



HAL
open science

Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux

Hélène Amieva, Sandrine Andrieu, Claudine Berr, Luc Buée, Frédéric Checler, Serge Clément, Jean-François Dartigues, Béatrice Desgranges, Bruno Dubois, Charles Duyckaerts, et al.

► To cite this version:

Hélène Amieva, Sandrine Andrieu, Claudine Berr, Luc Buée, Frédéric Checler, et al.. Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2007, XV - 654 p., illustrations, figures. hal-01570630

HAL Id: hal-01570630

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570630v1>

Submitted on 31 Jul 2017

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.

Expertise collective

Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux

La maladie d'Alzheimer est une véritable pathologie et non un simple effet du vieillissement même si elle se révèle, le plus souvent, aux âges avancés de la vie. La détérioration progressive intellectuelle et physique associée à cette maladie est douloureusement ressentie par les proches qui accompagnent au quotidien le patient. Les différentes ressources en termes d'information, de diagnostic et de prise en charge sont encore très hétérogènes sur le territoire.

À la demande de la Direction générale de la santé, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire d'experts afin de réaliser, selon la procédure d'expertise collective, un bilan des avancées de la recherche fondamentale, clinique, en économie de la santé et en sciences humaines et sociales sur la maladie d'Alzheimer, de manière à impulser les évolutions indispensables dans le domaine médical, médico-social et en recherche à la hauteur de l'enjeu de santé publique.

Le groupe d'experts a émis des propositions pour améliorer la diffusion des connaissances, le diagnostic et le traitement des patients, le soutien aux aidants, l'information et la sensibilisation de la population et du corps médical. Il a souligné la nécessité d'une articulation pertinente entre recherche fondamentale, recherche clinique, formation des professionnels et actions auprès des malades et de leur famille en lien avec les associations de patients.

Prix : 50 €

ISBN 9782-85598-858-6
ISSN 1264-1782



Inserm

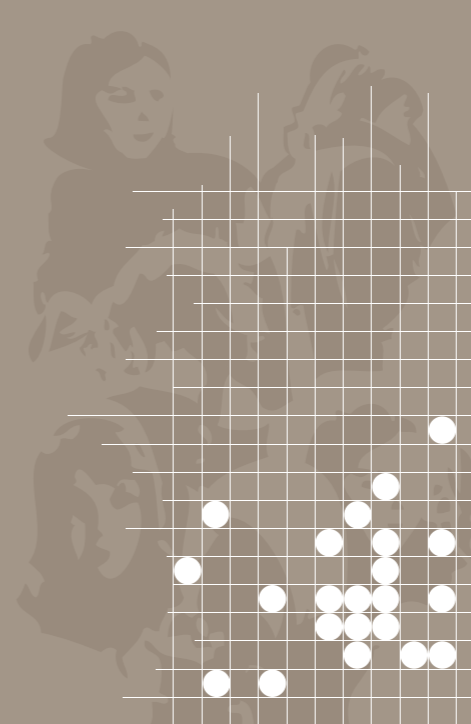
www.inserm.fr

Expertise collective

Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux

Inserm



Expertise collective

Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale





Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques,
médicaux et sociétaux

- Dans la même collection**
- Asthme et rhinites d'origine professionnelle. 2000
 - Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
 - Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
 - Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
 - Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
 - Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
 - Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001
 - Alcool. Effets sur la santé. 2001
 - Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
 - Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
 - Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
 - Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
 - Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003
 - Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. 2003
 - Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
 - Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
 - Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
 - Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
 - Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
 - Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
 - Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
 - Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
 - Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
 - Cancers. Pronostics à long terme. 2006
 - Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006
 - Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant. 2006
 - Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006
 - La voix. Ses troubles chez les enseignants. 2006
 - Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie. Bilan des données scientifiques. 2007



Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques,
médicaux et sociétaux

Expertise collective

Inserm

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective (annexe 1), pour répondre à la demande de la Direction générale de la santé (DGS)^a concernant la maladie d'Alzheimer et ses enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Ce travail s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2007. Près de 2 000 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective.

a. En relation avec le Centre d'analyse stratégique (ex-Commissariat général du Plan)

Groupe d'experts et auteurs

Hélène AMIEVA, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement, Inserm U 593, Bordeaux

Sandrine ANDRIEU, Laboratoire d'épidémiologie et analyses en santé publique, Inserm U 558, Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse

Claudine BERR, Pathologies du système nerveux, recherche épidémiologique et clinique, Inserm U 888, Hôpital de la Colombière, Montpellier

Luc BUÉE, Maladies neurodégénératives et mort neuronale, Inserm U 837, Centre de recherches Jean-Pierre Aubert, Université de Lille II, Institut de médecine prédictive et recherche thérapeutique, Faculté de médecine, Lille

Frédéric CHECLER, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, UMR 6097 CNRS/UNSA, Valbonne

Serge CLÉMENT, Laboratoire interdisciplinaire solidarités sociétés territoires, CNRS UMR 5193, Université Toulouse-Le Mirail, Toulouse

Jean-François DARTIGUES, Inserm U 593, Université Victor Ségalen Bordeaux II, Centre mémoire de Ressources et de Recherche d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Béatrice DESGRANGES, Laboratoire de neuropsychologie cognitive et neuro-anatomie fonctionnelle de la mémoire humaine, Inserm-EPHE-Université de Caen Basse-Normandie, E 0218, Caen

Bruno DUBOIS, Fédération de Neurologie, Centre mémoire de Ressources et de Recherche Ile-de-France, Inserm U 610, CHU Pitié Salpêtrière, Paris

Charles DUYCKAERTS, Service de neuropathologie Raymond Escourolle, Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Marie-Eve JOEL, Laboratoire d'économie et de gestion des organisations de santé, Université Paris-Dauphine, Paris

Jean-Charles LAMBERT, Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement, Inserm U 744, Institut Pasteur de Lille, Lille

Fatemeh NOURHASHEMI, Pôle gérontologique des hôpitaux de Toulouse, Inserm U 558, Toulouse

Florence PASQUIER, Clinique neurologique, Centre mémoire de Ressources et de Recherche, EA 2691, CHRU de Lille, Lille

Philippe ROBERT, Centre mémoire de Ressources et de Recherche, Centre hospitalier universitaire, Nice

Ont présenté une communication

François BLANCHARD, Service de médecine interne et gériatrie clinique, Centre hospitalier universitaire, Reims

Marie-Aline BLOCH, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA), Paris

Danièle GANEM-CHABENET, Avocat au Barreau de Paris

Lucette LACOMBLEZ, Fédération des maladies du système nerveux, APHP, Hôpital de la Salpêtrière, Service de Pharmacologie UMPC Paris VI, Paris

Olivier SAINT-JEAN, Service de gériatrie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Coordination scientifique, éditoriale, bibliographique et logistique

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jean-Luc DAVAL, chargé d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Cécile GOMIS, secrétaire, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Anne-Laure PELLIER, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Préface

Face aux enjeux humains et médicaux de la maladie d'Alzheimer, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) renforce son engagement dans tous les domaines de la recherche consacrée à cette affection. De nombreuses équipes et laboratoires de l'Inserm, très investis en recherche fondamentale et clinique, ont contribué à une avancée majeure des connaissances au cours des dernières années. Aller plus loin, exige aujourd'hui de la communauté scientifique une démarche pluridisciplinaire intégrant l'ensemble des neurosciences, les sciences humaines et sociales, l'épidémiologie et l'économie de la santé. Les équipes déjà performantes dans ces domaines doivent mieux encore se structurer en réseaux, notamment dans les centres d'excellence régionaux alliant des compétences complémentaires. Expérimenter de grands programmes de recherche pluridisciplinaire dans un contexte européen et international permettra de renforcer les partenariats entre les différentes institutions de recherche, ainsi qu'entre les secteurs académiques et privés. Le défi à relever est immense !

