

# **La maladie d'Alzheimer**

**Michel Dupond**

## Table des matières

1. Introduction.....	1
2. Historique.....	1
3. Prévalence de la maladie.....	2
3.1. Définition de la Prévalence d'une maladie (P).....	2
3.2. La prévalence de la maladie.....	2
4. Symptômes de la maladie.....	3
5. Aspects neuropathologiques de la maladie.....	4
5.1. L'atrophie corticale.....	5
5.2. Les plaques séniles.....	5
5.3. Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF).....	6
6. Les traitements de la maladie d'Alzheimer.....	7
6.1. Les anticholinestérasiques (AchE).....	7
6.2. Les antiglutamates.....	7

# 1. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est un problème majeur de société. En se référant au nombre estimé actuellement de 800 000 malades en France et en considérant une moyenne de 3 cellules familiales autour d'un malade, ce sont plus de 2 400 000 personnes qui sont concernées plus ou moins directement par la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer ou *démence sénile de type Alzheimer* est un trouble neurodégénératif qui entraîne la perte des fonctions mentales suite à la détérioration du tissu du cerveau. La démence (du latin *demens* qui signifie "sans esprit" ou "privé de mental") est une réduction acquise des capacités cognitives suffisamment importante pour retentir sur la vie du sujet et entraîner une perte d'autonomie. Les zones particulièrement atteintes peuvent être la mémoire, l'attention, le langage ou la résolution de problèmes. Dans les dernières étapes de la démence, les personnes atteintes peuvent être désorientées en temps (ignorant le jour, la semaine, le mois ou l'année), en lieu (ignorant où ils se trouvent) ou en personne (ignorant qui ils sont). La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé : elle représente plus de 70 % des démences en France. La maladie d'Alzheimer, comme d'autres maladies neurodégénératives et amyloïdogéniques, est causée par le dépôt d'agrégats protéiques filamenteux, communément désignés sous le terme de fibres amyloïdes. Dans chacune de ces maladies, un fragment protéique spécifique subit un changement conformationnel, le faisant passer d'un état soluble vers un état insoluble fibrillaire.

## 2. Historique

Pour la première fois, il y a exactement 100 ans, en 1906, Alois Alzheimer (Figure 1) médecin psychiatre allemand, décrit un cas de démence présénile survenant chez une femme âgée de 51 ans. La maladie de Mme Auguste D. (Figure 2), ayant débuté par un délire de jalousie, évolue rapidement vers une désintégration des fonctions intellectuelles. A l'examen post mortem, le cerveau de la patiente a révélé la présence de deux types de lésions corticales : des enchevêtrements de fibrilles intracellulaires nommées dégénérescences neurofibrillaires et des plaques séniles caractérisées par le dépôt d'une substance particulière.

Durant les années qui suivirent, les symptômes de la maladie d'Alzheimer sont perçus comme faisant partie du déclin "normal" du cerveau en raison du vieillissement. C'est Kraepelin qui, en 1912, dans son traité de psychiatrie parle pour la première fois de la "maladie d'Alzheimer" pour caractériser cette démence neurodégénérative du sujet âgé, pouvant parfois atteindre le sujet de moins de 60 ans. La maladie est alors reconnue comme une véritable maladie et non plus comme un processus normal du vieillissement. La maladie d'Alzheimer représente désormais un secteur d'intérêt important pour les chercheurs.



Figure 1. Alois Alzheimer

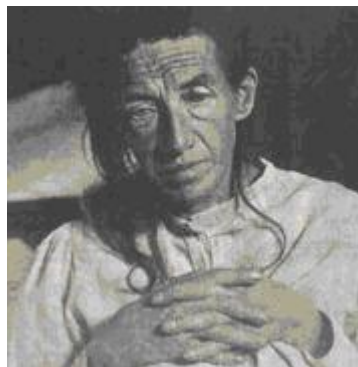


Figure 2. Mme Auguste D

### 3. Prévalence de la maladie

#### 3.1. Définition de la Prévalence d'une maladie (P)

A un moment donné, la prévalence d'une maladie, c'est la proportion des individus atteints de la maladie étudiée par rapport au nombre totale d'individus (malades et non malades) dans la population étudiée. A un moment donné, la prévalence d'une maladie, c'est la proportion des individus atteints de la maladie étudiée par rapport au nombre totale d'individus (malades et non malades) dans la population étudiée.

