer si la dose était optimale et ajustée selon les paramètres du patient incluant l'âge et le poids (selon le guide de l'INESSS), la fonction rénale, avec prescription de la dose minimale efficace (selon le guide de l'INESSS) et détection de la présence d'une bradycardie éventuelle avec la prise d'un IACHÉ.

Les issues secondaires consistaient à évaluer la présence d'un suivi d'efficacité du traitement (suivis cognitif, fonctionnel, comportemental) et ce dans la dernière année, ainsi que la présence de certains effets indésirables ou d'un autre critère qui pourraient justifier l'arrêt du traitement, de même que la présence de certaines interactions médicamenteuses.

3. Méthodes

Dans un premier temps, nous avons déterminé qu'une évaluation détaillée de 50 dossiers permettrait d'obtenir un portrait sommaire assez juste de la situation et serait réaliste pour le temps disponible pour la collecte de données qui a eu lieu en juillet 2017. Les 50 dossiers ont été répartis de manière aléatoire et proportionnelle à travers les pavillons en utilisant le critère d'un minimum de 20% des patients recevant une molécule ciblée par rapport au nombre de lits de l'unité ou installation, ou un minimum de 5 patients par unité ou installation (annexe 3) pour avoir des informations détaillées sur le nombre de patients recevant les molécules ciblées par installation ou unité et la répartition pour notre analyse). Le nombre de dossiers par rapport à chaque installation ou unité était donc réparti comme suit :

- 5 dossiers au centre d'hébergement Saint-Joseph-de-la-Providence (SJ)
- 5 dossiers au centre d'hébergement Pavillon des Bâtisseurs (PDB)
- 5 dossiers au centre d'hébergement du Manoir-Cartierville (MC)
- 9 dossiers au centre d'hébergement de Saint-Laurent (SL)
- 6 dossiers au centre d'hébergement des Quatre-Saisons (QS)
- 20 dossiers au centre d'hébergement Notre-Dame-De-La-Merci (NDM) (5 au 1^{er} sud, 5 au 2^{ème}, 5 au 3^{ème} et 5 au 4^{ème} étage)

Les critères explicites et les spécificités sur la méthodologie sont détaillés dans l'annexe 4.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants :

- Le dossier devait être actif (patient qui reçoit au moment de l'étude une ou plusieurs des molécules ciblées)
- Le patient devait être admis en soins de longue durée au moment de l'étude
- Le patient devait être admis depuis plus de trois mois

La feuille de collecte de données ainsi que l'index présentant les précisions sur les termes, les abréviations et les détails pour l'endroit spécifique où retrouver l'information recherchée est présentée en annexe 5.

4. Analyse

4.1. Généralités sur les patients inclus dans l'étude

Sur les 50 patients sélectionnés, l'âge moyen est de 86 ans (de 71 à 102 ans) avec 72% de femmes contre 28% d'hommes. Les diagnostics majoritairement retrouvés (tableau 4) sont la maladie d'Alzheimer (MA) avec 48% des patients et la démence mixte pour 36% d'entre eux. Le diagnostic était relevé tel que mentionné dans le dossier-patient. Il faut également tenir compte du fait que la terminologie pour la démence et les troubles cognitifs a évolué avec la venue du DSM-V. En fait, les diagnostics de la démence sont maintenant regroupés sous l'entité « trouble neurocognitif majeur » et le terme démence est conservé pour les sous-types étiologiques.

Diagnostic	Nombre de Diagnostic	%
MA	24	48%
Démence mixte	18	36%
Démence	3	6%
Démence corps Lewy	3	6%
Trouble cognitif	1	2%
Démence parkinsonienne	1	2%
Total général	50	100%

Tableau 4 : Différents types de diagnostic démentiels

4.1.1. Traitement médicamenteux

4.1.1.1. Molécules actuelles

Dans notre étude, 84% des patients prennent un IChE et 22% prennent de la mémantine. On observe que la moitié des patients reçoivent uniquement du donépézil. L'association d'un IChE et de la mémantine est prescrite dans 6% des cas. (Tableau 5)

Traitement	Nb patients	%
Donépézil	25	50%
Galantamine	4	8%
Rivastigmine caps	4	8%
Rivastigmine timbre	6	12%
Mémantine	8	16%
Donépézil + mémantine	1	2%
Galantamine + mémantine	1	2%
Rivastigmine patch + mémantine	1	2%
TOTAL	50	100%

Tableau 5 : Pourcentages des molécules prescrites

4.1.1.2. Le dosage

70% des patients (n = 35) reçoivent leur traitement depuis leur admission et pour 30% d'entre eux, la prescription initiale a eu lieu après leur admission. Pour ceux qui recevaient leur traitement à l'admission, on note que 20% d'entre eux (7/35) ont eu un changement de dosage suite à l'admission.

La durée moyenne du traitement médicamenteux depuis l'admission est de 996 jours. La médiane est quant à elle de 761 jours, indiquant que plusieurs patients reçoivent le traitement depuis plusieurs années.

Le tableau 6 récapitule les molécules prescrites ainsi que les dosages.

Donépézil		
Dose	Nb patients	%
2,5mg DIE	1	4%
5mg DIE	7	27%
10mg DIE	18	69%
Total	26	100%

Galantamine		
Dose	Nb patients	%
16mg DIE	4	80%
24mg DIE	1	20%
Total	5	100%

Rivastigmine caps		
Dose	Nb patients	%
4,5mg BID	3	75%
6mg BID	1	25%
Total	4	100%

Rivastigmine timbre		
Dose	Nb patients	%
4,6mg/24h	3	43%
9,5mg/24h	4	57%
Total	7	100%

Mémantine		
Dose	Nb patients	%
5mg DIE	1	9%
10mg DIE	6	55%
10mg matin 5mg soir	1	9%
10mg BID	3	27%
Total	11	100%

Tableau 6 : Dosages des molécules prescrites.

DIE : une fois par jour, BID : deux fois par jour

4.1.1.3. La prise concomitante d'un antipsychotique

64% des patients (n = 32) prennent des antipsychotiques de manière régulière. Lorsqu'un antipsychotique est utilisé, le plus fréquemment reçu est la quétiapine (53%), suivi de la rispéridone (34%). (Tableau 7)

Antipsychotiques	Nb patients	%
Quétiapine	17	53%
Rispéridone	11	34%
Olanzapine	3	9%
Clozapine	1	3%
Total général	32	100%

Tableau 7 : Les antipsychotiques prescrits

4.1.2. Stade actuel de la maladie

Un suivi d'efficacité dans la dernière année était présent chez 52% des patients (n = 26). Les détails du suivi d'efficacité sont présentés plus loin dans la section « Les issues secondaires ». On retrouve 7 scores MMSE, 2 évaluations de l'échelle de Reisberg, 2 scores MoCA, 7 données sur l'évolution de la maladie et 12 sur le stade. Si plusieurs types de suivi ont été effectués, nous avons utilisé le plus récent pour établir le stade. Pour ces patients, selon l'information retrouvée et si le stade lui-même n'était pas précisé, ce stade a été établi le plus justement possible en utilisant les critères de classement présentés en annexe 6 par l'INESSS des scores MMSE, MoCA et Reisberg. NR, soit non retrouvé, signifie que l'on ne connaît pas le stade mais uniquement le type d'évolution de la maladie (amélioration, stable ou déclin).

