

Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et perspectives thérapeutiques

Françoise Forette¹ et Jean-Jacques Hauw²

1 AP-HP, Hôpital Broca ; Université Paris V, Fondation Nationale de Gérontologie-ILC, Paris, France

2 AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière ; UPMC ; CRICM ; Académie nationale de Médecine, Paris, France

Texte reçu le 1 mars 2010 ; accepté le 15 juillet 2010

Mots clés :
maladie d'Alzheimer ;
traitement

Résumé – La dégénérescence progressive des neurones au cours de la maladie d'Alzheimer entraîne des anomalies des systèmes de neurotransmetteurs qui sont à la base des traitements substitutifs. Quatre inhibiteurs de l'acetyl-cholinesterase ont été mis sur le marché dans l'indication du traitement symptomatique de la maladie : les méta-analyses ont confirmé le bénéfice sur les fonctions cognitives, le comportement et les activités de la vie quotidienne. La mémantine, inhibiteur des récepteurs glutamatergiques, a démontré une activité sur les fonctions cognitives et le déclin fonctionnel aux stades sévères de la maladie.

Les considérables progrès de la connaissance de la maladie permettent maintenant d'envisager des approches qui agiront sur la cascade des lésions du cerveau et permettront de retarder, voire d'enrayer le processus pathologique. L'hypothèse amyloïde permet d'envisager des approches immunologiques actives ou passives et des inhibiteurs de gamma ou beta secretases. Des travaux plus récents ont pour cible la protéine tau hyperphosphorylée. La plasticité cérébrale, l'utilisation de cellules souches offre des espoirs plus lointains.

Keywords:
Alzheimer's;
treatment

Abstract – Treatment of Alzheimer's Disease and Future Approaches. The progressive neuronal loss in Alzheimer's disease leads to neurochemical abnormalities which provide the basis for symptomatic treatments. Four cholinesterase inhibitors were released in this indication. Meta-analyses have confirmed a beneficial effect on cognitive functioning and activities of daily living. The NMDA receptor antagonist, memantine, was also approved for the treatment of moderate to severe and may be associated. Progress in the patho-physiology of the disease offers some hope of new treatments acting on the cerebral lesions. The amyloid hypothesis allowed the emergence of active or passive immunotherapies, and of secretase inhibitors or modulators. Recent studies have targeted the P tau protein. The brain plasticity and the uses of stem cells offer more distant hope.

1. Introduction

Les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer ont eu un rôle primordial dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ils ont démontré que les symptômes de la maladie pouvaient être modifiés par une approche pharmacologique, prouvant aux chercheurs et aux investisseurs industriels que le mythe de la non curabilité absolue de la maladie était faux et qu'une démarche pas à pas, comparable à celle utilisée par les spécialistes du Syndrome d'Immuno-déficience Acquise (SIDA), était prometteuse. Ils ont prouvé qu'une amélioration des symptômes apportée par les traitements substitutifs, certes modérée mais perçue par le médecin, les aidants et le patient permettait à ce dernier de mener

plus longtemps quelques années de vie appréciée des siens. Ce gain est souvent sous-estimé et il n'est pas convenable que si peu de patients en bénéficient dans notre pays.

2. Les traitements symptomatiques substitutifs

La dégénérescence progressive des neurones qui survient au cours de la maladie d'Alzheimer entraîne des anomalies des systèmes de neurotransmetteurs. Le déficit le plus important concerne le système cholinergique fortement impliqué dans les mécanismes de la mémoire. D'où la mise au point de traitements cholinergiques qui visent à remplacer le neurotransmetteur le plus défaillant, l'acétylcholine. Mais d'autres déficits sont observés,

notamment au niveau des systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques, histaminergiques et neuropeptidiques. On sait donc, d'emblée, que le remplacement d'un seul neurotransmetteur ne suffira pas à combler tous les déficits.

2.1. Les traitements cholinergiques

Quatre médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase ont été mis sur le marché dans l'indication du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère :

- la tacrine (Cognex[®]) le premier traitement commercialisé, n'est plus prescrit en raison d'un risque d'hépatotoxicité. Il a été le précurseur et probablement le plus efficace,
- le donepezil (Aricept[®]),
- la rivastigmine (Exelon[®]),
- la galantamine (Rémintyl[®]).

Ces médicaments substitutifs d'une sécrétion insuffisante par l'organisme sont symptomatiques ; ils agissent sur les symptômes mais non sur le mécanisme étiopathogénique de la maladie, qui poursuit son évolution. L'augmentation des doses qui accroîtrait l'efficacité thérapeutique est rendue impossible par les effets indésirables cholinergiques. Ces derniers sont le plus souvent gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, mais des crampes musculaires, une bradycardie sont possibles.