L'Inserm a répondu favorablement à la demande de la Direction générale de la santé de réaliser une expertise collective sur les enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux de la maladie d'Alzheimer. Présentés au terme de cet ouvrage, les constats et recommandations fondés sur l'analyse des données internationales disponibles à ce jour permettent de proposer les principales pistes de recherche à développer pour mieux connaître, soigner et prévenir cette affection.

Cette expertise tombe à point nommé, au moment où le gouvernement diligente une commission présidée par Joël Ménard, ancien Directeur général de la santé, chargée de dresser un plan d'action contre la maladie d'Alzheimer dont les premières orientations sont communiquées le 21 septembre.

L'évolution de la fréquence de la maladie inquiète les décideurs politiques et l'ensemble de la société. Des études épidémiologiques doivent permettre d'estimer la prévalence réelle de la maladie d'Alzheimer en France, afin d'en planifier la prise en charge. Les études de cohortes en cours sont particulièrement prometteuses pour cerner les facteurs de risque, cibles d'actions futures de prévention.

Parallèlement, et alors que la maladie représente un enjeu économique majeur, les équipes de recherche en économie de la santé sont encore trop peu nombreuses à s'intéresser à cette affection. Elles ont pourtant un rôle déterminant pour éclairer la décision des pouvoirs publics sur la mise en place de nouvelles formes de prise en charge ou politiques de soins.

Les experts réunis par l'Inserm pointent également la nécessité d'améliorer le diagnostic précoce. Le développement de nouveaux outils dans le domaine de la neuropsychologie, capables d'explorer les fonctions cognitives touchées dans la maladie d'Alzheimer, les progrès en neuro-imagerie (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ou imagerie moléculaire), à même de quantifier l'étendue des lésions, et la recherche de biomarqueurs de l'affection sont autant de pistes de recherche devant permettre d'améliorer ce diagnostic précoce. Mais ce progrès devra être envisagé parallèlement au développement de traitements plus efficaces.

Il s'agit là, évidemment, d'un point crucial. La recherche fondamentale (génomique, transcriptomique, protéomique, biochimie structurale, biologie cellulaire...), doit apporter une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette affection et permettre ainsi d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. Quant à l'étiologie de la maladie d'Alzheimer, même si elles demeurent partielles, les connaissances sur ses facteurs de risque ont progressé et permettront d'ouvrir des perspectives d'intervention en matière de prévention.

Le développement des recherches en sciences humaines et sociales, devrait contribuer à changer l'image de la maladie dans la population générale, ainsi qu'auprès des décideurs et des professionnels de santé. Tous les progrès issus de ces différentes approches doivent concourir à une prise en charge optimale dans le respect et la dignité de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer.

Christian Bréchet

Directeur général de l'Inserm

Sommaire

Avant-propos	XIII
---------------------------	------

Analyse

I Connaissances fondamentales	1
--	---

1. Caractéristiques neuropathologiques.....	3
2. Cascade amyloïde.....	33
3. Dégénérescences neurofibrillaires et protéines Tau.....	49
4. Génétique	75
5. Perspectives pharmacologiques innovantes et biomarqueurs.....	101
6. Neuropsychologie	137
7. Imagerie cérébrale.....	161

II Aspects cliniques et prise en charge de la maladie	191
--	-----

8. Diagnostic	193
9. Symptômes psychologiques et comportementaux	215
10. Perte de poids, troubles de l'équilibre et autres déficiences.....	233
11. Évolution clinique	255
12. Prise en charge pharmacologique	283
13. Prise en charge non pharmacologique.....	317
14. Rôles des aidants informels.....	337

III Problématiques de santé publique	361
---	-----

15. Données de prévalence et d'incidence	363
16. Facteurs de risque et facteurs de protection.....	379
17. Accès au diagnostic et parcours de soins	431
18. Expérience de la maladie et représentations sociales	447
19. Approches économiques.....	463
20. Politiques publiques et plans gouvernementaux.....	489

Synthèse, recommandations	501
--	-----

Communications	581
Évaluations des traitements de la maladie d'Alzheimer.....	583
Traitements symptomatiques dans le déclin cognitif : contribution au débat	597
Considérations éthiques dans la prise en charge des patients.....	609
Aspects juridiques	621
Missions et perspectives de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA)	633
 Annexes	 641
Expertise collective Inserm	643
Mini Mental Status Examination (MMSE).....	649
Modèles de prise en charge hiérarchisée en fonction des besoins des malades	651
Profil de poste pour la coordination des soins.....	653

Avant-propos

En France, comme presque partout dans le monde, la maladie d'Alzheimer touche une large proportion de la population, soit environ 6 % des personnes âgées de plus de 65 ans. On estime que plus de 850 000 personnes sont aujourd'hui atteintes, majoritairement des femmes, alors que près de 225 000 nouveaux cas apparaissent chaque année.

Considérée, à tort, comme un effet du vieillissement, la maladie d'Alzheimer a été ignorée pendant longtemps des décideurs politiques. Même si aujourd'hui la situation a nettement évolué, l'image de la maladie dans la population reste très fataliste. S'agissant des soins ou de la recherche, la maladie d'Alzheimer ne se situe pas au même niveau de priorité que des maladies qui affectent des adultes plus jeunes. Cependant, cette pathologie, tout particulièrement à un stade avancé, constitue un véritable enjeu éthique pour notre société en exigeant le maintien d'un lien de solidarité.

Les pouvoirs publics ont mis en place des plans gouvernementaux successifs (2001-2004 puis 2004-2007) dont les objectifs principaux visaient à améliorer la qualité de vie des malades et de leur entourage. Un rapport récent de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Opeps, 2005) a analysé le dispositif législatif réglementaire (volet sanitaire, social et médico-social) et l'action gouvernementale (plans spécifiques...) ainsi que les décrets et circulaires d'application qui mettent en œuvre les plans.

Reconnaître la maladie d'Alzheimer comme une cause nationale à l'instar du cancer devrait entraîner un plus large consentement de la société pour sa prise en charge. En dépit des progrès des connaissances sur la physiopathologie, les facteurs de risque et l'évolution de la maladie, les praticiens demeurent mal informés concernant la spécificité de la maladie d'Alzheimer et les soins à prescrire aux patients. De grandes hésitations persistent quant à l'utilisation des traitements dont l'efficacité est difficile à évaluer sur une maladie évolutive. La détérioration progressive des facultés intellectuelles et physiques associée à la maladie nécessite une prise en charge multimodale qui s'inscrit dans la durée. Les proches et tous ceux qui assurent au quotidien une aide informelle ont souvent le sentiment d'être peu soutenus. Il reste une forte hétérogénéité dans le maillage du territoire aussi bien au niveau de l'information, du diagnostic, des moyens, de la coordination de la prise en charge sanitaire et médico-sociale.

Le soutien à la recherche institutionnelle est encore timide alors même que les avancées pourraient avoir des retombées majeures pour mieux comprendre la maladie, la soigner et la prévenir. Il est important de ne pas négliger la

recherche en sciences humaines et sociales, permettant de répondre aux besoins à court terme des populations.