Si on fait abstraction des 4 patients sans score défini et que l'on regarde uniquement les 22 patients avec un stade, 59% (n=13) des patients sont à un stade modéré-sévère/sévère. (Tableau 8)

Stade maladie	Léger	Léger-Modéré	Modéré	Modéré-Sévère	Sévère	NR	Total
%	4%	4%	27%	12%	38%	15%	100%
Nb patients	1	1	7	3	10	4	26

Tableau 8 : Stade de la maladie

4.1.3. Effets indésirables

Concernant les effets indésirables qui pourraient entrainer l'arrêt du traitement, soit l'insomnie, la perte de poids significative, l'anorexie, la bradycardie et les effets gastro-intestinaux tels que les saignements digestifs, les nausées et les diarrhées importantes, 16,7% (n=7) des patients recevant un IChE présentaient une perte de poids significative sur les 6 derniers mois (la perte de poids significative étant définie comme une perte supérieure ou égale à 5% du poids en 6 mois). Ces effets indésirables étaient évalués chez les patients sous IChE (soit 42 patients) excepté pour l'insomnie qui a aussi été étudiée chez les sujets sous mémantine. Il est à noter qu'aucun autre effet indésirable décrit ci-dessus n'a été relevé dans les dossiers patients. Toutefois, il faut tenir compte du fait qu'un nombre important de données étaient non retrouvées ou non consignées au dossier. En effet, dans cet hôpital, toutes les données relatives aux patients sont sur support papier. Les informations ont été recherchées dans les notes médicales (peu d'informations retrouvées dans cette section), dans les notes des infirmiers ou dans le SMAF (on a surtout relevé des notes sur la qualité du sommeil et sur l'observance du patient), la section paramètres et suivi pour les signes vitaux et le poids, les notes de nutrition pour ce qui concerne l'appétit et enfin les informations sur les effets gastro-intestinaux, rarement retrouvées, ont été recherchées dans diverses sections.

L'information pour les effets indésirables gastro-intestinaux, l'insomnie et l'anorexie n'a pas été retrouvée pour respectivement 83%, 28% et 7% des patients. Concernant la bradycardie, qui est définie comme un pouls inférieur à 55 battements par minute, aucun patient

recevant un IChE ne présentait cet effet indésirable. Nous avons effectué une moyenne sur les 3 dernières valeurs relevées dans la section « paramètre/suivi » du dossier patient.

5. Les issues primaires

La dose est optimale et ajustée aux paramètres du patient selon les critères définis pour l'étude (âge, poids, fonction rénale, dose minimale efficace (INESSS), bradycardie) chez 70% des patients. 15 des 50 patients ont une dose trop basse ou trop élevée selon le « Guide d'utilisation optimale de l'INESSS ». (Tableau 9)

Lorsque ces critères sont modifiés pour tenir compte du portait clinique, soit une dose plus élevée sans présence d'effets indésirables ou une dose plus faible (que la dose minimale efficace) chez une personne âgée et de petit poids, 94% des cas rencontrent la définition de dose optimale (il reste seulement 3 patients n'ayant pas la dose optimale).

5.1. Évaluation de la dose selon les critères définis dans notre étude vs critères modifiés

	INESSS	Critères modifiés
Dose trop basse chez patient <85 ans + sans effet indésirable	2	2
Dose trop basse chez patient >85 ans + petit poids ou perte poids significative	2	
Dose trop élevée chez patient >85 ans + sans effet indésirable	10	
Dose trop élevée >85 ans + perte poids significative	1	1
Total patients (%)	15 (30%)	3 (6%)

Tableau 9 : Evaluation de la dose selon l'INESSS et selon les critères modifiés

6. Les issues secondaires

6.1. Suivi d'efficacité

Dans 52% des cas (n= 26), on retrouve un suivi d'efficacité dans la dernière année par la présence d'un score, d'une note précisant le stade ou d'une note sur l'évolution de la maladie. L'information était retrouvée soit dans la section notes médicales du dossier patient (sous la feuille sommaire, la liste des problèmes bio-psycho-médicaux, l'évaluation médicale globale ou les notes d'évolution) ou dans la section soins infirmiers (SMAF). Le SMAF était surtout utilisé pour la prise de données sur le score cognitif lorsqu'il n'était pas disponible dans les notes médicales.

Pour ces 26 patients, on retrouve 7 score du MMSE, 2 évaluations de l'échelle de Reisberg, 2 scores du MoCA, 7 données sur l'évolution de la maladie et 12 sur le stade. Plusieurs informations pouvaient être disponibles pour un même patient. Si on regarde les 17 patients admis en 2013 ou avant, un suivi d'efficacité était disponible pour seulement 5 patients soit 29,4%. L'annexe 7 comporte les critères de suivi suggérés selon l'INESSS et la RAMQ.

6.2. Présence d'un effet indésirable qui pourrait justifier l'arrêt du traitement

14% des patients (n=7) ont un effet indésirable majeur qui pourrait être un critère d'arrêt du traitement. Ces 14% représentent les pertes de poids significatives qui ont été relevées chez les patients sous IACHe (soit 16,7% des patients sous IACHe).

6.3. Présence d'un autre critère qui pourrait justifier l'arrêt du traitement

44% des patients (n=22) ont un critère autre qui pourrait justifier l'arrêt du traitement.

- 15 patients ont un déclin de la maladie sur la dernière année.
- 2 patients ont un déclin de la maladie sur la dernière année et refusent régulièrement le traitement.
- 2 patients ont un MMSE inférieur à 5.
- 1 patient a un Reisberg à 7.

- 1 patient a une molécule non adaptée au stade de sa maladie et est agressif avec un trouble du comportement.
- 1 patient est agressif et a un comportement imprévisible.

6.4. Prise d'un ou plusieurs médicaments avec action anticholinergique

Chez les patients recevant un IChE (n = 42), 43% des patients reçoivent un anticholinergique et un IChE de manière concomitante. Lorsqu'un anticholinergique est utilisé, le plus fréquemment reçu est la quétiapine (83%, n=15), (tableau 10). En fait, des anticholinergiques reçus, 94% sont aussi des antipsychotiques.

Anticholinergiques	Nb patients	%
Quetiapine	15	83%
Clozapine	1	6%
Olanzapine	1	6%
Tolterodine	1	6%
Total général	18	100%

Tableau 10 : Les anticholinergiques prescrits

6.5. La fonction rénale

La dernière clairance de la créatinine (Clcr) calculée pour le patient et exprimée en millilitre par minute (ml/min) a été relevée systématiquement du logiciel GESPHARx selon la formule proposée pour le patient. Un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale est nécessaire pour les patients sous galantamine ou mémantine mais ne l'est pas pour donépézil ou rivastigmine selon la monographie du produit et le guide de l'INESSS. Pour les patients sous galantamine ou mémantine, tous les patients avaient la dose adaptée à la dernière Clcr estimée. Pour 60% des patients, la créatinine sérique entrée dans le logiciel GESPHARx et utilisée pour le calcul de la Clcr datait de moins d'un an. Elle était de plus de 2 ans chez 8% des patients.