Les essais contrôlés ont démontré une amélioration modérée mais significative des fonctions cognitives, des activités de la vie quotidienne et du jugement global porté sur le patient par ses proches et le médecin. La pertinence clinique des échelles d'efficacité utilisées a été critiquée mais la méta-analyse Cochrane, portant sur 13 essais randomisés en double aveugle contre placebo de 6 à 12 mois a confirmé le bénéfice sur les fonctions cognitives, le comportement et les activités de la vie quotidienne.^[1] Une autre méta-analyse, portant sur 16 essais contrôlés, corrobore de même l'effet positif sur les troubles neuropsychiatriques et fonctionnels, cause la plus fréquente d'institutionnalisation.^[2] Particulièrement importante est la réduction du temps d'aide et du fardeau de l'aidant.^[3]

L'efficacité prouvée dans les essais contrôlés se maintient pendant un à deux ans.^[4] Certains essais ouverts, qui n'ont pas la même pertinence, ont montré que l'effet des traitements pouvait persister jusqu'à 5 ans, modifiant ainsi l'histoire naturelle de la maladie.^[5] Les traitements sont indiqués dans les phases modérées à modérément sévères de la maladie mais aucune étude n'a pu démontrer leur efficacité dans une phase prodromale, « pré-démentielle » ou dans le *mild cognitive impairment* (MCI) probablement en raison de l'extrême hétérogénéité de cet ensemble d'entités.^[6]

2.2. Les antagonistes des NMDA récepteurs

La mémantine (Ebixa[®]), inhibiteur des récepteurs glutamatergiques, est le premier médicament non cholinergique mis sur le marché. Le mécanisme d'action est probablement plurifactoriel. Théoriquement, les antagonistes des récepteurs glutamatergiques s'opposeraient à une excitotoxicité neurotoxique. Il semble, en fait, qu'à cette action théorique s'ajoute une action purement symptomatique.

Les méta-analyses ont confirmé l'activité sur les fonctions cognitives et le déclin fonctionnel aux stades sévères de la maladie et, plus récemment, aux stades modérés.^[7]

2.3. Indications et efficacité des différents médicaments

L'efficacité de ces médicaments est modeste, certes, mais réelle, authentifiée par les travaux et ressentie par les malades, les familles et les médecins expérimentés qui ont une longue habitude de suivi de ces patients.

Une étude Britannique (AD 2000) avait jeté un doute sur l'efficacité médico-économique de ces classes de médicaments car elle n'avait pas démontré le retard à l'institutionnalisation, critère primaire de cette étude. Cette étude, affectée de biais méthodologiques très importants, avait cependant démontré le même bénéfice sur les fonctions cognitives que les autres travaux.^[8] Elle engagea le *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) britannique à recommander l'abandon de ces médicaments chez les patients atteints. Il est heureusement revenu sur cette recommandation en 2006 devant les critiques du monde médical, universitaire et des familles de patients et a recommandé la prescription des traitements cholinergiques chez les patients à un stade modéré.^[9]

La survenue de ces médicaments a radicalement changé la prise en charge des patients. Certes, ils ne restaurent pas leur autonomie lorsqu'elle est perdue, mais ils permettent à nombre de patients de garder une « surface sociale » qui les autorisent à mener plus longtemps une vie quasi normale, aidés et entourés par leurs proches.

2.4. La bithérapie

L'intérêt de disposer de classes thérapeutiques différentes est de pouvoir les associer pour tenter de potentialiser l'action de chacune d'entre elles. Une étude en double aveugle a pu ainsi montrer un bénéfice lors de l'association de la mémantine au donepezil.^[10] Une étude plus récente vient de démontrer à la fois le bénéfice de l'association et l'effet à long terme de ces médicaments. Les auteurs ont isolé 943 patients suivis au moins un an

(durée moyenne : 5 ans) d'une cohorte de 1539 patients suivis en ouvert de 1983 à 2004. Le délai de placement en institution des patients traités par les traitements cholinergiques s'est allongé de 43 % par rapport aux patients non traités. En cas de bithérapie, il a été de 71 % .^[11] Le caractère « ouvert » de l'essai entraîne des biais méthodologiques importants et l'absence de donnée sur les « perdus de vue » peut notamment être critiquée, mais l'étude montre que l'effet sur le placement n'est observé qu'après plusieurs années de traitement. On ne peut pas négliger les enseignements de ces cohortes non traitées car les études *versus* placebo ne durent, pour des raisons éthiques, que 6 à 12 mois et ne peuvent mettre en évidence un tel bénéfice.

L'ensemble de ces résultats montre que l'abstention thérapeutique est une véritable perte de chance pour ces patients même si l'effet de ces médicaments peut apparaître modeste. Un délai dans la mise en oeuvre du traitement est une autre perte de chance : les essais randomisés *versus* placebo ont montré que lorsque les patients sous placebo pendant 6 mois ou un an reçoivent le produit actif, ils ne récupèrent pas les performances des patients traités d'emblée par le produit actif.^[12]

Toutes ces données basées sur les preuves doivent faire réviser des opinions médicales ou administratives négatives sur l'intérêt des traitements symptomatiques. Ils permettent de préparer et d'attendre les traitements du futur qui agiront sur l'évolution des lésions. Ils seront probablement toujours indispensables, car ces derniers n'agiront probablement pas sur les symptômes de la maladie.