	Malades (Cas dans les enquêtes cas / témoins)	Non malades (Témoins dans les enquêtes cas / témoins)
Exposés	A	B
Non exposés	C	D

Tableau 1. Répartition des malades

La prévalence est calculé par la formule suivante :

$$P = (A+C) / (A+B+C+D) = (A+C) / T$$

$$\text{L'intervalle de confiance (IC) à 95 \% pour (P) = } P \pm 1.96 \{ [P (1-P)] / T \}^{1/2}$$

#### 3.2. La prévalence de la maladie

Plus de 24 millions de personnes dans le monde souffrent de la maladie d'Alzheimer ou de troubles apparentés. Selon une étude parue récemment dans la revue médicale britannique *The Lancet*, plus de 24 millions de personnes dans le monde souffrent de la maladie d'Alzheimer ou de troubles apparentés et leur nombre devrait doubler tous les vingt ans, avec un nouveau cas toutes les sept secondes.

Selon des experts internationaux, la maladie d'Alzheimer et les autres formes de démence devraient toucher 42 millions de personnes dans le monde en 2020 et plus de 81 millions d'ici 2040. Chaque année, ce sont 4,6 millions de nouveaux cas qui sont diagnostiqués, soit un nouveau cas toutes les sept secondes. Il semblerait que

les pays en développement soient les plus touchés. En effet, selon les estimations de scientifiques de l'organisme "Alzheimer Disease International" (ADI) représentant 75 associations nationales de malades dans le monde, 6 cas sur 10 sont diagnostiqués dans ces pays.

En France, près de 800 000 personnes sont atteintes par cette maladie ou par des troubles apparentés, dont les trois quarts se trouvent en situation de maintien à domicile. La maladie d'Alzheimer touche de 2 à 5 % de la population autour de 65 ans et de 12 à 20 % environ au-delà de 85 ans. On estime qu'il y aurait en France, chaque année, aux alentours de 100000 nouveaux cas de maladie d'Alzheimer, dont environ les deux tiers survenant chez des personnes de plus de 79 ans. Or, la tranche d'âge de plus de 65 ans représente actuellement 9,4 millions de personnes, elle devrait atteindre les 14 millions d'individus (+ 48%) en 2025.

AGE	Hommes
75-79	4,60%
80-84	9,60%
85-89	15,00%
90 et plus	21,00%

AGE	Femmes
75-79	10,00%
80-84	15,30%
85-89	23,00%
90 et plus	46,50%

Tableau 2. Prévalence chez les hommes    Tableau 3. Prévalence chez les femmes

## 4. Symptômes de la maladie

Le caractère irréversible et progressif de la maladie d'Alzheimer génère souvent des souffrances psychologiques importantes, autant pour la personne atteinte que pour l'entourage. Se manifestant au début par des oublis et une désorientation dans le temps et l'espace, les symptômes s'amplifient peu à peu : les fonctions intellectuelles comme la mémoire, l'orientation et la capacité de résoudre des calculs mentaux se dégradent et la personnalité change. Ces symptômes s'expliquent par la dégénérescence des cellules nerveuses du cerveau.

On pourra en général évoquer une possible maladie d'Alzheimer devant un syndrome associant :

- Troubles de mémoires
- Altération de la personnalité
- Aphasie : On parle d'aphasie quand un individu a perdu totalement ou partiellement la capacité de communiquer, c'est-à-dire de parler et/ou de comprendre ce qu'on lui dit.

- Agnosie : Impossibilité de reconnaître des objets et des personnes, alors que les fonctions sensorielles (vision, audition, toucher, etc.) sont normales.
- Apraxie : Une apraxie est un trouble acquis du comportement gestuel volontaire, intentionnel, empêchant la réalisation sur commande de certains gestes, alors qu'il n'existe ni déficit moteur ou sensitif, ni incoordination, ni troubles majeurs de la compréhension. La progression de la maladie d'Alzheimer s'étend sur dix ans en moyenne, mais elle peut prendre de deux à vingt ans. La maladie d'Alzheimer débute généralement après l'âge de 60 ans, mais certaines personnes, et ces cas sont heureusement très rares, en sont atteintes dès l'âge de 30 ans (forme génétique).