La Direction générale de la santé^b a souhaité disposer, à travers la procédure d'expertise collective de l'Inserm, d'un bilan des avancées de la recherche fondamentale, clinique et en sciences humaines et sociales sur la maladie d'Alzheimer, de manière à engager une réflexion prospective sur les évolutions indispensables de la prise en charge à court, moyen et long termes.

L'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire de 15 experts qui a travaillé sur la grille de questions suivante :

- Quelles sont les avancées en recherche permettant de mieux définir et étudier la maladie d'Alzheimer ? Quelles sont les connaissances en neuropathologie, biologie cellulaire et moléculaire, génétique, neuropsychologie ? Quels sont les apports de l'imagerie cérébrale ? Quelles sont les perspectives innovantes en pharmacologie et immunothérapie ?
- Quels sont les progrès réalisés dans le domaine du diagnostic ? Quel est l'intérêt du dépistage précoce ? Quels sont les outils validés ?
- Quel est le poids des symptômes associés aux déficits cognitifs ?
- Quels sont les modes d'évaluation et l'efficacité des traitements pharmacologiques ?
- Quelles sont les évaluations sur l'efficacité des prises en charge non pharmacologiques ?
- Quelle est la place de l'aide informelle et comment le rôle des aidants est-il évalué dans la prise en charge des malades ?
- Quelle est l'importance de la maladie d'Alzheimer en France ? Quelles sont les données de prévalence et d'incidence ? Quelles sont les tendances évolutives ?
- Quels sont les facteurs de risque et les facteurs protecteurs susceptibles d'intervenir dans l'apparition et l'évolution de la maladie ? Des actions de prévention sont-elles envisageables ?
- Quelles sont les données sur l'accès au diagnostic et à une prise en charge dans la population ? Comment peut-on améliorer le parcours de soins ?
- Quelles sont les données en sociologie pouvant éclairer les actions de santé publique ?
- Quelles approches permettent de prendre la mesure du problème économique posé par la maladie (prise en charge, systèmes de soins) ?
- Quelles sont les politiques de santé publique vis-à-vis de cette pathologie ? Comment doivent se poursuivre les programmes gouvernementaux au vu des nouvelles données scientifiques, médicales et en sciences humaines et sociales ?

Au cours de douze séances de travail, le groupe d'experts a fait une analyse critique des données actuelles en s'appuyant sur près de 2 000 publications scientifiques ainsi que sur différents rapports nationaux et internationaux. Il a centré son propos sur la maladie d'Alzheimer et non sur l'ensemble des démences. Le terme de démence, appliqué à la maladie d'Alzheimer, nuit à son image et à sa spécificité et devrait pouvoir à l'avenir être évité.

Le groupe d'experts a auditionné plusieurs intervenants qui ont abordé les questions difficiles de l'évaluation des traitements médicamenteux symptomatiques et de leur efficacité ainsi que les aspects éthiques et juridiques associés à la maladie. Il a pris connaissance des missions de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA), nouvel établissement public administratif destiné en particulier à financer l'accompagnement des personnes âgées et des personnes handicapées. Enfin, il a porté une grande attention aux échanges avec l'association France Alzheimer pour être à l'écoute des patients et de leur famille.

À l'issue de l'expertise, le groupe d'experts a émis un certain nombre de propositions pour améliorer la diffusion des connaissances, le diagnostic précoce de la maladie, le traitement des patients, le soutien aux aidants, l'ensemble s'intégrant dans une meilleure stratégie de prise en charge globale. Le groupe d'experts a identifié des axes de recherche pour approfondir les connaissances sur l'étiologie, les mécanismes sous-tendant la maladie et ainsi envisager de nouvelles pistes thérapeutiques potentiellement plus efficaces. Il a souligné la nécessité de promouvoir le développement des recherches en sciences économiques et sociales pour cette maladie aux retombées sociétales multiples.

I

Connaissances
fondamentales

1

Caractéristiques neuropathologiques

La maladie d'Alzheimer provoque des modifications de l'intellect, des comportements et des affects mais il ne s'agit pas d'une maladie psychiatrique. Elle est la conséquence de changements structuraux du cerveau que l'on peut observer à l'œil nu et au microscope, à l'examen *post mortem*. Il s'agit donc d'une maladie neurologique. L'étude des modifications cérébrales relève d'une spécialité médicale, la neuropathologie (mot traduit de l'anglais et qui signifie anatomo-pathologie neurologique).

La neuropathologie joue un rôle essentiel dans le diagnostic – qui n'est aujourd'hui considéré comme certain que si les constatations microscopiques sont effectivement celles de la maladie d'Alzheimer (McKhann et coll., 1984) – de même que dans l'interface avec la recherche visant à aboutir à un traitement. Les lésions observées à l'examen neuropathologique sont non seulement nécessaires au diagnostic, mais sont aussi les témoins des mécanismes physiopathologiques. C'est la raison pour laquelle les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer ont été développés afin de reproduire ces lésions que la recherche thérapeutique cherche à prévenir ou à guérir.

Macroscopie

Les travaux de neuropathologie montrent que le volume du cerveau est diminué au cours de la maladie d'Alzheimer. Cette atrophie n'est cependant pas homogène. Elle concerne principalement la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal (pour revue voir Duyckaerts et Dickson, 2003). Le poids du cerveau diminue lui aussi de façon hétérogène. Au décès, le poids du lobe temporal chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer est en moyenne de 41 % plus léger, le lobe pariétal de 30 % et le lobe frontal de 14 % que chez une personne de même âge exempte de maladie neurologique (Najlerahim et Bowen, 1989). En revanche, le poids du lobe occipital est généralement similaire à celui des sujets témoins.

L'atrophie du cortex ne porte pas seulement sur la substance grise. Elle intéresse également la substance blanche (où passent les axones et les dendrites des neurones situés dans la substance grise). Le cortex tel qu'il peut être vu en coupe apparaît comme un long ruban, replié sur lui-même en circonvolutions. On peut mesurer la longueur de ce ruban et son épaisseur. Alors que l'épaisseur est diminuée dans la maladie d'Alzheimer, c'est surtout la longueur du ruban cortical qui est réduite (Duyckaerts et coll., 1985), ce qui suggère que la perte de neurones et de connexions se produit en colonnes perpendiculaires à la surface du cortex. La perte de volume du cortex est associée à une dilatation des ventricules, qui reste souvent modérée. C'est ainsi qu'on a évalué à 57 % le taux de patients atteints de maladie d'Alzheimer et présentant une dilatation ventriculaire à l'examen neuropathologique (Hubbard et Anderson, 1981). On peut ainsi comprendre que la dilatation ventriculaire observée au scanner ait une mauvaise sensibilité (46 ± 20 %) mais une relativement bonne spécificité (90 ± 7 %) vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (DeCarli et coll., 1990).

À cet égard, aucune des modifications macroscopiques constatées au cours de la maladie d'Alzheimer ne peut être considérée comme spécifique de la pathologie. Seul l'examen microscopique du cerveau permet d'affirmer le diagnostic.