7. Discussion

7.1. Issue primaire (dose optimale)

L'issue primaire était de valider si la dose reçue était optimale et ajustée selon les paramètres du patient, selon les critères définis pour l'étude (âge, poids, fonction rénale, dose minimale efficace (INESSS), bradycardie). Cette étude a permis de valider qu'elle l'est chez **70%** des patients. Toutefois lorsque ces critères sont modifiés pour tenir compte du portait clinique, **94%** des cas rencontrent la définition de dose optimale.

Cette définition modifiée de la dose optimale est plus adaptée à la pratique clinique de nos centres d'hébergement. En effet, elle s'adapte plus au profil de chaque patient et elle permet d'augmenter et optimiser la dose s'il n'y a pas la présence d'effets indésirables et accepte une dose plus faible pour la rivastigmine (jugée en dessous de la dose minimale efficace) pour un patient âgé (de plus de 85 ans) et de petit poids (< 45 kg). Le résultat de 94% avec les critères modifiés est très satisfaisant et nous n'avons aucune recommandation à cet effet.

7.2. Suivis d'efficacité

Sur les 50 patients, bien que nous ayons utilisé une définition très large pour le suivi d'efficacité dans la dernière année, soit une évaluation cognitive ou fonctionnelle avec échelle, une note dans la section évolution ou mention du stade de la maladie, un tel suivi d'efficacité n'est retrouvé que pour **52%** des patients (n = 26). Comme attendu, la présence des suivis dans la dernière année est moindre pour les patients admis depuis plusieurs années, soit 29,4% pour les patients admis en 2013 ou avant.

Bien que la RAMQ propose des critères de suivi annuel d'efficacité (annexe 7) pour permettre le remboursement du traitement pour les patients en ambulatoire, aucun prérequis n'est spécifié en hébergement et il est laissé au médecin traitant la réévaluation périodique de la poursuite du traitement. Le fait que la durée de traitement depuis l'admission en hébergement soit de 996 jours indique qu'une majorité de patients reçoit ces traitements sur une longue période et qu'une réévaluation périodique devrait être mise en

place. De plus, un traitement avec un IChE et/ou la mémantine est initié après l'admission en soins de longue durée chez 30% des patients, ce qui nous laisse supposer la présence d'un objectif spécifique qui justifierait l'initiation d'un tel traitement.

Nous recommandons donc qu'un **suivi systématique** conjoint entre pharmacien, médecin et infirmier soit mis en place après 3 à 6 mois d'admission en soins de longue durée. Cette période de 3 à 6 mois permettrait au patient de s'acclimater à son nouveau milieu de vie. Par la suite, et ce de façon annuelle, en ligne avec le « Guide d'utilisation optimale de l'INESSS », la poursuite de traitement pourrait être revue à l'aide d'une évaluation cognitive et/ou fonctionnelle ainsi qu'une revue des effets indésirables et des autres paramètres liés à la prise du traitement.

Pour les nouveaux traitements initiés en longue durée, nous suggérons que les objectifs visés par le traitement soient élaborés et suivis étroitement selon la recommandation de l'INESSS, soit dans les 3 premiers mois pour évaluer la tolérance, puis à 6 mois pour un suivi d'efficacité et enfin au moins annuellement par la suite.

7.3. Effets indésirables

L'effet indésirable pertinent retrouvé dans notre étude concerne la perte de poids significative. A noter qu'aucun autre effet indésirable ciblé dans notre étude n'a été relevé dans les dossiers patients. Les IChE peuvent contribuer à l'anorexie et à la perte de poids. Toutefois, des facteurs autres incluant notamment la maladie en tant que telle peuvent être présents chez une personne âgée avec un trouble cognitif majeur. Néanmoins, la poursuite d'un IChE devrait être réévaluée car c'est une raison assez importante pour justifier l'arrêt du traitement ou une diminution de dose.

Nous n'avons pas retrouvé d'information pour les effets gastro-intestinaux, l'insomnie et l'anorexie pour respectivement 83%, 28% et 7% des cas. Toutefois, la mention non retrouvée indique que l'information n'a pas pu être relevée dans le dossier-patient, et ne signifie donc pas que le patient ne présente pas cet effet indésirable pour autant. Comme la bradycardie est un effet indésirable des IChE qui se doit d'être monitoré, cette information était systématiquement indiquée dans le dossier-patient, dans la section paramètre/suivi. Il

est intéressant de noter que dans notre échantillon, aucun patient ne présentait de la bradycardie.

Au vu de ces résultats, nous recommandons un suivi de la tolérance et de certains paramètres tels que le poids et la fréquence cardiaque en plus du suivi annuel d'efficacité. De plus, lorsqu'un patient présente une diminution de poids significative, nous suggérons qu'une **réévaluation de la dose ou de la poursuite de traitement** soit discutée et envisagée.

7.4. Critères d'arrêt du traitement

Des troubles du comportement ont été relevés pour 54% des patients. L'interprétation de ce résultat est complexe du fait que la démence est associée à des SCPD (symptômes comportementaux et psychologiques de la démence) et que plusieurs patients présentaient des troubles de comportement dès l'admission en soins de longue durée. L'agressivité était notée chez 12% des patients et le refus de prise de la médication chez 4%. En soins de longue durée, comme le traitement est préparé et administré par le personnel infirmier, il n'y a pas de problème d'observance sauf si le patient refuse son traitement ou s'il ne peut pas le prendre ou l'avaler.

Selon le « Guide d'utilisation optimale de l'INESSS » ainsi que Geri-RxFiles, la progression de la maladie à un stade avancé ou la progression du déclin plus rapide qu'avant le traitement sont des raisons qui peuvent justifier l'arrêt de ce traitement. Il a été cependant difficile de déterminer si le déclin était plus rapide après qu'avant le traitement. Toutefois, on note un déclin de la maladie chez 17 patients (dont 2 avec un refus régulier de prendre le traitement). Concernant le stade avancé de la maladie, chez ceux pour qui on a l'information (soit 22 patients), dix patients (46%) ont un stade avancé dont 2 patients avec un score MMSE inférieur à 5, 1 avec un score Reisberg à 7. Pour les autres patients, on note la mention stade avancé sur leur dossier. La poursuite de traitement chez un patient avec un trouble neurocognitif majeur avancé en séjour longue durée devrait être périodiquement réévaluée afin de déterminer si les bénéfices sont plus grands que les risques.

Nous recommandons qu'à chaque **suivi annuel de l'évaluation cognitive et/ou fonctionnelle, un questionnement sur les bénéfices** (vs risques) du traitement pour le patient soit discuté en considérant le stade de la maladie et les critères d'arrêt. Suite à une discussion entre pharmaciens, nous avons créé une fiche (annexe 8), qui pourra servir de mémo pour optimiser le suivi du patient sous IChE ou sous mémantine.

7.5. Prise concomitante de médicaments avec charge anticholinergique

Il semble important d'étudier si le patient reçoit un anticholinergique de façon concomitante avec un IChE car ce sont des mécanismes d'antagonisme fonctionnel, ce qui provoque des interactions pharmacodynamiques telle que la diminution d'efficacité de l'IChE. Sur les 42 patients recevant un IChE, **43%** reçoivent également une molécule antagoniste. À noter qu'aucun patient ne recevait plus d'une molécule. En fait, lorsqu'un anticholinergique est reçu, c'est un antipsychotique chez 94% des patients (n = 17/18). Des recommandations au sujet des antipsychotiques sont proposées dans le paragraphe ci-dessous.