La maladie d'Alzheimer peut se manifester selon deux formes : la forme sporadique, constituant de 90 % à 95 % des cas, qui apparaît spontanément chez les personnes âgées, et la forme familiale (Familial Alzheimer's disease – FAD), d'origine génétique, qui apparaît chez les sujets sains et pouvant toucher plusieurs générations d'une même famille. La forme sporadique peut se développer de façon inopinée chez n'importe qui. Toutefois, on sait maintenant que chez certaines personnes la probabilité de développer la maladie d'Alzheimer est un peu plus grande. C'est le cas de personnes porteuses de l'allèle epsilon 4 ( $\epsilon 4$ ) du gène de l'apolipoprotéine E situé sur le chromosome 19. Cette protéine, transporteur du cholestérol, interagit avec des récepteurs cellulaires impliqués dans le métabolisme des lipides. Elle jouerait également un rôle dans la fibrillogénèse en favorisant la formation de fibres. Il existe trois allèles du gène correspondant :  $\epsilon 2$  (présent chez environ 5% de la population générale),  $\epsilon 3$  (présent chez 70 à 80% de la population générale) et  $\epsilon 4$  (présent chez 10 à 20 % de la population générale), codant pour trois isoformes de la protéine : ApoE2, ApoE3 et ApoE4. La présence de  $\epsilon 4$  accroît le risque de développer la maladie. Il ne s'agit pas d'un facteur causal, mais d'un terrain qui en augmente la probabilité, le développement de la maladie nécessitant la mise en jeu d'autres facteurs. A l'inverse, il existe en nombre très restreint des formes familiales, consécutives à des mutations génétiques transmissibles. Ces mutations portent sur le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) dans la région qui code pour le peptide amyloïde ( $A\beta$ , voir ciaprès) et sur les gènes de la présélinine 1 (PS1) et de la présélinine 2 (PS2), qui régulent le gène APP. Les descendants auxquels le gène muté est transmis développent systématiquement la maladie. Il s'agit souvent de formes précoces, survenant entre 35 et 60 ans. Cinq mutations u gène codant pour APP (sur le chromosome 21) ont été décrites comme responsables des cas familiaux de la maladie. Elles sont situées à proximité des sites d'action des  $\beta$  et  $\gamma$ -secrétases, enzymes intervenant dans la formation du peptide  $A\beta$  en clivant APP. Les présélinines 1 et 2 sont deux protéines de structure voisine possédant sept domaines transmembranaires. Elles interviennent dans le métabolisme d'APP. Leur mutation engendre le dysfonctionnement du processus de maturation d'APP et de l'équilibre de la  $\beta$  et de la  $\gamma$ -secrétase. Cinquante-quatre mutations sur le gène codant pour PS1 (chromosome 14) ont été décrites dans plus d'une centaine de familles. Dans la PS2, codée par le chromosome 1, trois mutations ont été observées

## 5. Aspects neuropathologiques de la maladie

La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par des lésions histopathologiques bien précises qui sont les plaques séniles (PS) dans le domaine extra cellulaire et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) au niveau intraneuronal. Une troisième lésion caractéristique est l'atrophie corticale.

### 5.1. L'atrophie corticale

Chez les patients atteints de MA, le cerveau peut perdre 8 à 10 % de son poids tous les dix ans alors que chez des sujets sains cette perte n'est que de 2 %. L'atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique (Figure 3).