Microscopie

L'examen microscopique est effectué sur des préparations provenant d'échantillons de quelques cm^2 de surface, coupés à 5 et jusqu'à 10 mm d'épaisseur pour les microscopes habituels à lumière. Des coupes de quelques mm^2 et de quelques dizaines de nm d'épaisseur sont utilisées en microscopie électronique. Dans les deux cas, les coupes doivent être préparées : pratiquement transparentes à la lumière, elles sont colorées par diverses techniques. L'étude de la maladie d'Alzheimer a été rendue possible par la visualisation des lésions au moyen des techniques argentiques, développées à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle : elles consistent à faire précipiter sur la coupe microscopique, sous forme d'argent métallique, l'argent ionique dissous dans la solution où est immergée la coupe. Le précipité d'argent métallique se dépose principalement sur les structures fibrillaires normales (en particulier les axones) et anormales (les lésions neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer). Actuellement, on utilise, en microscopie photonique comme en microscopie électronique, l'immunohistochimie, une technique qui recourt à un anticorps dirigé spécifiquement contre la protéine qu'on cherche à mettre en évidence. Le développement de cette méthode a grandement contribué aux connaissances acquises sur les lésions de la maladie d'Alzheimer et sur leur constitution chimique.

Les échantillons doivent être prélevés dans des régions précises ; en effet, les lésions de la maladie d'Alzheimer sont réparties de façon stéréotypée mais très hétérogène dans le cerveau. Si les échantillons étaient collectés au hasard, un grand nombre d'entre eux apparaîtraient normaux à l'examen même très détaillé. C'est la raison pour laquelle, dans les paragraphes suivants, il ne suffit pas d'exposer la nature des lésions ; il faut aussi préciser leur topographie et comprendre la séquence de leur apparition.

Nature des lésions

On peut classer les lésions en deux groupes : celles qui consistent en modifications positives (les deux principales sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires) et celles qui sont en rapport avec des modifications négatives (perte de neurones et de synapses). Ce sont les lésions positives qui permettent le diagnostic ; les lésions négatives ont une grande importance physiopathologique mais elles sont peu spécifiques et souvent difficiles à affirmer. On peut aussi classer les lésions selon les protéines qui s'y accumulent : peptide β -amyloïde ($A\beta$) ou protéine Tau ; c'est l'option que nous avons choisie ici. Nous verrons qu'il n'y a pas superposition exacte entre la classification biochimique (accumulation de peptide $A\beta$ ou de protéine Tau) et la classification morphologique (plaque sénile et dégénérescence neurofibrillaire) parce que la plaque sénile, composite, comporte les deux protéines.

Lésions positives

Les deux lésions positives sont l'accumulation extracellulaire de peptide $A\beta$ et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau.

Accumulation extracellulaire de peptide $A\beta$

Le peptide $A\beta$ (Glennner et Wong, 1984), amyloïde ou $A\beta$ (comme il est habituel de l'appeler aujourd'hui), est naturellement produit dans le cerveau (Seubert et coll., 1992). Il est issu, à la suite de deux coupures enzymatiques (par les β - et γ - secrétases), d'une protéine transmembranaire, la β APP (pour β -Amyloid Precursor Protein, Kang et coll., 1987). Dans la maladie d'Alzheimer, pour des raisons qui restent encore mal comprises, le peptide s'accumule principalement en dehors des cellules et échappe aux divers systèmes biologiques d'élimination, enzymatiques ou cellulaires. Des accumulations intracellulaires de peptide $A\beta$ ont été rapportées chez la souris transgénique (APP et préséniline 1 mutées) (Langui et coll., 2004) et, plus rarement, chez l'homme (Gouras et coll., 2000). Des observations récentes laissent penser que la présence de peptide $A\beta$ intracellulaire n'est pas liée

à la maladie (Wegiel et coll., 2007). L'agrégation provient d'une modification des propriétés structurales du peptide : il s'enrichit en feuillets β -plissés et, devenu insoluble, précipite dans le tissu nerveux. Ce mécanisme n'est pas propre au peptide A β . Il s'observe dans d'autres affections, neurologiques ou non. Les protéines enrichies en feuillets β -plissés qui ont précipité dans le milieu extracellulaire sont qualifiées d'« amyloïdes » (Glennner, 1980). Elles ont des propriétés communes : elles résistent aux procédés habituels de solubilisation, sont mises en évidence par divers colorants comme le rouge Congo ou la thioflavine et apparaissent fibrillaires en microscopie électronique.

Le peptide A β s'accumule sous diverses formes (Delaère et coll., 1991) : le « dépôt focal » constitue le cœur, extracellulaire et sphérique, de la plaque sénile (figure 1.1C). Il est amyloïde et en particulier coloré par le rouge Congo (Divry, 1927). La plaque sénile comporte une couronne faite de prolongements nerveux. Des données récentes obtenues par la spectrométrie de masse laissent penser que le cœur de la plaque sénile n'est constitué que de peptide A β (Soderberg et coll., 2006).

Le « dépôt diffus » n'est pas amyloïde (Tagliavini et coll., 1988) et peut seulement être visualisé par immunohistochimie utilisant des anticorps dirigés contre le peptide A β . Il est de plus grande taille (pouvant atteindre quelques centaines de microns), moins dense et souvent, du point de vue morphologique, mal limité. Le dépôt diffus n'a pas de composante nerveuse mais il peut modifier la géométrie des dendrites ou des axones qui le traversent ou s'y trouvent (Knowles et coll., 1999 ; Buldyrev et coll., 2000). Les dépôts diffus peuvent être présents en grand nombre chez des personnes âgées dépourvues de troubles intellectuels, ou bien moins marqués (Delaère et coll., 1990 ; Dickson et coll., 1991), une condition qui a été dénommée « vieillissement pathologique » (Dickson, et coll., 1991). On peut aussi penser que le dépôt diffus constitue le stade précoce de la plaque sénile en voie de constitution : ce pourrait en effet être le cas dans le cortex cérébral mais dans certaines régions cérébrales, les dépôts sont toujours diffus et ne constituent jamais de plaques séniles typiques comportant un cœur d'amyloïde et une couronne nerveuse. C'est le cas, par exemple, dans le striatum (Brilliant et coll., 1997) ou le cervelet (Joachim et coll., 1989). Le dépôt « laineux » (*fleecy*) qui siège dans les couches profondes du cortex entorhinal (Thal et coll., 1999) et le dépôt en flaque (*lake-like*) qui intéresse le présubiculum (Wisniewski et coll., 1998) sont volumineux et concernent une ou plusieurs couches corticales sans interruption (c'est-à-dire sans formation de plaques sphériques). Le dépôt peut, au contraire, être dense et de petite taille (moins de 5 mm) : c'est le dépôt stellaire (Delaère et coll., 1991). Le dépôt de peptide A β se produit volontiers en superficie du cortex (dépôt sous-pial). Il peut prendre une forme particulière (dite « en laine de coton », *cotton wool*) : ces plaques ne prennent pas ou peu les colorants des substances amyloïdes, sont bien visibles après coloration par l'hématéine-éosine, et sont marquées par les

anticorps anti-A β 42. Elles ont été initialement décrites au cours de la maladie d'Alzheimer familiale due à une délétion du gène de la préséniline 1 (Crook et coll., 1998). Plus récemment, elles ont aussi été signalées dans des cas sporadiques de maladie d'Alzheimer, mais alors presque toujours associées à des plaques séniles typiques (Le et coll., 2001).