3. Les traitements basés sur le processus de la maladie

Les considérables progrès de la connaissance de la maladie permettent maintenant d'envisager des approches qui agiront sur la cascade des lésions du cerveau et permettront de retarder, voire d'enrayer le processus pathologique (voir Blennov^[13] et Klafki^[14] pour revue).

Ces nouvelles approches reposent sur des hypothèses dont aucune, n'a, à ce jour, reçu confirmation définitive. La plus communément proposée reste l'hypothèse amyloïde.

3.1. L'hypothèse amyloïde

Des deux cibles possibles, la plaque amyloïde extracellulaire et la dégénérescence neurofibrillaire intraneuronale, le choix s'est prioritairement porté sur la première : l'objectif est de tenter d'influencer la production, l'agrégation, le dépôt et/ou la clairance de la protéine amyloïde Abêta. Selon cette hypothèse, l'élément initiateur de la cascade des lésions serait le déséquilibre entre la production d'Abêta et sa clairance physiologique. Dans les maladies

familiales, le déséquilibre serait dû principalement à la surproduction d'Abêta lié aux mutations des gènes de l'APP (précurseur de la protéine amyloïde) et des présénilines, tandis que les maladies sporadiques souffriraient surtout d'une réduction de la clairance de la protéine sous l'influence de facteurs de risque génétiques tels que l'allèle 4 de l'apolipoprotéine E (APOE 4) et de facteurs d'environnement.

L'accumulation en quantité anormalement élevée d'Abêta 42 soluble ou insoluble entraînerait des anomalies synaptiques, la formation progressive des plaques, l'activation de la microglie et des astrocytes avec son cortège d'inflammation, des réactions oxydatives et des altérations ioniques intra-neuronales, des dysfonctionnements neuronaux avec déficit de neurotransmission. *In fine*, des altérations des systèmes de kinases et de phosphatases conduiraient à l'hyperphosphorylation des protéines tau associées aux microtubules et à la formation des dégénérescences neurofibrillaires, conduisant à la mort neuronale et aux déficits cognitifs.

Trois types de traitement basés sur l'hypothèse amyloïde sont en développement :

- les modulateurs de sécrétases,
- l'immunothérapie active (vaccin) ou passive,
- les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde.

3.1.1. Les modulateurs de sécrétases

La protéine amyloïde de 40 à 42 acides aminés provient d'une double section d'une protéine normale de l'organisme, l'APP de 650 à 770 acides aminés. Le métabolisme de l'APP se fait sous l'action simultanée de trois sécrétases (alpha, bêta, et gamma) selon deux voies :

- une voie non amyloïdogène, sous l'action de l'alpha sécrétase qui coupe en deux la séquence de l'Abêta, libérant un gros fragment de l'APP soluble puis sous celle de la gamma sécrétase qui clive le fragment C terminal,
- la voie amyloïdogène se fait sous l'action de la bêta sécrétase qui clive l'APP au début de la séquence de l'A bêta, puis sous celle de la gamma sécrétase qui libère le fragment libre qui constitue le peptide amyloïde Abêta 42 ou Abêta 40.

Pour inhiber la voie amyloïdogène, l'objectif serait soit de stimuler l'alpha sécrétase, soit d'inhiber les bêta ou gamma sécrétases.

3.1.1.1. Les « Bace-1 inhibitors » ou inhibiteurs de bêta sécrétases

Les expérimentations animales ont largement démontré que les souris « Bace knockout » conservaient un phénotype normal, en dépit de l'absence d'activité de bêta secretase.^[15] L'administration orale d'un inhibiteur non peptidique sélectif de Bace-1

diminue le clivage bêta de l'APP et entraîne une réduction significative de l'Abêta 40 et l'Abêta 42 dans le cerveau de souris transgéniques APP.^[16] D'autres expérimentations sont en cours montrant que le développement de cette approche thérapeutique est possible. De très nombreux groupes ont synthétisé de tels inhibiteurs. Peu d'entre eux remplissent toutes les conditions nécessaires au développement.^[17]

3.1.1.2. Les inhibiteurs des gamma sécrétases

Le développement de ces substances pose plus de questions sur les effets secondaires possibles dans la mesure où le clivage de ce site risque d'altérer d'autres fonctions vitales telles que le site Notch dont les fonctions physiologiques sont indispensables, ce qui pourrait interdire un blocage à long terme.^[18] L'objectif est de découvrir des produits sélectifs pour le clivage de l'APP inhibant particulièrement la formation de l'Abêta 42 qui s'agrège le plus.^[19] Certains produits qui n'affectent pas le signal Notch^[20] semblent bien tolérés dans des études de phase I.^[21]