7.6. Prise concomitante de médicaments antipsychotiques

64% des patients reçoivent un **antipsychotique régulier** de façon concomitante. Dans les TNC majeurs, la prise d'antipsychotique devrait être évitée si possible. En fait, plusieurs comportements tels que l'errance, la fugue ou encore les cris ne répondent pas au traitement antipsychotique. Les mesures non-pharmacologiques devraient être avant tout privilégiées. Lorsque les antipsychotiques sont utilisés, la plus petite dose sur la plus petite période de temps devrait être l'objectif visé. La prise régulière d'antipsychotiques devrait être constamment réévaluée afin de vérifier si ces traitements sont toujours indiqués / nécessaires, et si possible procéder au sevrage.

Les antipsychotiques atypiques ont été largement utilisés pour traiter les comportements et symptômes psychologiques de la démence survenant chez des patients atteints de MA y compris délires, agression, agitation, hallucinations, sommeil, comportement d'opposition et errance. Cependant, ces antipsychotiques atypiques portent un avertissement de la FDA en raison du **risque accru de décès** chez les patients atteints de MA. En clinique, des études

conduites à la fois avec l'olanzapine et la rispéridone à faible dose montre une diminution de manière significative des symptômes psychologiques associés à la démence d'Alzheimer. Cependant, l'utilisation clinique des antipsychotiques est associée à des **effets indésirables graves** tels que somnolence, infection des voies urinaires, œdème et démarche anormale.(1) La présence concomitante d'antipsychotique et d'IChE augmenterait le risque d'effets extrapyramidaux, et pourtant dans notre échantillon, 24 des 42 patients sous IChE (57%) reçoivent cette association. Les risques d'effets extrapyramidaux et d'augmentation de la morbidité/mortalité sont présents avec les antipsychotiques et doivent être considérés lors de la réévaluation de la poursuite de traitement. Comme la plupart des antipsychotiques (quétiapine, olanzapine, clozapine) ont aussi des propriétés anticholinergiques, ils sont des antagonismes d'action à l'IChE, et diminuent donc potentiellement ses effets bénéfiques.

Nous recommandons qu'une **analyse spécifique de la prise d'antipsychotiques** chez des patients avec TNC majeurs soit envisagée pour mieux comprendre la problématique (dose, durée, tentative de sevrage, etc.) et dégager des recommandations d'utilisation.

VI. Conclusion de l'évaluation pharmaceutique à Montréal

L'étude faite à l'Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci à Montréal portait sur le suivi pharmacothérapeutique des patients traités par un IChE ou par la mémantine et avait comme objectif principal de vérifier que la dose des molécules soit adaptée au patient et de s'assurer de la présence d'un suivi.

Les résultats sur les doses sont très satisfaisants, elles étaient ajustées et optimales dans 94% des cas. Par contre, seulement 52% des patients de l'étude ont eu un suivi d'efficacité récent (c'est-à-dire dans l'année) et 58% présentaient un critère pouvant potentiellement justifier l'arrêt du traitement. De plus, nous avons constaté que 43% des patients recevant un IChE avaient aussi un traitement à visée anticholinergique et 64% recevaient un antipsychotique sur une base régulière.

Devant ces suivis incomplets voire absents et ces interactions médicamenteuses trop importantes, nous avons proposé de mettre en œuvre un protocole de réévaluation

systematique des patients en séjour longue durée ainsi qu'une étude plus approfondie sur la problématique de ces interactions médicamenteuses.

Le pharmacien a un rôle primordial dans la prise en charge de la MA et une place privilégiée de par son accessibilité, son contact fréquent, la connaissance du patient et de son environnement. Il est là pour sensibiliser et informer le public sur cette maladie. Il va pouvoir aider, accompagner et soutenir le patient et les aidants afin de comprendre au mieux la maladie et ses traitements. En effet, le bon usage du médicament va passer par une explication adaptée des modalités de prise, une bonne compréhension du traitement et de la maladie ainsi qu'une vérification/gestion des interactions médicamenteuses. Le soutien et l'accompagnement sont des notions importantes, a fortiori dans le cas de la MA : il faut savoir avant tout être à l'écoute et accessible.

Bibliographie

1. Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2018;98:297–307.
2. <http://recap-ide.blogspot.com/2014/10/physiologie-de-linflux-nerveux.html> (Accessed: 3rd October 2018)
3. <http://lecerveau.mcgill.ca/> (Accessed: 3rd October 2018)
4. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep* 2015;67:195–203.
5. Bisht K, Sharma K, Tremblay M-È. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress* 2018;9:9–21.
6. Yuste JE, Tarragon E, Campuzano CM, Ros-Bernal F. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 2015;9:322.
7. Bhuvanendran S, Kumari Y, Othman I, Shaikh MF. Amelioration of Cognitive Deficit by Embelin in a Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease-Like Condition in a Rat Model. *Front Pharmacol* 2018;9:665.
8. Molin P, Rockwood K. Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer – Perspective gériatrique*. *Can Geriatr J* 2016;19:74–82.
9. Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Thomas-Antérion C. Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : comment les explorer ?, Behavioral troubles in bv-FTD: how to explore them? *Rev Neuropsychol* 2013;me 5:119–128.
10. <https://www.has-sante.fr> (Accessed: 3rd October 2018)
11. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, Flier WMV der. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2016;388:505–517.
12. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851666/fr/alzheimer-les-travaux-de-la-has. (Accessed: 3rd October 2018)
13. Gandy S, DeKosky ST. Toward the Treatment and Prevention of Alzheimer's Disease: Rational Strategies and Recent Progress. *Annu Rev Med* 2013;64:367–383.
14. <http://www.santepubliquefrance.fr/> (Accessed: 3rd October 2018)

15. Kuller LH, Lopez OL. Dementia and Alzheimer's disease: A new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2011;7:540–550.
16. <https://www.francealzheimer.org> (Accessed: 3rd October 2018)
17. <http://invs.santepubliquefrance.fr/> (Accessed: 3rd October 2018)
18. Masliah E, Mallory M, Deerinck T, DeTeresa R, Lamont S, Miller A, Terry RD, Carragher B, Ellisman M. Re-evaluation of the structural organization of neuritic plaques in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:619–632.
19. <http://lecerveau.mcgill.ca/> (Accessed: 3rd October 2018)
20. Gremer L, Schölzel D, Schenk C, Reinartz E, Labahn J, Ravelli RBG, Tusche M, Lopez-Iglesias C, Hoyer W, Heise H, Willbold D, Schröder GF. Fibril structure of amyloid- β (1-42) by cryo-electron microscopy. *Science* 2017;358:116–119.
21. White JA, Manelli AM, Holmberg KH, Van Eldik LJ, LaDu MJ. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid- β 1–42 on astrocyte-mediated inflammation. *Neurobiol Dis* 2005;18:459–465.
22. Hu J, Akama KT, Krafft GA, Chromy BA, Van Eldik LJ. Amyloid- β peptide activates cultured astrocytes: morphological alterations, cytokine induction and nitric oxide release. *Brain Res* 1998;785:195–206.
23. Chouliaras L, Rutten BPF, Kenis G, Peerbooms O, Visser PJ, Verhey F, van Os J, Steinbusch HWM, van den Hove DLA. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2010;90:498–510.
24. Coppieters N, Dieriks BV, Lill C, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M. Global changes in DNA methylation and hydroxymethylation in Alzheimer's disease human brain. *Neurobiol Aging* 2014;35:1334–1344.
25. Fischer A. Targeting histone-modifications in Alzheimer's disease. What is the evidence that this is a promising therapeutic avenue? *Neuropharmacology* 2014;80:95–102.
26. Bordet R. Le système cholinergique central : un acteur incontournable du traitement de la maladie d'Alzheimer – Central cholinergic system and Alzheimer's disease treatment. *T Thérapeutique* 2009;23:8.
27. <http://www.chups.jussieu.fr> (Accessed: 20th September 2018)
28. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006;66:236–238.