Le peptide A β peut aussi s'accumuler dans la paroi des vaisseaux, souvent de façon segmentaire (seule une partie du vaisseau est touchée) ou même sur une partie de sa circonférence. Les petites artères perforantes du cortex cérébral sont le plus souvent intéressées mais des artères méningées plus volumineuses, dans certains cas des capillaires, et peut-être des veines peuvent aussi être affectés. Le terme de « dyshorique » dû à Morel (Morel, 1950) s'applique à un dépôt vasculaire qui semble sortir de la paroi pour s'étendre dans le parenchyme (figure 1.1E), une topographie qui suggérait à cet auteur un trouble (dys-) de la barrière (horos) hémato-encéphalique. Il désigne aujourd'hui l'accumulation de peptide A β , dans la paroi de capillaires ou de petites artères, entourée de prolongements neuritiques. Le terme d'angiopathie « congophile » désigne au contraire l'atteinte des gros vaisseaux. Les termes de micro- et de macro-angiopathie sont aussi utilisés pour décrire l'atteinte des petites ou des grosses artères. L'angiopathie amyloïde est, sinon constante, au moins très fréquente dans la maladie d'Alzheimer sporadique (Joachim et coll., 1987 et 1988). L'angiopathie amyloïde des capillaires est statistiquement liée à la sévérité des lésions neuritiques de la maladie, alors que la macroangiopathie ne l'est pas (Attems et Jellinger, 2004).

L'angiopathie amyloïde est particulièrement sévère dans les cas associés à certaines mutations de l'APP ou de la préséniline 1. C'est ainsi que la maladie vasculaire est au premier plan (Rozemuller et coll., 1993) dans la mutation dite hollandaise qui remplace la glutamine par l'acide glutamique en position 693 de l'APP (Levy et coll., 1990). La présence de deux allèles de l'apolipoprotéine E4 (ApoE4) est, elle aussi, associée à une angiopathie marquée (Vidal et coll., 2000) ; des vaisseaux amyloïdes sont fréquemment observés au centre des plaques séniles. Ces plaques séniles « angiocentriques » sont aussi fréquentes dans la mutation « flamande » de l'APP (Kumar-Singh et coll., 2002).

En réalité, parler de peptide A β comme s'il s'agissait d'un peptide unique est une généralisation. On sait aujourd'hui qu'il existe une hétérogénéité carboxy-terminale. Le peptide se termine parfois à l'acide aminé 42 (A β 42), parfois à l'acide aminé 40 (A β 40). Les dépôts diffus sont principalement constitués de peptide A β 42, les dépôts vasculaires comportent principalement de l'A β 40 (Suzuki et coll., 1994), et le cœur des plaques séniles comporte les deux formes du peptide. D'autre part, il arrive fréquemment que le peptide ne commence pas à l'acide aminé 1 parce que sa partie aminoterminal a été tronquée. Ces formes N-tronquées sont hétérogènes et abondantes dans les dépôts diffus (Tekirian et coll., 1998 ; Thal et coll., 1999 ; Russo et coll., 2001 ; Liu et coll., 2006).

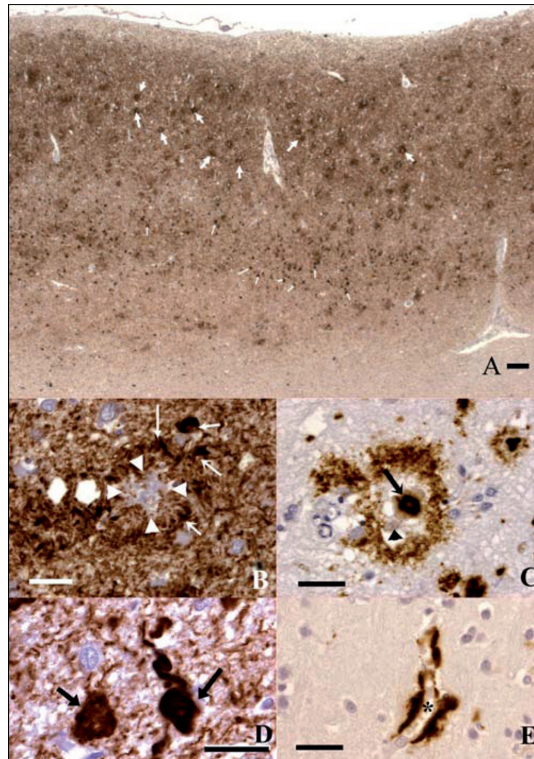


Figure 1.1 : Immunohistochimie des lésions corticales de la maladie d'Alzheimer

Ces immunohistochimies ont été réalisées avec la méthode du complexe avidine-biotine en utilisant la diamino-benzidine comme chromogène. Toutes les structures colorées en marron sont pathologiques. A : Pathologie Tau dans le cortex cérébral (faible grandissement). Protéine Tau (anticorps polyclonal Dako). La pie-mère est visible à la partie haute de l'image ; la substance blanche est en bas. La protéine Tau agrégée apparaît en marron. Les flèches les plus volumineuses indiquent des plaques séniles, les flèches plus petites, les neurones. À noter la sévérité des lésions (tout ce qui apparaît marron est pathologique) et leur distribution laminaire. Barre d'échelle=100 μ m. B : Gros plan de la vue précédente sur une plaque sénile. Immunohistochimie de la protéine Tau. Le cœur de la plaque sénile (têtes de flèche) n'est pas immunomarqué. Des prolongements élargis (flèches) constituent la couronne, Tau positive, de la plaque. L'abondance des fibres tortueuses explique l'intensité du marquage du neuropile. Barre d'échelle=20 μ m. C : Plaque sénile telle qu'elle apparaît après immunohistochimie du peptide A β (anticorps monoclonal 6F3D, qui reconnaît les acides aminés 8-17). Le cœur de la plaque est intensément marqué (flèche). Le cytoplasme d'une cellule microgliale est visible dans le halo clair qui entoure le cœur de la plaque (tête de flèche). Barre d'échelle=20 μ m. D : Dégénérescences neurofibrillaires mises en évidence par immunohistochimie de la protéine Tau (anticorps polyclonal Dako). Deux dégénérescences neurofibrillaires sont visibles (flèches). Le neuropile contient d'innombrables fibres tortueuses. Barre d'échelle=20 μ m. E : Angiopathie amyloïde mise en évidence par immunohistochimie du peptide A β (anticorps monoclonal 6F3D). La lumière du capillaire est indiquée par un astérisque. La substance amyloïde s'est déposée dans la paroi et déborde sur le parenchyme. Barre d'échelle=20 μ m

Le peptide A β en solution forme des oligomères, qui pourraient avoir une grande importance physiopathologique (Walsh et coll., 2002). Ils provoquent une inhibition fonctionnelle de la potentialisation à long terme observée sur des tranches d'hippocampe en culture (Walsh et coll., 2002 ; Wang et coll., 2004) et se fixent aux synapses *in vitro*, provoquant des modifications des épines dendritiques (Lacor et coll., 2007).

Accumulation intracellulaire de protéine Tau

Les colorations argentiques furent les premières à permettre de visualiser la pathologie neurofibrillaire. Aloïs Alzheimer utilisa la technique de Bielschowsky (Bielschowsky, 1902 et 1903), décrite peu de temps avant sa communication princeps (Alzheimer, 1907). Avec cette méthode, l'accumulation de matériel fibrillaire dans le corps cellulaire du neurone est soulignée par le dépôt d'argent métallique, « argyrophilie » mise à profit dans de nombreuses autres techniques (comme celles de Bodian et de Gallyas, encore couramment utilisées aujourd'hui). L'adjectif neurofibrillaire qui est utilisé ici est dû, en réalité, à une erreur d'interprétation. Les « neurofibrilles » sont des constituants normaux des neurones identifiés dès la fin du XX^e siècle. Les progrès de la microscopie électronique et de la biologie cellulaire ont montré qu'il s'agissait de « neurofilaments », un des éléments du cytosquelette, constitué de protéines spécifiques. Mais la *Fibrillenveränderung* d'Alzheimer traduite en français par « dégénérescence neurofibrillaire » (DNF) et en anglais par « *neurofibrillary tangle* » n'est pas constituée de neurofilaments, comme on l'a d'abord cru (Anderton et coll., 1982) mais d'une protéine normale qui intervient dans la polymérisation des neurotubules, la protéine Tau (Brion et coll., 1985 ; Grundke-Iqbal et coll., 1986). Cette protéine a été initialement isolée par des spécialistes des tubules (Cleveland et coll., 1977) ; son séquençage a été réalisé bien plus tardivement (Goedert et coll., 1988 et 1989). Six isoformes sont connues. La protéine comporte des segments répétitifs au nombre de 3 (Tau 3R) ou de 4 (Tau 4R). Les lésions de la maladie d'Alzheimer comportent à la fois des formes 3R et 4R, les unes et les autres anormalement phosphorylées.