3.1.1.3. Les activateurs de l'alpha sécrétase

Les stimulateurs de l'alpha sécrétase ont pour objectif d'orienter le métabolisme de l'APP vers la voie physiologique non amyloïdogène. Un activateur de la protéine kinase C, testé dans le cancer augmenterait significativement l'activité de l'alpha sécrétase et réduirait la concentration de l'A bêta 42 dans le cerveau de souris transgéniques Alzheimer. Dans la mesure où la bryostatine 1 est déjà largement testée dans le traitement du cancer, des essais pourraient être assez rapidement mis en place chez les patients Alzheimer.^[22]

3.1.2. L'immunothérapie

3.1.2.1. L'immunothérapie active ou « vaccin »

L'immunothérapie active ou « vaccin » a pris son essor après la publication des travaux de D. Schenk sur des souris transgéniques dites PDAPP qui surexpriment le V717F, APP humain muté.^[23] Grâce à leur transgène, les souris surexpriment la protéine amyloïde humaine, qui s'accumule dans le cerveau. Schenk a émis l'hypothèse selon laquelle l'immunisation par la protéine amyloïde serait capable, en stimulant le système immunitaire, de prévenir le dépôt de l'amyloïde, voire d'augmenter sa clairance. Les résultats sont clairs : lorsque les souris sont immunisées avant la formation des lésions, la formation de la plaque amyloïde et les dystrophies neuritiques et de la gliose astrocytaire sont faibles. Lorsque la souris est immunisée alors que les lésions sont déjà constituées, on observe une réduction de la charge en amyloïde, des dystrophies et de la gliose par rapport aux souris transgéniques non vaccinées. Les travaux qui suivirent montrèrent que l'immunisation A bêta réduisait non seulement les plaques mais aussi des

troubles du comportement ainsi que les pertes de mémoire dans ce modèle animal.^[24,25]

L'intérêt de ces travaux a stimulé une expérimentation humaine très rapide, Après une étude de phase I, Elan et Wyeth entreprirent une étude de phase II durant laquelle 298 patients Alzheimer ont été vaccinés par le peptide A bêta tandis que 72 recevaient du placebo.^[26] L'essai fut interrompu brutalement lors de l'apparition de méningo-encéphalites. Au total, 18 patients furent atteints, soit 6 % de la population soumise au traitement actif.^[27] Cet effet secondaire grave fut attribué à une réponse cellulaire T dirigée contre le fragment C terminal du peptide.

Les anticorps anti Abêta attendus ont été développés par 20 % de répondeurs dans la population totale. La vaccination n'a pas démontré un bénéfice significatif sur les critères cognitifs pré-établis dans cet essai arrêté prématurément mais une analyse *post-hoc* a mis en évidence un bénéfice significatif sur un critère composite. Le volume cérébral total a diminué, probablement par clairance de la charge cérébrale en peptide amyloïde.^[28]

Un cas autopsié a mis en évidence la disparition des plaques amyloïdes dans de nombreuses aires du cortex et la persistance de dégénérescences neuro-fibrillaires dans les aires du néocortex dépourvues de plaques, des signes de méningoencéphalite à lymphocytes T, des infiltrats de macrophages dans la substance blanche et une persistance de l'angiopathie amyloïde.^[29] La disparition des plaques amyloïdes suggère que l'immunisation contre l'Abêta a pu conduire à une clairance de cette molécule. Un examen de cerveau d'un patient vacciné indemne de méningoencéphalite a confirmé cette hypothèse.^[30]

Un sous échantillon de l'étude a montré que 19 des patients ayant développé des anticorps dirigés contre l'Abêta ont montré pendant un an un déclin cognitif et une détérioration des activités de la vie quotidienne inférieurs aux neuf patients qui n'avaient pas développé d'anticorps. En dépit de la petite taille de l'échantillon, ces données suggèrent que les anticorps dirigés contre la plaque amyloïde sont susceptibles de ralentir le déclin cognitif lié à la maladie d'Alzheimer.^[31]

En dépit des effets secondaires graves, l'ensemble des données encourage clairement la poursuite des travaux dans cette voie. L'objectif est de garder la production d'anticorps en évitant la réponse cellulaire T délétère. L'utilisation d'adjuvants différents et surtout de fragments d'A bêta qui n'induieraient pas de réponse lymphocytaire T pathogène sont en cours d'expérimentation.^[32]

3.1.2.2. L'immunothérapie passive

L'immunisation passive à l'aide d'anticorps anti- dans le but de traiter voir de prévenir la maladie est un autre approche prometteuse. Des anticorps monoclonaux humanisés sont des candidats potentiels.

Des molécules capables de drainer A bêta vers le sang à travers la barrière hémato-encéphalique pourraient constituer des anticorps « thérapeutiques ». ^[33] L'injection d'immunoglobulines intraveineuses chez 5 patients a permis de diminuer le niveau d'A bêta total dans le liquide céphalorachidien, d'augmenter ce niveau de 233 % dans le sérum tandis que le test cognitif ADAS-cog s'améliorait de 3,7 point en 6 mois. ^[34] De très nombreuses firmes ont à l'heure actuelle des anticorps à l'essai.