29. Grill JD, Apostolova LG, Bullain S, Burns JM, Cox CG, Dick M, Hartley D, Kawas C, Kremen S, Lingler J, Lopez OL, Mapstone M, Pierce A, Rabinovici G, Roberts JS, Sajjadi SA, Teng E, Karlawish J. Communicating mild cognitive impairment diagnoses with and without amyloid imaging. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:35.
30. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, Mormino E, Chhatwal J, Amariglio R, Papp K, Marshall G, Albers M, Mauro S, Pepin L, Alverio J, Judge K, Philiossaint M, Shoup T, Yokell D, Dickerson B, Gomez-Isla T, Hyman B, Vasdev N, Sperling R. Tau PET imaging in aging and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2016;79:110–119.
31. Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:519–527.
32. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BNM, Scheltens P, Visser PJ, Amyloid PET Study Group, Verfaillie SCJ, Zwan MD, Adriaanse SM, Lammertsma AA, Barkhof F, Jagust WJ, Miller BL, Rosen HJ, Landau SM, Villemagne VL, Rowe CC, Lee DY, Na DL, Seo SW, Sarazin M, Roe CM, Sabri O, Barthel H, Koglin N, Hodges J, *et al.* Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1939–1949.
33. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:131–144.
34. Verlinden VJA, van der Geest JN, de Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2016;12:144–153.
35. Morris JC, Blennow K, Froelich L, Nordberg A, Soininen H, Waldemar G, Wahlund L-O, Dubois B. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *J Intern Med* 2014;275:204–213.
36. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry* 2013;12:92–98.
37. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, 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;34:939–944.

38. Milner B, Klein D. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions: memory and memories-looking back and looking forward. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:230.
39. Stokholm J, Vogel A, Gade A, Waldemar G. Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:54–59.
40. Barrett AM, Eslinger PJ, Ballentine NH, Heilman KM. Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology* 2005;64:693–699.
41. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708–714.
42. Parakh R, Roy E, Koo E, Black S. Pantomime and imitation of limb gestures in relation to the severity of Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2004;55:272–274.
43. Ju Y-ES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol* 2014;10:115–119.
44. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, Albert M, Amatniek JC, Marder K, Bell K, Hauser WA, Stern Y. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol* 2009;66:992–997.
45. Han L, Cole M, Bellavance F, McCusker J, Primeau F. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2000;12:231–247.
46. Bernick C, Cummings J, Raman R, Sun X, Aisen P. Age and rate of cognitive decline in Alzheimer disease: implications for clinical trials. *Arch Neurol* 2012;69:901–905.
47. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012;78:1456–1463.
48. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, Morris JN, Rebok GW, Unverzagt FW, Stoddard AM, Wright E, ACTIVE Study Group. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006;296:2805–2814.
49. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie> (Accessed: 12th September 2018)

50. Ngandu T, von Strauss E, Helkala E-L, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007;69:1442–1450.
51. Barnes D, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence- *The Lancet Neurology*. 2011;10:819-828
52. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374:523-532
53. Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES, Cox NJ, Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, Hunt G, McGarry K, Patel D, Potosky AL, Sanders-Bush E, Silberberg D, Trevisan M. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med* 2010;153:176–181.
54. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819–828.
55. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 2017;390:2673–2734.
56. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2681001/fr/aricept-donepezil-inhibiteur-de-l-acetylcholinesterase. (Accessed: 18th July 2018)
57. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. (Accessed: 18th July 2018)
58. Coman H, Nemeş B. New Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. *Int J Gerontol* 2017;11:2–6.
59. Valera E, Spencer B, Masliah E. Immunotherapeutic Approaches Targeting Amyloid- β , α -Synuclein, and Tau for the Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Neurotherapeutics* 2016;13:179–189.
60. Maqbool M, Mobashir M, Hoda N. Pivotal role of glycogen synthase kinase-3: A therapeutic target for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* 2016;107:63–81.
61. Khoury R, Grysman N, Gold J, Patel K, Grossberg GT. The role of 5 HT6-receptor antagonists in Alzheimer's disease: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:523–533.

62. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:1465-1858.
63. Wojsiat J, Zoltowska KM, Laskowska-Kaszub K, Wojda U. Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects. *Oxid Med Cell Longev* 2018: 16
64. Burstein AH, Sabbagh M, Andrews R, Valcarce C, Dunn I, Altstiel L. Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2018;5:149–154.
65. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2014 ;7 :1465-1858
66. Hughes RE, Nikolic K, Ramsay RR. One for All? Hitting Multiple Alzheimer's Disease Targets with One Drug. *Front Neurosci* 2016;10:177.
67. Chintapenta M, Spence J, Kwon HI, Blaszczyk AT. A Brief Review of Caprylidene (Axona) and Coconut Oil as Alternative Fuels in the Fight Against Alzheimer's Disease. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm* 2017;32:748–751.
68. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kuller LH, Robbins JA, Tracy RP, Woolard NF, Dunn L, Snitz BE, Nahin RL, Furberg CD, Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253–2262.
69. <https://www.inesss.qc.ca/activites/transfert-de-connaissances/outils-pour-professionnels-maladie-dalzheimer-et-autres-troubles-neurocognitifs.html> (Accessed: 3rd July 2017)

Annexes

Annexe 1 : MMSE version GRECO

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

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

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

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

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

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

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

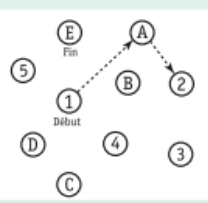


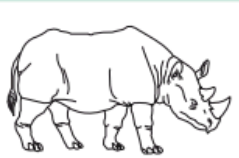
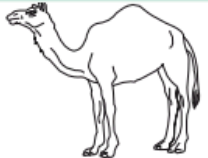
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