Au cours de la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau s'accumule presque exclusivement dans le neurone dont elle occupe les différents compartiments. Dans le corps cellulaire, les amas de protéine Tau constituent la dégénérescence neurofibrillaire ; ils sont aussi présents dans les extrémités axonales qui entourent le cœur de la plaque sénile et forment sa « couronne » ; les « filaments du neuropile » (*neuropil threads*) qu'on appelle aussi en français, les « fibres tortueuses » (Duyckaerts et coll., 1989a), sont principalement en rapport avec l'accumulation de protéine Tau dans les dendrites (Braak et coll., 1986 ; Braak et Braak, 1988). Enfin, la concentration de la protéine Tau peut être élevée dans le cytoplasme du neurone, sans que l'agrégation ne se soit encore produite. Le marquage diffus du corps cel-

lulaire et des prolongements nerveux par les anticorps anti-Tau est désigné par le terme de pré-DNF (Baner et coll., 1989).

Plaque sénile : un cœur de peptide A β et une couronne de protéine Tau

La plaque sénile « classique » ou « mûre » (*mature* en anglais) est constituée d'un dépôt focal amyloïde de peptide A β et d'une couronne faite d'un entrelacs de prolongements axonaux chargés de protéine Tau ou, pour certains d'entre eux, de β APP. Nombre de ces prolongements sont aussi marqués par les anticorps anti-ubiquitine (He et coll., 1993). Cette plaque sénile classique comporte invariablement une ou plusieurs cellules microgliales activées (Arends et coll., 2000). Leur rôle a été discuté : pour certains, elles sont indispensables à la transformation amyloïde du peptide A β (Frackowiak et coll., 1992) ; pour d'autres, elles phagocytent les fibrilles d'amyloïde déjà produits. Quoi qu'il en soit, elles expriment des chimiokines, contribuant à entretenir une inflammation locale, à bas bruit, sans composante lymphocytaire. Cette réaction inflammatoire comporte des composants précoces de la cascade du complément (McGeer et coll., 1989), de l'alpha 1 antichymotrypsine (Abraham et coll., 1988), et des cytokines pro-inflammatoires (Dickson et coll., 1993). Les expériences de « vaccination » par des préparations comportant des épitopes du peptide A β administrés de façon systémique, indiquent que la microglie activée peut éliminer la composante amyloïde de la plaque sénile (Schenk et coll., 1999). La plaque comporte également du cholestérol (Mori et coll., 2001) et de l'apolipoprotéine E, son transporteur (Uchihara et coll., 1995 ; Dickson et coll., 1997).

La couronne de la plaque sénile est principalement constituée de prolongements axonaux (Schmidt et coll., 1991). L'origine de ces axones est encore imparfaitement connue. Certains sont catécholaminergiques (Berger et coll., 1980), mais beaucoup paraissent issus des connexions cortico-corticales (Duyckaerts et coll., 1986). Chez la souris transgénique APP (qui développe des plaques séniles), les axones qui entourent les dépôts de peptide A β proviennent en majorité de connexions cortico-corticales (Delatour et coll., 2003). La couronne de la plaque sénile se développe après le dépôt de peptide A β (Metsaers et coll., 2003).

Lésions négatives

La perte neuronale et la perte synaptique sont les deux principales lésions négatives.

Perte neuronale : importance et mécanisme

L'ampleur de la perte neuronale est très diversement appréciée, en grande partie du fait de l'utilisation de méthodes variées d'estimation de la densité neuronale (nombre de profils neuronaux par mm² de coupe microscopique

ou de neurones par mm^3 d'échantillon) et d'évaluation du nombre total de neurones dans le cortex cérébral ou dans une aire corticale déterminée. Le compte non corrigé des profils neuronaux sur une coupe examinée au microscope est biaisé : il surestime en effet les grands neurones (qui ont une probabilité plus grande d'être coupé) par rapport aux petits. Diverses méthodes stéréologiques (visant à reconstituer la densité dans un volume à partir de son estimation sur une coupe) ont été utilisées pour pallier ce biais. La technique dite du « disecteur » (pour « deux sections ») a été la plus utilisée. Elle consiste à ne comptabiliser que les profils neuronaux présents sur l'une des coupes et absents de l'autre – ce qui évite les effets de recoupe à l'origine du biais. L'importance physiopathologique de la mort neuronale a fait l'objet de discussions : pour certains, elle constitue un élément essentiel et précoce de la physiopathologie, à l'origine directe des symptômes (Gomez-Isla et coll., 1996 et 1997). Pour d'autres, au contraire, elle survient tardivement, à une phase de la maladie où les symptômes sont déjà installés (Regeur et coll., 1994 ; Grignon et coll., 1998). Les premières études n'utilisant pas la méthode du disecteur mentionnaient une perte des grands neurones (Terry et coll., 1981 ; Hansen et coll., 1988), qui, à la lumière de la stéréologie, pouvait être interprétée comme la conséquence tout aussi bien d'une diminution de volume des grands neurones que d'une mort cellulaire (Duyckaerts et coll., 1989b). Les analyses initiales ayant eu recours à la technique du disecteur ont permis de montrer qu'il n'existait pas de « perte neuronale néocorticale globale » dans la maladie d'Alzheimer (Regeur et coll., 1994). En revanche, la même méthode a démontré que la perte neuronale était très marquée dans des aires corticales spécifiques (comme l'aire entorhinale) – ou même dans des couches corticales spécifiques – et dépassait le nombre des dégénérescences neurofibrillaires qui pourraient donc ne pas être responsables, ou ne pas être responsables à elles seules, de la mort neuronale (Gomez-Isla et coll., 1996 et 1997). La méthode des polygones de Voronoï, qui permet d'analyser des variations locales de densité cellulaire, a elle aussi montré que la perte neuronale prédominait dans des couches spécifiques, celles précisément affectées par les DNF (couches III et V) (Grignon et coll., 1998). La perte neuronale est statistiquement liée à la densité des DNF, surtout nette dans les échantillons où elles sont plus nombreuses que $5/\text{mm}^2$. Le nombre total de neurones dans le lobe pariétal était inférieur de 98 millions chez les patients ayant plus de 5 DNF/ mm^2 . L'analyse multivariée montre que le statut intellectuel est mieux corrélé à l'augmentation de la densité des DNF qu'à la perte neuronale (Grignon et coll., 1998).