3.1.3. Les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde

Prévenir la formation des agrégats oligomériques présumés toxiques de l'Abêta est une autre approche thérapeutique. On sait que les glycosaminoglycans (GAG) se lient à l'Abêta et entraînent son agrégation. ^[35] Le médicament candidat, le tamiprosate (Alzhemed[®]) est un gag-mimétique destiné à interférer entre les glycosaminoglycans et l'Abêta. Deux expérimentations sont en cours aux Etats-Unis et en Europe, mais l'une d'entre elle est déjà interrompue ce qui engendre un certain pessimisme sur l'efficacité de ce produit.

Les métaux tels que zinc et cuivre sont susceptibles d'accélérer l'agrégation de l'A bêta. Le chélateur Clioquinol (PBT-1) réduit les dépôts d'Abêta chez les souris transgéniques. L'essai de phase II a montré une amélioration cognitive marginale mais a dû être interrompu du fait d'une impureté iodée. D'autres essais avec une molécule qui ne contient pas d'iode sont en cours (PBT-2). ^[36]

3.2. Les thérapeutiques ciblant la protéine tau

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) correspondent à l'agrégation intraneuronale de protéines tau anormalement phosphorylées. Elles représentent la deuxième lésion neuropathologique de la maladie d'Alzheimer et surviennent tôt dans le développement de la maladie. ^[37]

L'hyper phosphorylation des protéines tau, observée dans de nombreuses maladies neuro-dégénératives est considérée secondaire à un déséquilibre entre l'activité des kinases et des phosphatases. L'identification de mutations du gène de la protéine tau sur le chromosome 17 responsables de démences fronto-temporales montre que la dysrégulation de la protéine tau au peut engendrer à elle seule la mort neuronale de multiples maladies cérébrales dégénératives. Au cours de la maladie d'Alzheimer la chronologie et les rapports entre plaque amyloïde et DNF sont encore complètement élucidés.

L'inhibition de la dégénérescence neurofibrillaire liée à l'hyperphosphorylation anormale de la protéine tau est une approche hautement prometteuse. Cela peut être réalisé par l'inhibition des kinases de la protéine tau (qui la phosphorylent), l'activation des

phosphatases (qui la déphosphorylent) ou l'inhibition de l'agrégation de la protéine la protéine tau.

3.2.1. Inhibiteurs des kinases de la protéine tau

Certains candidats médicaments qui réduisent la phosphorylation de la protéine tau en inhibant les kinases, tels que CDK5 ou GSK-3, sont en expérimentation mais le nombre important de kinases et de phosphatases impliquées dans le processus rend aléatoire l'action d'une seule kinase. ^[38]

3.2.2. Activateurs de phosphatases

Certain travaux ont suggéré que, ajoutée à l'inhibition des kinases, la restauration ou la sur-régulation des phosphatases de la protéine tau pouvait représenter une autre approche pour inhiber la phosphorylation anormale des protéines tau. ^[39] Il a été, par exemple, démontré que la phosphatase PP2A était impliquée dans la régulation de la phosphorylation de la protéine tau *in vivo*.

Il est intéressant de constater que la mémantine, antagoniste des NMDA récepteurs était capable d'inhiber l'hyperphosphorylation de la protéine tau et la neurodégénérescence de coupes de cerveaux de rat. Il a été suggéré que cet effet s'exerçait grâce à la restauration de l'activité de PP2A.

3.2.3. L'inhibition de l'agrégation de la protéine tau

Selon certaines hypothèses, l'agrégation de la protéine tau et la formation des dégénérescences neurofibrillaires sont directement liées au processus de dégénérescence. Des molécules capables d'enrayer cette agrégation pourraient donc se révéler neuroprotectrices. Certains produits candidats ont été identifiés. ^[40] Cette approche nécessite cependant de valider l'hypothèse du rôle délétère de l'agrégation, considérée par certains un mécanisme de protection. ^[41]

4. Approches basées sur les données épidémiologiques

Les travaux épidémiologiques observationnels ont démontré qu'un certain nombre de substances prescrites au long cours pour une pathologie déterminée entraînaient une réduction d'incidence de la maladie d'Alzheimer. La plupart des hypothèses n'ont malheureusement pas été confirmées par des essais contrôlés.

4.1. Les anti-inflammatoires

Un certain nombre d'observations fait évoquer une hyperactivité immunitaire au cours de la maladie d'Alzheimer : réaction microgliale autour de la plaque sénile, prolifération astrocytaire, production de cytokines inflammatoires dont certaines (interleukine-1 and interleukine-6) augmenteraient la synthèse du précurseur de la protéine amyloïde (voir McGeer).^[42] Plusieurs études ont montré une relation inverse entre la survenue de maladie d'Alzheimer ou la détérioration cognitive et la prise d'anti-inflammatoires.^[43] Les anti-inflammatoires agiraient, entre autres hypothèses, par action directe sur la gamma sécrétase et réduiraient la production d'Abêta 42.