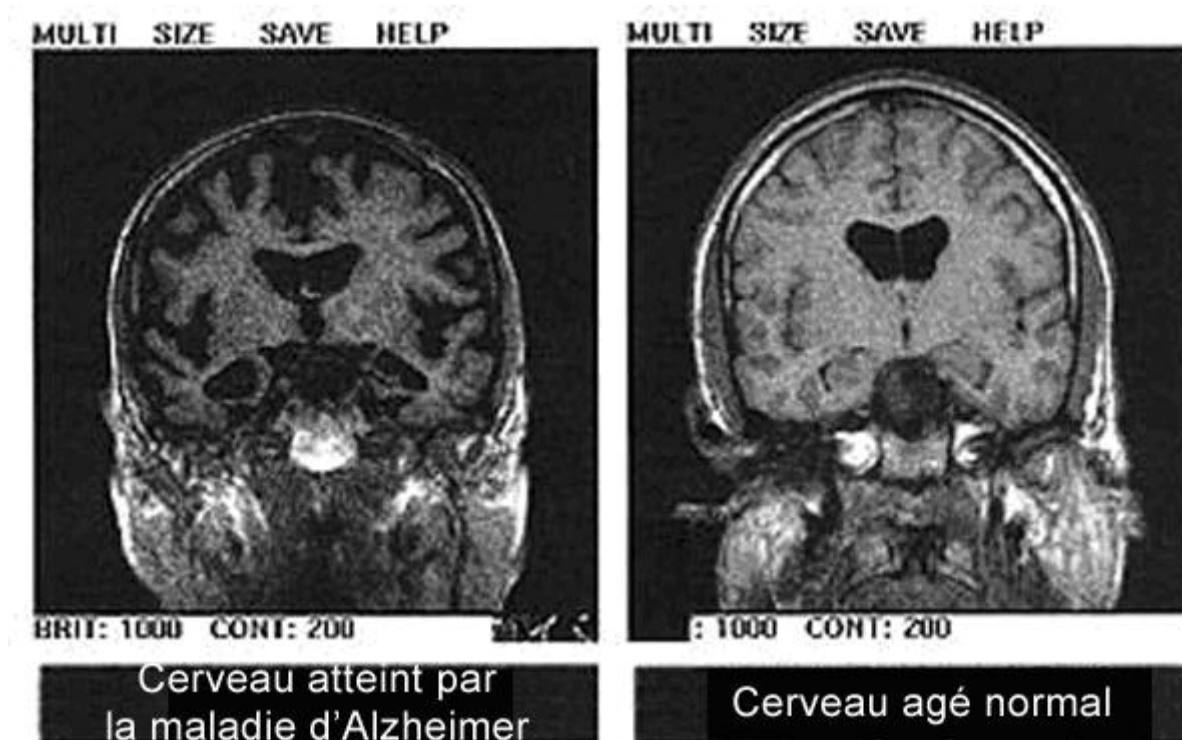


Figure 3. Comparaison des examens d'IRM cérébrale d'un sujet normal (à droite) et d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer (à gauche)

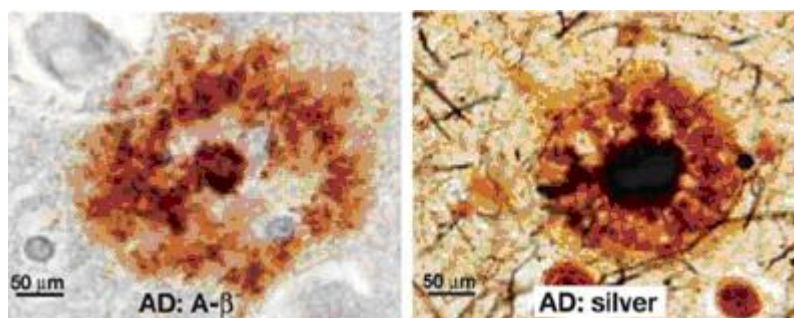
### 5.2. Les plaques séniles

Les plaques neuritiques (Figure 4) sont une des deux lésions cérébrales nécessaires au diagnostic de la MA, effectué *post mortem*. Ce sont des dépôts extracellulaires de substance qui est constituée de filaments d'un polypeptide de 39 à 43 acides aminés appelée peptide amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ), générés par clivage de la glycoprotéine membranaire, APP (voir ci-après). La forme majoritaire de  $A\beta$  retrouvée au sein des plaques neuritiques comprend 42 acides aminés ( $A\beta_{42}$ ), une forme plus longue et plus hydrophobe particulièrement prédisposée à générer des agrégats d' $A\beta$ . Toutefois, la forme d' $A\beta$  se terminant à l'acide aminé 40 ( $A\beta_{40}$ ), qui est plus abondamment produite par les cellules que la forme  $A\beta_{42}$ , est

habituellement co-localisée avec A $\beta$ 42 dans les plaques. Les peptides A $\beta$ 39 et A $\beta$ 43 sont des espèces minoritaires qui interviennent également dans les plaques.

La taille des plaques neuritiques dans les coupes microscopiques de cerveaux de patients Alzheimer varie de très large façon puisqu'elles possèdent un diamètre de 60 à 130 Å et mesurent de 0,1 à plusieurs centaines de micromètres de longueur, et la densité ainsi que le degré de compactage des fibres amyloïdes présentent eux aussi de larges variations inter-plaques. Les amas amyloïdes sont entourés de prolongements neuritiques et de cellules gliales (microglie et astrocytes), preuves de la mort cellulaire.

La nature "amyloïde" du dépôt peut être démontrée par la coloration au rouge Congo ou à la Thioflavine T, car ces marqueurs se fixent sélectivement sur les substances amyloïdes. Les substances amyloïdes ont en commun leur structure physicochimique en long feuillet  $\beta$  qui les rend insolubles. Au cours de l'évolution de la maladie, ces plaques séniles envahissent le cortex cérébral, les noyaux sous-corticaux ainsi que le cervelet.