Le mécanisme de la mort neuronale a été discuté. Plusieurs arguments laissent penser qu'elle pourrait être provoquée par les DNF elles-mêmes. La perte neuronale est en effet marquée dans les régions où les DNF sont nombreuses (Grignon et coll., 1998). Elles peuvent subsister – à l'état de « fantôme » (selon l'expression anglaise de « *ghost tangles* ») – lorsque les neurones dont elles occupaient le cytoplasme meurent. De nombreux

« fantômes » sont observés dans l'hippocampe ou l'aire entorhinale. La somme « fantômes plus neurones survivants » est proche du nombre total de neurones observés dans les cas normaux (Cras et coll., 1995). La question d'une apoptose a souvent été soulevée (Cotman et Anderson, 1995). Rappelons que l'apoptose est une mort cellulaire programmée, nécessitant la synthèse de nouvelles protéines et comportant une fragmentation régulière de l'ADN nucléaire qui, en électrophorèse, migre en bandes disposées en échelle. La technique de marquage *in situ* des extrémités polynucléotidiques (« *in situ end labelling* » ou Isel) a montré que l'ADN était souvent fragmenté dans les neurones au cours de la maladie d'Alzheimer, mais ces résultats ne signifient pas que l'apoptose est fréquente : la migration en échelle n'a pas pu être mise en évidence (Cotman, 1998), les stigmates morphologiques d'apoptose font défaut (Stadelmann et coll., 1998) et le nombre de cellules marquées par la technique Isel n'est pas compatible avec une évolution chronique. L'utilisation, plus récente, d'anticorps dirigés contre la caspase-3 activée, une enzyme intervenant dans la chaîne de réactions aboutissant à l'apoptose, a permis de conclure que la densité des neurones apoptotiques était beaucoup plus faible (1 neurone apoptotique pour 1 100 à 5 000 neurones examinés) que la technique Isel ne l'avait laissé croire. Ces valeurs, contrairement à celles qui avaient été avancées auparavant, sont compatibles avec l'évolution chronique de la maladie (Stadelmann et coll., 1999). Une relation entre les marqueurs de l'apoptose et la présence de DNF a été rapportée (Rohn et coll., 2001). L'expression, par certains neurones en dégénérescence, de protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire a conduit à formuler l'hypothèse selon laquelle le neurone, normalement post-mitotique, tenterait d'entrer dans une phase de prolifération (Nagy et coll., 1998). L'impossibilité de se diviser le conduirait à la mort.

Perte synaptique

Le rôle physiopathologique de la perte synaptique a été jugé central par quelques auteurs (Terry et coll., 1991 et 1994 ; Masliah et coll., 1993 et 1994 ; Masliah et Terry, 1993). Elle a été appréciée par différentes techniques. La microscopie électronique a révélé une diminution de la densité des synapses mais une augmentation parallèle de leur surface d'apposition, ce qui suggère que la taille des synapses augmente tandis que leur nombre diminue (Scheff et coll., 1990, 1993 et 1996 ; Scheff et Price, 1993 et 2006).

L'immunohistochimie de la synaptophysine, une protéine vésiculaire présynaptique, révèle une diminution importante de l'immunoréactivité, interprétée comme la conséquence de la perte des synapses (Masliah et coll., 1989). Cependant, l'appréciation de la perte synaptique varie selon les marqueurs utilisés et apparaît beaucoup plus prononcée pour les protéines liées aux vésicules synaptiques que pour celles qui sont localisées à la membrane (Shimohama et coll., 1997). La perte synaptique ne semble pas liée à l'accumulation de peptide A β (Boncristiano et coll., 2005) et n'est sans doute pas

le meilleur corrélat des troubles cognitifs (Dickson et coll., 1995). Dans cette dernière étude, c'était à nouveau la densité des DNF qui paraissait la plus étroitement liée à l'état cognitif. Les oligomères de peptide A β se fixent aux synapses et la possibilité d'une « apoptose synaptique » a été suggérée (Mattson et coll., 1998).

Topographie des lésions

Les lésions de la maladie d'Alzheimer, pratiquement confinées à la substance grise (c'est-à-dire aux régions contenant les corps cellulaires des neurones) ont une répartition remarquablement hétérogène. Elle est différente pour le peptide A β et la protéine Tau. Les dépôts, diffus ou focaux, de peptide A β sont principalement trouvés dans l'isocortex ; des dépôts uniquement diffus sont constatés dans le striatum (Gearing et coll., 1997), le thalamus (Rub et coll., 2002) et le cervelet (Mann et coll., 1990), à des stades plus tardifs. Des dépôts d'A β sont aussi constatés dans le tronc cérébral (Iseki et coll., 1989).

Les cellules pyramidales des champs ammoniens (CA) de l'hippocampe, de la couche II du cortex entorhinal et de la couche III de l'isocortex, les cellules multipolaires du noyau basal de Meynert sont celles qui sont le plus souvent et le plus précocement affectées par la pathologie neurofibrillaire. Au contraire, les cellules granulaires du gyrus denté et de la couche IV de l'isocortex ne sont atteintes que rarement et tardivement (figure 1.2).

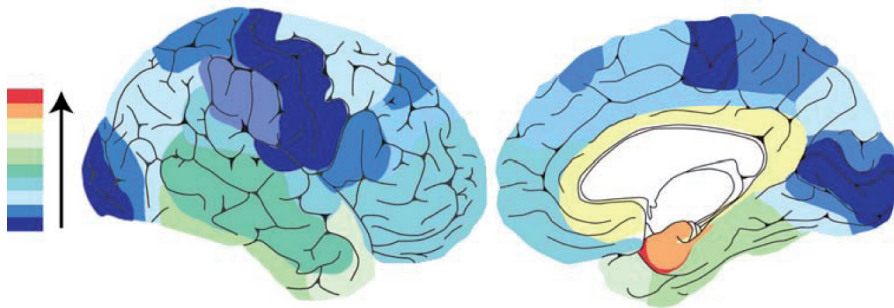


Figure 1.2 : Densité moyenne des lésions neurofibrillaires chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer en fonction de la topographie. Face externe (image de gauche) et interne (droite) de la surface corticale (d'après Duyckaerts et Dickson, 2003)

L'échelle de couleur va du moins au plus sévèrement touché. À noter l'atteinte très sévère (rouge) du cortex transentorhinal, l'atteinte marquée (chamois) du cortex entorhinal et le respect des aires sensorielles primaires (en bleu sombre).

Chronologie des lésions

L'évolution relative des lésions les unes par rapport aux autres est bien connue (contrairement à la vitesse avec laquelle elles se forment chez un individu donné, qui reste impossible à apprécier aujourd'hui où seul l'examen *post mortem* permet d'étudier la topographie des lésions). Peu d'études permettent de se faire une idée précise de la prévalence des lésions dans la population générale.

Chronologie d'apparition des lésions les unes par rapport aux autres

Quelle est la lésion initiale, le dépôt de peptide A β ou l'accumulation intracellulaire de protéine Tau ? La réponse est encore discutée : des dépôts de peptide A β ont été observés, en l'absence de DNF, dans le cortex de patients trisomiques 21 décédés à un âge précoce (Mann et Esiri, 1989) ou chez des patients porteurs de mutations responsables de maladie d'Alzheimer familiale avant l'apparition des premiers symptômes (Troncoso et coll., 1998). Mais ces constatations sont exceptionnelles. La détection systématique chez un grand nombre de sujets de dépôts de peptide A β et de protéine Tau en fonction de l'âge a montré que, dans une proportion significative de la population, des DNF étaient présentes en l'absence de dépôts d'A β (Braak et Braak, 1997 ; Duyckaerts et Hauw, 1997a) mais conclure à l'absence de dépôts ne peut être aujourd'hui qu'une approximation. Il est en effet impossible d'examiner l'ensemble du cerveau au microscope. L'observation ne peut porter que sur un nombre défini et limité d'échantillons, le résultat étant ensuite extrapolé aux régions non examinées. La précession au moins apparente des DNF sur l'accumulation de peptide A β dans les formes sporadiques n'est pas prévue par l'hypothèse de la cascade amyloïde (Hardy, 1992) selon laquelle la perturbation du métabolisme du peptide A β est à l'origine de l'ensemble des lésions. Selon un modèle alternatif à deux variables, « le vieillissement cérébral » expliquerait l'apparition des DNF, alors que la perturbation du métabolisme du peptide A β serait propre à la maladie d'Alzheimer. L'interaction entre les DNF et les dépôts d'A β permettrait seule l'extension des lésions (Duyckaerts et Hauw, 1997b).