Les essais contrôlés menés avec des inhibiteurs de Cox ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas apporté la preuve d'une activité de prévention ou de ralentissement de la maladie.^[44] D'autres essais sont en cours dans le domaine du MCI.

4.2. Les produits agissant sur le cholestérol

Le cholestérol joue un rôle important dans le métabolisme de l'APP et possiblement dans la production de la protéine Abêta. L'expérimentation animale confirme que la baisse du cholestérol inhibe les bêta et gamma secretase de neurones en culture et réduit la pathologie liée à l'Abêta chez les souris transgéniques. Enfin, les études épidémiologiques montrent une baisse très importante de l'incidence de la maladie d'Alzheimer chez les patients qui prennent des statines.^[45,46]

En revanche, trois essais randomisés n'ont pas confirmé l'action de protection des statines, mais il faut souligner que dans aucun de ces essais, la cognition n'était un critère primaire.^[47-49] D'autres travaux sont nécessaires pour mieux préciser les rapports entre l'élévation de cholestérol, la présence de l'APOE4 qui est le plus puissant facteur de risque des maladies d'Alzheimer sporadiques, l'incidence de la maladie et la protection possible par les statines.^[50]

4.3. Les oestrogènes

De nombreux travaux épidémiologiques ont montré une action bénéfique des œstrogènes et particulièrement du traitement hormonal substitutif sur la cognition ou l'incidence des démences.^[51,52] Là encore, les essais contrôlés n'ont pas confirmé un rôle protecteur tout en soulignant le risque de cancer et de complications cardiovasculaires lors d'une utilisation prolongée. D'autre essais seraient nécessaires menés sur des femmes à risque cardiovasculaire moindre et avec les oestrogènes per-cutanés et les progestatifs naturels utilisés en Europe pour confirmer ou infirmer les données américaines.^[53,54]

4.4. Les anti-oxydants

Autre exemple de contradiction entre les études épidémiologiques observationnelles et les essais contrôlés qui éliminent les biais de sélection. Les études observationnelles ont montré un effet bénéfique d'une alimentation riche en d'antioxydants.^[55,56] Un essai mené avec la sélégiline et la vitamine E avait montré un ralentissement modeste de l'évolution de maladies d'Alzheimer modérément sévères^[57] mais un essai contrôlé n'a pas montré d'effet sur la conversion de MCI en maladie d'Alzheimer.^[58]

4.5. Les antihypertenseurs

De très nombreux travaux épidémiologiques prospectifs ont démontré l'association entre le niveau de la pression artérielle et la survenue d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence vasculaire ou mixte 15 à 20 ans plus tard.^[59,60]

Deux essais contrôlés ont démontré que le traitement antihypertenseur était capable de réduire significativement l'incidence des démences de type Alzheimer, vasculaire ou mixte pour l'étude SYST-EUR^[61,62] et des démences liées à une récidence d'accident vasculaire cérébral pour l'Etude PROGRESS.^[63]

Des interrogations demeurent néanmoins sur le mécanisme de la prévention qui peut être lié à la baisse de la pression artérielle et/ou à l'effet spécifique de certains agents.^[64,65] D'autres essais seraient indispensables pour préciser les liens entre facteurs vasculaires et mécanisme de la maladie d'Alzheimer mais, dès aujourd'hui, il est important de promouvoir une nutrition équilibrée et une réduction de l'ensemble des facteurs de risque vasculaires qui ont fait leur preuve dans la prévention des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Un certain nombre de travaux ont, de plus, démontré que la consommation de poissons,^[66] l'activité physique,^[67] les activités de loisirs^[68] et l'activité mentale pouvaient concourir à la prévention de la maladie d'Alzheimer.^[69]

5. La plasticité persistante des neurones humains adultes et les cellules souches

5.1. La plasticité cérébrale chez l'adulte

La persistance d'une plasticité synaptique dans l'hippocampe au cours du vieillissement humain, alors qu'elle disparaît dans la maladie d'Alzheimer^[70] a poussé à multiplier les études sur l'action des facteurs de croissance, notamment le *nerve growth factor* (NGF), le *brain-derived-neurotrophic-factor* (BDNF) et le *basic fibroblast growth factor* (FGF-2) dans plusieurs modèles animaux. Le NGF, qui a des propriétés anti-apoptotiques et stimule la croissance des neurones cholinergiques du complexe magnocellulaire

de la base (en particulier le noyau basal de Meynert), doit être administré par voie intra-cérébrale. Il a été utilisé dans un essai de thérapie génique de phase I. Des fibroblastes autologues modifiés génétiquement, qui exprimaient le NGF humain, ont été injectés dans le télencéphale basal chez 8 patients, sans effet adverse. Leur suivi a montré une augmentation du métabolisme cortical en tomographie à émission de positons mais il n'y a pas eu d'amélioration significative de l'état intellectuel. L'examen neuropathologique dans un cas a suggéré une croissance dendritique marquée des neurones du noyau basal.^[71,72] Le BDNF paraît impliqué dans la formation des synapses et les processus de mémorisation. Il est diminué dans le tissu nerveux des patients. C'est aussi un candidat à l'utilisation thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer.^[73]