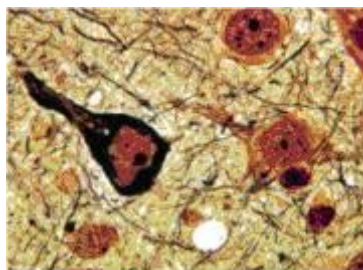


*Figure 4. Plaques séniles neuritiques. Observation microscopique des plaques séniles par une technique d'immunohistochimie (à gauche) ou une technique de coloration par imprégnation argentique (à droite). AD : Alzheimer's Disease ; A- $\beta$  : peptide  $\beta$ -amyloïde)*

### 5.3. Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

A l'inverse des plaques séniles, les DNF (Figure 5) se situent à l'intérieur des neurones. Ce sont des échevaux de filaments anormaux constitués, entre autres, d'une forme hyperphosphorylée de la protéine tau qui prend alors l'aspect de paires de filaments hélicoïdaux. La protéine tau normalement phosphorylée (2 ou 3 fois contre 5 à 9 fois dans la MA) joue un rôle dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal qui transportent les matériaux synthétisés du corps cellulaire vers les terminaisons nerveuses.





*Figure 5. Enchevêtrements neurofibrillaires. Coupe histologique présentant des dégénérescences neurofibrillaires révélée par une technique d'imprégnation argentique*

Ces DNFs peuvent être des marqueurs dans d'autres maladies neurodégénératives impliquant la pathologie Tau, nommées tauopathies. Le peptide A $\beta$  est pour ces raisons considéré comme le principal moteur de la maladie d'Alzheimer.

## 6. Les traitements de la maladie d'Alzheimer

Seul un tiers des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont actuellement traités en France. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif de cette maladie. Elle ne se guérit pas. En revanche les médicaments peuvent agir sur les troubles cognitifs et comportementaux spécifiques à la maladie d'Alzheimer.

La mise en place de traitements contre la maladie d'Alzheimer est très récente. La première molécule : la tacrine, a été mise sur le marché en 1994. Bien qu'ayant prouvé son efficacité, elle n'est plus commercialisée aujourd'hui en raison de sa toxicité avérée pour le foie. Depuis, des médicaments de deuxième génération ont été développés. Seuls quatre sont commercialisés en France : trois appartiennent à la famille des anticholinestérasiques et le dernier est un antiglutamate. Tous sont des traitements symptomatiques.

### 6.1. Les anticholinestérasiques (AchE)

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des lésions du cerveau (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires). Ces lésions sont accompagnées d'une diminution de l'acétylcholine. L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui permet aux neurones de la mémoire de communiquer. Les anticholinestérasiques ont pour action d'empêcher la dégradation de cette molécule.

Indiqués dans les formes légères à modérément sévères, les anticholinestérasiques ont montré leur efficacité dans les domaines de la cognition. L'entourage du patient note généralement une amélioration globale, tant au niveau du comportement que dans les gestes quotidiens. En revanche, il n'y a pas d'amélioration significative en terme de mémoire.

Les anticholinestérasiques regroupent trois molécules différentes mais de même efficacité : donépézil (Aricept)<sup>1</sup>, galantamine (Reminyl)<sup>2</sup> et rivastigmine (Exelon)<sup>3</sup>. Ils

1 <http://www.doctissimo.fr/medicament-ARICEPT.htm>

2 <http://www.doctissimo.fr/medicament-REMINYL.htm>

3 <http://www.doctissimo.fr/medicament-EXELON.htm>

présentent toutefois des effets indésirables fréquents au niveau digestif (nausées, perte d'appétit, diarrhées).

## 6.2. Les antiglutamates

Cette classe thérapeutique, apparue en 2002, ne contient qu'un seul médicament : la mémantine (Ebixa).<sup>4</sup> Il est indiqué chez les patients plus avancés, des stades modérément sévères à sévère de la maladie d'Alzheimer.

Les antiglutamates visent à bloquer les récepteurs du glutamate, molécule responsable d'une excitation toxique du système nerveux. Ils ont pour effet de retarder la perte des fonctions cognitives allant parfois jusqu'à les améliorer chez certains patients. On note aussi des effets positifs sur les activités quotidiennes et les troubles du comportement. La mémantine est par ailleurs bien tolérée par les malades.

---

4 <http://www.doctissimo.fr/medicament-EBIXA.htm>