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

Annexe 2 : MoCA

Points						
VISUOSPATIAL/ÉXÉCUTIF						
<i>Copier le cube</i>		<i>Dessiner l'horloge (onze heures dix) 3 points</i>				
						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /5	
DÉNOMINATION						
						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /3			
MÉMOIRE						
<i>Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire un rappel 5 minutes après.</i>						
	Visage	Velour	Église	Marguerite	Rouge	Pas de point
1 ^{er} essai						
2 ^e essai						
ATTENTION						
<i>Lire la série de chiffres (1 chiffre/seconde)</i>						
Le patient doit la répéter	<input type="checkbox"/>	2	1	8	5	4
Le patient doit la répéter à l'envers	<input type="checkbox"/>	7	4	2		
<i>Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. (Pas de point si 2 erreurs)</i>						
<input type="checkbox"/>	F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					<input type="checkbox"/> /1
<i>Soustraire série de 7 à partir de 100</i>						
<i>(4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts; 2 ou 3 correctes : 2 pts; 1 correcte : 1 pt; 0 correcte : 0 pt)</i>						
<input type="checkbox"/>	93	<input type="checkbox"/>	86	<input type="checkbox"/>	79	<input type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/>	72	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	65
						<input type="checkbox"/> /3
LANGAGE						
<i>Répéter :</i>						
"Le colibri a déposé ses œufs sur la table." <input type="checkbox"/>			"L'argument de l'avocat les a convaincus." <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> /2
<i>Fluidité du langage :</i>						
Nommer un maximum de mots commençant par la lettre "F" en 1 minute				<input type="checkbox"/> (Nb. 11 mots)		<input type="checkbox"/> /1
ABSTRACTION						
<i>Similitude en ex. : banane, orange = fruit</i>						
train - bicyclette <input type="checkbox"/>			montre - règle <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> /2
RAPPEL (points pour rappel SANS INDICES seulement)						
<i>Doit se souvenir des mots</i>		Visage	Velours	Église	Marguerite	Rouge
<i>Sans indices</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Indice de catégorie</i>						
<i>Indice choix multiples</i>						
ORIENTATION						
<input type="checkbox"/>	Date	<input type="checkbox"/>	Mois	<input type="checkbox"/>	Année	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Jour	<input type="checkbox"/>	Endroit	<input type="checkbox"/>	Ville	<input type="checkbox"/>
TOTAL (ajouter 1 point si scolarité ≥ 12 ans)						
<input type="checkbox"/> /30						
<i>Normal : 26/30</i>						

Annexe 3 : Répartition des patients selon les unités ou installations

Unités	Nombre (Nb) de lits	Nb patients recevant un IChE et/ou mémantine	% Patients TT / Nb lits	Nb dossiers sélectionnés
SJ	140	18	12,9	5
PDB	20	10	50	5
MC	220	32	14,5	5
SL	147	44	29,9	9
QS	96	23	23,9	6
NDM1 SUD	74	8	11	5
NDM 2	114	9	7,9	5
NDM 3	115	17	14,7	5
NDM 4	55	8	9	5
Total	981	169		50

Annexe 4 : Critères explicites et spécificités sur la méthodologie

Projet d'évaluation de l'acte pharmaceutique – « Suivis pharmacothérapeutiques des patients recevant des IChE et mémantine en longue durée »

Critères explicites et spécificités sur la méthodologie

- 1) Objectif : Évaluer la présence d'indicateurs de suivis d'efficacité et d'innocuité
 - a. Issue primaire : Dose optimale et ajustée selon les paramètres du patient (âge, poids, fonction rénale, dose minimale efficace (selon INESSS), bradycardie)
 - b. Issues secondaires :
 - i. Présence d'un suivi d'efficacité (cognitif, fonctionnel, comportemental) dans la dernière année en fonction du stade de la maladie afin de déterminer si le patient en retire encore des bénéfices.
Selon les notes médicales de la dernière année.
 - ii. Présence d'effets indésirables qui pourraient justifier l'arrêt de la médication :
 1. Anorexie et/ou nausées avec une diminution du poids (diminution de 5% dans les derniers 6 mois)
 2. Bradycardie (< 55 battements/min.)
 3. Insomnie
 4. Effets indésirable GI (saignements digestifs, nausée et diarrhée problématique)
 - iii. Présence d'un autre critère qui pourrait justifier arrêt :
 1. Stade très avancé (stade 7 sur échelle Reisberg, MMSE < 5)
 2. Agressivité, troubles du comportement récent malgré la prise d'un IChE et/ou mémantine
 3. Adhérence (pt refuse périodiquement le traitement)
 4. Déclin (les fonctions cognitives, fonctionnelles et comportementales sont en déclin comparé aux fonctions avant le traitement)
 - iv. Prise d'un ou de plusieurs médicaments avec action anticholinergique chez patient recevant un IChE.
 - v. Présence de bradycardie (< 55 battements/min) chez un patient recevant un IChE et un médicament bradycardisant.
 - vi. Ajustement de la médication avec fonction rénale
- 2) Quand : été 2017 (collecte et analyse par étudiante française)
- 3) Nombre de dossiers à revoir :
 - a. En date de mai 2017, nous avons 170 patients qui recevaient un IChE (donépézil, galantamine, rivastigmine) et/ou mémantine

- b. L'objectif est de revoir 50 dossiers patients répartis à travers les différents pavillons. Les dossiers seront répartis proportionnellement à travers les unités / pavillons.
- 4) Unités évaluées => longue durée
- a. St-Joseph (140 lits)
 - b. Pavillon des Bâisseurs (20 lits)
 - c. Manoir Cartierville (220 lits)
 - d. Saint-Laurent (147 lits)
 - e. 4-Saisons (96 lits)
 - f. NDM – 1^{er} sud (74 lits)
 - g. NDM – 2^e (114 lits)
 - h. NDM – 3^e (115 lits)
 - i. NDM – 4^e (55 lits)
- 5) Critères d'inclusion :
- a. Dossiers actifs (patients qui reçoivent présentement une des molécules ciblées)
 - b. Patients admis en soins de longue durée
- 6) Critères d'exclusion :
- a. Patients admis dans les trois derniers mois
- 7) Une analyse descriptive des patients sur un IChE et/ou mémantine sera faite soit :
- Âge moyen
 - Sexe
 - Molécule actuelle (et dosage)
 - % de patients qui reçoivent l'association (IChE et mémantine)
 - Diagnostic
 - Stade actuel de la maladie
 - Date de la dernière évaluation
 - % de patients qui reçoivent la molécule actuelle depuis admission au RLS BCSTL
 - Durée de traitement depuis admission au RLS
 - % de patients qui reçoivent une dose sous-thérapeutique (et médicaments spécifiques)
 - Prise concomitante d'un antipsychotique régulier.

Les éléments pour évaluer l'issue primaire et les issues secondaires seront aussi mesurés tel que mentionné plus haut.