5.2. Les cellules souches

Des travaux récents ont montré la persistance de la neurogénèse dans le cerveau des patients décédés d'une maladie d'Alzheimer.^[74] Ces travaux récents doivent, bien entendu, être confirmés car ils reposent sur l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques dont la spécificité sur du tissu humain *post-mortem* doit encore être affirmée. Ils laissent pourtant penser que des interventions de stimulation de l'activité de différenciation neuronale, à partir, notamment des cellules souches persistant dans l'hippocampe adulte humain, pourraient être tentées.

6. Approches diverses

Certaines substances ne répondent de façon spécifique à aucun des mécanismes précités et ont démontré ou revendiquent une certaine efficacité chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Le Dimebon® (latredérpine) est, par exemple, un antihistaminique non sélectif oral, utilisé en Russie depuis de nombreuses années et retiré du marché pour des raisons commerciales. Un essai récent en double aveugle *versus* placebo a montré une efficacité sur les fonctions cognitives au moins égale à celle des médicaments anti-Alzheimer commercialisés.^[75] Ce produit serait un faible inhibiteur de la butyrylcholinestérase et de l'acétylcholinestérase, il aurait un rôle sur la perméabilité mitochondriale et aurait montré des effets neuroprotecteurs sur des modèles animaux de maladie d'Alzheimer et de chorée de Huntington. Cet essai doit bien évidemment être confirmé par un autre essai, en cours.

Le traitement pharmacologique ne résume pas la prise en charge de la maladie. De nombreuses innovations non pharmacologiques améliorent en particulier la qualité de vie des patients. Elles sont en cours d'évaluation dans le cadre du plan Alzheimer.

En conclusion, de grands efforts sont en cours pour parfaire la prise en charge des patients atteints de Maladie d'Alzheimer, encourager la juste prescription de médicaments recommandés et essentiels. Il est, pour cela, indispensable d'améliorer l'information de la population, la formation des médecins et de lutter contre la discrimination dont les patients souvent âgés sont parfois l'objet. Mais la recherche intense qui se fait autour de la maladie d'Alzheimer peut faire espérer que la guérison de ce fléau n'est pas hors de portée des progrès de la médecine.

Références

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. n° CCCCD005593
2. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, *et al.* Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210-6
3. Lingler JH, Martire LM, Schultz R. Caregiver-specific outcomes in anti-dementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 983-90
4. Bullock R, Touchon J, Bergman H, *et al.* Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1317-27
5. Lopez OL, Becker JT, Winiewski S, *et al.* Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 310-4
6. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 44: 236-41
7. Windblad B, Jones RW, Wirth Y, *et al.* Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20-7
8. Courtney C, Farrel D, Gray R, *et al.* AD2000 Collaborative Group. Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-15
9. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE guidance TA111 2006 <http://www.nice.org.uk/TA111>
10. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, *et al.* Memantine study group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24
11. Lopez OL, Becker JT, Whaled A, *et al.* Long term effect of the concomitant use of Memantine cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 600-7
12. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, *et al.* Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203
13. Blennow K, De Leon MJ. Alzheimer's disease. *Lancet* 2007; 368: 387-403
14. Klafki HW, Staufienbiel M, Kornhuber J, *et al.* Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2840-55
15. Luo Y, Bolon B, Kahn S, *et al.* Mice deficient in BACE1, the Alzheimer beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation. *Nat Neurosci* 2001; 4: 231-32
16. Hussain I, Hawkins J, Harrison D, *et al.* Oral administration of a potent and selective non peptidic BACE1 inhibitor decreases beta-cleavage of amyloid precursor protein and amyloid beta production *in vivo*. *J Neurochem* 2007; 100: 802-9
17. Hills ID, Vacca JP. Progress toward a practical BACE-1 Inhibitor. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2007; 4: 383-91