Annexe 5 : Feuille de collecte recto verso et ses index

Identification			
Numéro de dossier : 000 _____		Unité : _____	
Date d'admission : / /		Age : ____ ans	
Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		Poids le plus récent : ____ kg Date : / /	
Cl créat : _____ mL/min Date : / /			
Diagnostic			
MA <input type="checkbox"/>		Démence mixte <input type="checkbox"/>	
Autre : _____			
Traitement actuel ¹			
Donépézil	5mg DIE <input type="checkbox"/>	7.5mg DIE <input type="checkbox"/>	10mg DIE <input type="checkbox"/>
Galantamine	8mg DIE <input type="checkbox"/>	16mg DIE <input type="checkbox"/>	
	24mg DIE <input type="checkbox"/>	32mg DIE <input type="checkbox"/>	
	Croqué ou écrasé <input type="checkbox"/>		
Rivastigmine caps	1.5mg BID <input type="checkbox"/>	3mg BID <input type="checkbox"/>	
	4.5mg BID <input type="checkbox"/>	6mg BID <input type="checkbox"/>	
Rivastigmine patch	4.6mg/24h <input type="checkbox"/>	9.5mg/24h <input type="checkbox"/>	
Mémantine	5mg DIE <input type="checkbox"/>	5mg BID <input type="checkbox"/>	
	10mg am <input type="checkbox"/>	10mg BID <input type="checkbox"/>	
	et 5mg soir <input type="checkbox"/>		
		Depuis admission : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	
		Si non, date introduction : / /	
		Changement dosage : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	
		Détails :	
		Moment prise : Matin <input type="checkbox"/> Soir ² <input type="checkbox"/>	
Stade de la maladie et évolution			
Score MMSE : / 30	Date : / /	Stade maladie : Léger <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère <input type="checkbox"/> Très sévère <input type="checkbox"/>	
Échelle de Reisberg : / 7	Date : / /	Date : / /	
Autre test : _____	Date : / /		
Évolution de l'état : Amélioration <input type="checkbox"/>		Stable <input type="checkbox"/>	Déclin <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> Date : / /
Critères potentiels d'arrêt du traitement : tolérance			
Sous ICHÉ		Sous mémantine	
Insomnie : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>		Insomnie : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>	
Perte poids significative ³ : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			
Anorexie : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>			
Bradycardie ⁴ : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			
→ si oui, prise bradycardisant : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			
GI (saignement dig/ Nausées / Diarrhées) : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>			
Autres critères potentiels d'arrêt du traitement			
Agressivité : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>			
Comportement perturbé : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>			
Refus/ pb observance : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			
Interaction médicamenteuse ⁵			
Prise simultanée d' anticholinergique : 1 <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>		Prise simultanée d'antagoniste NMDA : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	
Prise d'antipsychotique régulière : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			
Remarques/ bilan des issues			
Dose optimale ⁶ O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> Si non, ajustement à la fonction rénale: O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			
Présence d'un suivi d'efficacité: O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/>			
Présence d'un EI qui pourrait justifier l'arrêt du traitement: O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			
Présence d'un autre critère qui pourrait justifier l'arrêt du traitement : O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Si oui lequel : _____			
Autres remarques:			

Listes de molécules

Anticholinergiques			
A-C	D-H	I-O	P-T
Amantadine	Darifenacin	Imipramine	Paroxetine
Amitriptyline	Desipramine	Lithium	Pericyazine
Baclofen	Dicyclomine	Loperamide	Perphenazine
Belladonna	Dimenhydrate	Loxapine	Pimozide
Benztropine mesylate	Diospyramide	Meclizine	Prochlorperazine
Brompheniramine	Diphenhydramine	Meperidine	Procyclidine
Carbamazepine	Diphenoxylate /	Methocarbamol	Promethazine
Chlordiazepoxide/clidinium	Atropine	Methotrimeprazine	Pyrilamine
Chlorpheniramine	Doxepin	Nortriptyline	Quetiapine
Chlorpromazine	Ethopropazine	Olanzapine	Ranitidine
Cimetidine	Fesoterodine	Orphenadrine	Solifenacin
Clomipramine	Flavoxate	Oxcarbazepine	Thiothixene
Clozapine	Fluphenazine	Oxybutynin	Tizanidine
Cyclobenzaprine	Glycopyrrolate		Tolterodine
Cyproheptadine	Hydroxyzine		Trifluoperazine
	Hyoscine		Trihexyphenidyl
	butylbromide		Trimipramine
			Trospium

Source : Geri-RxFiles – les anticholinergiques à activité modérée à élevée

Antagonistes NMDA

Amantadine
Dextrometorphan
Kétamine

Bradycardisants

A-C	D-L	M-P	S-V
Acebutolol	Digoxin	Metoprolol	Sotalol
Amiodarone	Diltiazem	Nadolol	Timolol
Atenolol	Dronedarone	Nebivolol	Verapamil
Bisoprolol	Esmolol	Pindolol	
Carvedilol	Labetalol	Propafenone	
		Propranolol	

Source: Bêta-bloquants, BCC non dihydropyridine, anti-arythmique

Antipsychotiques

Aripiprazole
Clozapine
Halopéridol
Quétiapine
Olanzapine
Rispéridone

Index de la feuille de collecte

1. Précisions de termes

1. Molécule(s) actuelle(s)
2. Soir= Au souper / Au coucher
3. Perte poids significative= diminution de 5% ou plus au cours des 6 derniers mois
4. Bradycardie= Inférieur à 55 battements/minute
5. Se référer aux listes au dos de la feuille de collecte
6. Dose optimale et ajustée selon les paramètres du patient (âge, poids, fonction rénale, dose minimale efficace (selon INESSS), bradycardie)

« O » signifie oui et « N » signifie non.

2. Où chercher l'information pour la collecte ?

- On regarde essentiellement sur les **12 derniers mois** dans les notes d'évolution du dossier patient pour l'évolution de l'état et les effets indésirables
- De l'information peut être donnée par **une infirmière ou un médecin** du service (à ce moment cela sera noté dans la section « remarques »)
- L'identification du patient (Numéro dossier, unité, date d'admission, âge, sexe) = **GESP HARx**
- Poids le plus récent = Dossier patient dans la section « **paramètres/suivis** » ou dans la section service professionnelles « **Dépistage service nutrition** »
- Clairance de la créatinine = **GESP HARx** selon la formule proposée par le logiciel
- La date de la clairance de la créatinine= Date de la **dernière** créatinine sérique selon **GESP HARx**
- Diagnostic= **GESP HARx** ou dans le dossier patient sur la fiche « **profil pharmacologique** » ou dans les notes médicales « **évaluation médicale globale** » ou « **feuille sommaire** » ou sur la « **liste des problèmes bio-psycho-sociaux** »
- Traitement actuel et posologies antérieures si il y a lieu= **GESP HARx** section ordonnance
- L'observance= Dossier patient dans la section soins infirmiers « **SMAF- Prendre ses médicaments** » ou dans les **notes infirmiers**
- Stade de la maladie et évolution= Dossier patient dans la section **notes médicales** ou dans section soins infirmiers « **SMAF** » ou dans les notes médicales « **évaluation médicale globale** » ou « **feuille sommaire** » ou sur la « **liste des problèmes bio-psycho-sociaux** »

- Tolérance = Dossier patient dans le service rubrique **notes médicales** ou dans la section soins infirmiers, dans les notes ou dans la section « **SMAF-comportement et/ou agir de façon approprié** ». Pour les effets gastro-intestinaux, il y a parfois une feuille complétée avec un tableau concernant ces effets.
- Pour la perte de poids, la section service professionnelles « **Dépistage service nutrition** » vient compléter les informations relevées dans les « paramètres/suivis »
- Bradycardie= Dossier patient dans la section « **paramètres/suivis** »
- Interaction médicamenteuse= On confronte les molécules de **GESP HARx** section ordonnance avec les listes de molécules au dos de la feuille de collecte

Annexe 6 : Classement par l'INESSS des scores MMSE, MoCA et Reisberg

- MMSE :
 - 26- 30 : considéré comme normal
 - 20-25 : présence d'une atteinte cognitive légère
 - 10-18 : présence d'une atteinte cognitive modérée
 - 3-9 : présence d'une atteinte cognitive sévère
 - <3 : présence d'une atteinte cognitive très sévère

- MoCA :
 - 27-30 : considéré comme normal
 - 18-26 : présence d'une atteinte cognitive légère
 - 10-17 : présence d'une atteinte cognitive modérée
 - <10 : présence d'une atteinte cognitive sévère

- Reisberg :

Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de déclin cognitif (fonctionnement normal) : <ul style="list-style-type: none"> • n'éprouve aucune difficulté dans la vie quotidienne.
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Déclin cognitif très léger (il peut s'agir de changements normaux associés à l'âge ou de signes précoces de la MA) : <ul style="list-style-type: none"> • oublie les noms et l'emplacement des objets; • peut avoir de la difficulté à trouver ses mots.
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Déclin cognitif léger (présent, dans certains cas, dans la phase initiale de la MA) : <ul style="list-style-type: none"> • a de la difficulté à s'orienter dans un endroit inconnu; • a de la difficulté à fonctionner au travail.
Stade 4	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Déclin cognitif modéré (stade léger de la MA) : <ul style="list-style-type: none"> • a de la difficulté à accomplir des tâches complexes (finances, magasinage, planification d'un repas avec des invités).
Stade 5	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Déclin cognitif relativement grave (stade modéré de la MA) : <ul style="list-style-type: none"> • a besoin d'aide pour choisir ses vêtements; • a besoin qu'on lui rappelle que c'est l'heure de la douche ou du bain.
Stade 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Déclin cognitif grave (stade modéré à sévère de la MA) : <ul style="list-style-type: none"> • perd la notion des expériences et événements récents de sa vie; • a besoin d'aide pour prendre son bain ou a peur de prendre son bain; • a de plus en plus besoin d'aide pour aller aux toilettes ou est incontinent.
Stade 7	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Déclin cognitif très grave (stade sévère de la MA) : <ul style="list-style-type: none"> • utilise un vocabulaire très restreint qui se réduira bientôt à quelques mots seulement; • perd la capacité de marcher et de s'asseoir; • a besoin d'aide pour manger.

Annexe 7 : Critères de suivi INESSS et RAMQ

- D'après l'INESSS :

Après l'amorce d'un traitement avec un IChE et (ou) la mémantine, il devrait y avoir une évaluation de la tolérance et de l'adhésion au traitement **dans les trois mois** ainsi qu'une évaluation de l'efficacité du médicament sur le fonctionnement intellectuel, l'humeur, le comportement, l'autonomie, sur les activités de la vie quotidienne, les activités de la vie domestique et les interactions sociales dans les **six mois après le début du traitement**.

De plus, il devrait y avoir une évaluation de l'efficacité du traitement, des effets indésirables, de l'adhésion au traitement, de la gestion des interactions médicamenteuses, du poids, des signes vitaux, des fonctions hépatiques et rénales **au moins une ou deux fois par année**.

- D'après le remboursement par la RAMQ :

Pour une demande initiale concernant les **IChE**, un **MMSE** de 10 ou plus est nécessaire (s'il est de plus de 26, il faudra une justification), et un **degré d'atteinte** doit être évalué pour 5 domaines (le fonctionnement intellectuel, l'humeur, le comportement, l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne et de la vie domestique ainsi que pour le fonctionnement social.) Cette autorisation initiale est valable **6 mois**. Pour une demande de poursuite de traitement, le **MMSE doit avoir baissé de 3 points ou plus** par période de 6 mois et un ou plusieurs des domaines cités ci-dessus doivent être **stable ou en amélioration**. Cette autorisation sera valable pour une durée de **maximum 12 mois**.

Pour une demande initiale concernant la **mémantine**, un **MMSE** de 3 à 14 est nécessaire, et un **degré d'atteinte** doit être évalué pour 5 domaines (le fonctionnement intellectuel, l'humeur, le comportement, l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne et de la vie domestique ainsi que pour le fonctionnement social.) Cette autorisation initiale est valable **6 mois**. Pour une demande de poursuite de traitement, au moins 3 des domaines cités ci-dessus doivent être **stables ou en amélioration**. Cette autorisation sera valable pour une durée de **maximum 6 mois**.

- **Remarque RAMQ** : *Si le MMSE est indisponible ou impossible à faire, le **stade** de La maladie peut être renseigné pour les demandes de remboursement.*

Annexe 8 : Suivis des patients sous IChE et/ou mémantine

Aide-mémoire

1. La dose est-elle optimale ?

- Le patient reçoit-il la dose minimale efficace ?
- La dose maximale (Dmax) est-elle ajustée chez les populations à risque (petit poids, âgé > 85 ans) en présence d'effets indésirables ?
- La dose est-elle ajustée en présence d'insuffisance rénale pour galantamine et mémantine ?
- À noter qu'ils sont tous contre-indiqués si insuffisance hépatique sévère sauf pour donépézil
- À noter que galantamine ne peut être ni croquée, ni écrasée (comprimé à longue action à l'intérieur de la capsule)

	Donépézil (Aricept®)	Galantamine (Reminyl®)	Rivastigmine po (Exelon®)	Rivastigmine patch (Exelon®)	Mémantine (Ebixa®)
Dmax suggérée chez la population à risque	5mg DIE		3mg BID		
Dose minimale efficace	5mg DIE	16mg DIE	3mg BID	10 (9,5mg/24 h)	5mg BID
Ajustement IR Dmax		Clcr 9-60ml/min = 16mg/j Clcr<9ml/min = C-I			Clcr 30-49 ml/min =5mg BID <i>sauf si bien toléré</i> Clcr 15-29ml/min= 5mg BID Clcr<15ml/min = C-I

2. Évaluation périodique de la tolérance

IACHÉ	<ul style="list-style-type: none">○ Symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement) généralement légers, transitoires et liés à la dose.<ul style="list-style-type: none">▪ <u>La perte d'appétit/anorexie et perte de poids sont à surveiller.</u>○ Autres effets indésirables possibles: effets cholinergiques (bradycardie, incontinence urinaire, syncope, chute, cauchemar) ; agitation (initialement) ; insomnie ; augmentation du risque de saignements GI (chez patients avec ATCD, prise AINS)
Mémantine	<ul style="list-style-type: none">○ Généralement bien tolérée○ Céphalée ; étourdissement ; constipation

3. Évaluation des interactions médicamenteuses (pour les IACHÉ)

- Anticholinergiques (antagonisme d'action)
 - Voir liste dans Geri-RxFiles
 - Vigilance a aussi une liste
- Médicaments bradycardisants (effet additif sur la F.C.) (BB, diltiazem, vérapamil, digoxine, amiodarone, carbamazépine, ...) → donc prudence
- AINS (augmentation du risque d'ulcère)
- Anti-psychotiques (augmentation du risque d'effets extrapyramidaux) et certains (quétiapine, olanzapine et clozapine) ont aussi des propriétés anticholinergiques

4. Suivi systématique après 3 à 6 mois (post admission en hébergement) puis annuellement

- Évaluation cognitive et/ou fonctionnelle → efficacité vs objectifs thérapeutiques visés
- Poids, signes vitaux (dont la F.C.)
- Fonction hépatique et rénale (annuellement pour ajustement au besoin)
- Évaluation des critères d'arrêt de la médication
 - Effets indésirables pouvant être reliés aux IACHÉ (nausées avec perte de poids, bradycardie, effets inds GI, sommeil perturbé, cpt perturbé, agressivité)
 - Déclin plus rapide de la maladie dans les derniers mois
 - Comorbidités importantes rendant le traitement inacceptable
 - Progression de la démence à un stade avancé (eg. stade 7 sur échelle Reisberg)
 - Pt ne peut pas prendre le traitement ou le refuse
- Si cessation, le faire graduellement sur 2 à 4 semaines pour permettre la reprise s'il est jugé que pt décline trop rapidement

SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'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 ;

De 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.