18. Hull M, Berger M, Heneka M. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease: how far have we come? *Drugs* 2006; 66: 2075-93
19. Evin G, Sernee MF, Masters CL. Inhibition of gamma-secretase as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease: prospects, limitations and strategies. *CNS Drugs* 2006; 20: 351-72
20. Petit A, Bihel F, Alves Da Costa C, *et al.* New protease inhibitors prevent gamma-secretase production of Abeta 40/42 without affecting Notch cleavage. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 507-11
21. Siemers E, Skinner M, Dean RA, *et al.* Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentration after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin neuropharmacol* 2005; 28:126-32
22. Etcheberrigaray R, Tan M, Dewatchter I, *et al.* Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1141-46
23. Schenk D, Barbour R, Dunn W, *et al.* Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400:173-7
24. Janus C, Pearsin J, McLaurin J, *et al.* Abeta peptide immunisation reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-82
25. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, *et al.* Abeta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982-85
26. Gilman S, Koller M, Black RS. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-62
27. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, *et al.* Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta 42 immunization. *Neurology* 2003; 61: 46-54
28. Fos NC, Black RS, Gilman S, *et al.* Effects of Abeta immunization (AN 1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64:1563-72
29. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, *et al.* Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9: 448-52
30. Masliah E, Hansen L, Adam A, *et al.* Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64:129-31
31. Hock C, Konietzko U, Streffer JR. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38: 547-54
32. Agadjanyan MG, Ghochikian A, Petrushina I, *et al.* Prototype Alzheimer's disease vaccine using the immunodominant B cell epitope from beta amyloid and promiscuous T cell epitope pan HLA DR-binding peptide. *J Immunol* 2005; 174: 1580-6
33. Fillit H. Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 704
34. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, *et al.* Intravenous immunoglobulin containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1472-4
35. Van Horsen J, Wesseling P, Van den Heuvel LP, *et al.* Heparan sulphate proteoglycans in Alzheimer's disease and amyloid-related disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2: 482-92
36. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, *et al.* Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase II clinical trial. *Arch Neurol* 2003; 60: 1685-91
37. Buée L, Delacourte A. Tauopathie et maladie d'Alzheimer, un processus dégénératif à part entière. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006; 4: 1-12
38. Buée L, Bussièrre T, Buée-Scherrer V, *et al.* Tau proteins isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev* 2000; 33: 95-130
39. Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Inhibition of neurofibrillary degeneration: a promising approach to Alzheimer's disease and other tauopathies. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 495-502
40. Pickhardt M, Gazova Z, von Bergen M, *et al.* Anthraquinones inhibit tau aggregation and dissolve Alzheimer's paired helical filaments *in vitro* and in cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 3628-35
41. Lee HG, Perry G, Moreira PI, *et al.* Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med* 2005; 11: 164-9
42. McGeer EB, McGeer PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 741-9
43. Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 159-69
44. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, *et al.* Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2819-26
45. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, *et al.* Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-31
46. Wolozin B. Cholesterol and the biology of Alzheimer's disease. *Neuron* 2004; 41: 7-10
47. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 360:1623-30
48. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF. Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
49. Li G, Higdon R, Kukull WA, *et al.* Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; 63: 1624-8
50. Wolozin B, Manger J, Bryant R, *et al.* Re-assessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. *Acta neurol Scand Suppl* 2006; 185: 63-70
51. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, *et al.* Hormone replacement therapy and cognition. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:1489-99
52. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, *et al.* Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003799
53. Mulnard RA, Cotman CW, Kuller I, *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000; 283: 1007-15
54. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-58
55. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenbergh A, *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2004; 287: 3223-29
56. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-37
57. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, *et al.* A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as a treatment for Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 1997; 336: 1216-22
58. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, *et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Eng J Med* 2005; 352: 2379-88
59. Hanon O, Seux ML, Lenoir H, *et al.* Hypertension and dementia. *Curr Cardiol Rep* 2003; 6: 435-4
60. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, *et al.* 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5

61. Forette F, Seux ML, Staessen JA, *et al.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51
62. Forette F, Seux ML, Staessen J, *et al.* The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-eur) study. *Arch Int Med* 2002; 162: 2046-52
63. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, *et al.* PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-75
64. Birkenhäger WH, Forette F, Seux ML, *et al.* Blood pressure, cognitive function, and prevention of dementia in older patients with hypertension. *Arch Int Med* 2001; 161: 152-6
65. Hanon O, Pequignot R, Seux ML, *et al.* Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens* 2006; 1: 2101-7
66. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-6
67. Simonsick EM. Fitness and cognition: encouraging findings and methodological considerations for future work. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 570-1
68. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, *et al.* Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 2508-16
69. Coyle JT. Use it or lose it -do effortful mental activities protect against dementia? *N Engl J Med* 2003; 348: 2489-90
70. West MJ, Coleman PD, Flood DG, *et al.* Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer disease. *Lancet* 1994; 344: 769-72
71. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, *et al.* A phase I clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005; 11: 551-5
72. Tuszynski MH. Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 179-89
73. Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 175-91
74. Ziabreva I, Perry E, Perry R, *et al.* Altered neurogenesis in Alzheimer's disease. *J Psychosom Res* 2006; 61: 311-6
75. Doody RS, Gavrilova S, Sano M, *et al.* Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-15

Correspondance et offprints : *Françoise Forette*, AP-HP, Hôpital Broca, Université Paris V, Fondation Nationale de Gérontologie-ILC, 49 rue Mirabeau, 75016 Paris, France.
 2 APHP (GH Pitié-Salpêtrière), UPMC, CRICM, Académie nationale de Médecine.
 E-mail : francoise.forette@brc.aphp.fr