Une fois constituées, les DNF subsistent longtemps – peut-être pendant des décennies – d'abord dans le neurone, puis, le neurone une fois mort, dans le milieu extracellulaire sous la forme de DNF « fantômes ». Non résorbées par l'organisme, il est possible de les suivre dans les différentes aires corticales où elles apparaissent successivement : d'abord le cortex transentorhinal et entorhinal, puis l'hippocampe (secteurs pyramidaux avec respect au moins relatif du gyrus denté et du présubiculum). Les aires associatives sont ensuite touchées, les aires primaires sont les dernières intéressées (Braak et Braak, 1991 ; Delacourte et coll., 1999 ; Metsaars, et coll., 2003). Des informations plus récentes laissent supposer que l'aire 19 (cortex visuel associatif) pourrait

être affectée dès les premiers stades de la maladie (McKee et coll., 2006). Ces débuts focaux dans l'isocortex sont peut-être plus variés et plus fréquents qu'on ne le pense, comme le suggèrent, par exemple, les aphasies progressives primaires en rapport avec la maladie d'Alzheimer. On dispose d'informations beaucoup moins précises sur la chronologie des lésions dans les noyaux sous-corticaux, à l'exception du noyau basal de Meynert (Sassin et coll., 2000) où des altérations neurofibrillaires sont présentes dès les premiers stades. Le dépôt diffus de peptide A β est la première des lésions amyloïdes à apparaître. Elle pourrait être précédée ou accompagnée de l'accumulation intracellulaire de peptide A β , une lésion bien documentée chez la souris transgénique (Langui et coll., 2004 ; Knobloch, 2006).

Chronologie d'apparition dans la population

Malgré le nombre considérable d'études neuropathologiques concernant la maladie d'Alzheimer, des chiffres solides de prévalence des lésions en population ou chez les patients en long séjour sont remarquablement peu nombreux. Dans l'étude de Braak et Braak (1997), la sélection de la population n'avait pas fait l'objet d'une procédure particulière ; il est donc probable que les valeurs avancées soient surestimées (car les spécimens provenaient notamment de médecine légale et d'hospices où la proportion de déments est plus élevée que dans la population générale). Dans cette étude, portant sur 2 661 cerveaux, des DNF sont observées dans la moitié de la population à l'âge de 47 ans – voir analyse de ces données dans Duyckaerts et Hauw, 1997b. La prévalence ne cesse de croître ensuite pour atteindre 100 % chez les centenaires (Hauw et coll., 1986). Les dépôts de peptide A β atteignaient une prévalence identique à celle des accumulations de protéine Tau avec un décalage de plusieurs décennies (Braak et Braak, 1997 ; Duyckaerts et Hauw, 1997b). Ils étaient également systématiquement détectés chez les centenaires (Delaère et coll., 1993).

Corrélations entre la densité des lésions et le déficit intellectuel

De nombreuses études ont cherché à établir la relation entre la densité des différentes lésions et le déficit intellectuel. Nombre d'entre elles ont conclu à l'importance des DNF, ou de façon plus spécifique des lésions Tau positives par rapport aux dépôts de peptide A β (Wilcock et Esiri, 1982 ; Dickson et coll., 1995 ; Duyckaerts et coll., 1995 et 1997 ; Berg et coll., 1998 ; Giannakopoulos et coll., 2007). La perte neuronale, plus difficile à évaluer, est généralement moins bien corrélée avec le déficit cognitif (Gomez-Isla, et coll., 1996 ; Grignon et coll., 1998). La baisse de la synaptophysine corticale a été considérée comme le meilleur corrélat de la démence (Terry,

et coll., 1994) mais ce point a lui aussi été contesté (Dickson et coll., 1995) comme nous l'avons signalé.

Diagnostic neuropathologique de la maladie d'Alzheimer

Les experts qui, sous la signature de Zaven Khachaturian, publièrent les premiers critères formels de maladie d'Alzheimer tentèrent de délimiter une population de cas *post mortem* qui pouvaient être utilisés pour la recherche (Khachaturian, 1985). Ils proposèrent un protocole de prélèvement des échantillons, affirmèrent que la plaque sénile était la lésion la plus significative et donnèrent une valeur seuil à partir de laquelle le diagnostic de maladie d'Alzheimer était porté. Cette démarche binaire de diagnostic ne résista pas à l'expérience : les critères proposés par un consortium de centres Alzheimer nord-américains, comportaient une analyse semi-quantitative de la densité des plaques : « nombreuses », « en nombre modéré », « rares », « absentes » qui aboutissait à des catégories diagnostiques de maladie d'Alzheimer « neuropathologiquement possibles » ou « probables », entre les extrêmes que constituaient le « cerveau normal » et la « maladie d'Alzheimer certaine » (Mirra et coll., 1991).

On découvrit alors que le compte de plaques séniles pouvait être élevé chez des sujets sans trouble cognitif apparent ou avec des troubles minimes et que le meilleur corrélat de la démence était la pathologie Tau. Ces deux observations conduisirent à de nouveaux critères dits du NIA-Reagan (Institut National du Vieillessement-Institut Reagan) (Ball et coll., 1997). Ceux-ci ont modifié la perspective, puisqu'ils déterminent la probabilité que les lésions observées *post mortem* expliquent la démence dont souffrait le patient. En d'autres termes, le cas de sujets non déments ou dont l'état intellectuel n'est pas connu, n'est pas considéré. La démence est reliée aux lésions avec un « haut degré de probabilité », un « degré intermédiaire » ou un « bas degré », en fonction de la pathologie neurofibrillaire, évaluée par les stades de Braak et Braak (Braak et Braak, 1991) et la densité des plaques, évaluées de façon semi-quantitative (comme dans les critères du CERAD). Les lésions asymptomatiques ne sont pas prises en compte.

Les données récentes laissent penser qu'un diagnostic binaire est à l'origine de difficultés pratiques, en particulier pour l'utilisation des échantillons par les chercheurs. Les lésions d'Alzheimer n'occupent pas nécessairement des aires contiguës. Un chercheur peut donc recevoir un échantillon provenant d'une aire normale ou peu atteinte provenant d'un cas où le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été porté. D'autre part, les lésions d'Alzheimer sont beaucoup plus prévalentes qu'on ne le pensait naguère. Le cortex entorhinal, par exemple, est rarement normal à partir d'un certain âge : le chercheur peut donc recevoir des échantillons anormaux provenant d'un sujet réputé normal. Enfin, les lésions d'Alzheimer peuvent ne constituer qu'un paramètre dans une équation complexe faisant également intervenir les altérations vasculaires ou d'autres

lésions neurodégénératives comme celles de la maladie de Parkinson. En conséquence, la recherche ne peut être entreprise que sur un échantillon étiqueté sans lésion ou pourvu de lésions d'Alzheimer et non sur un cas réputé normal (où tous les échantillons seraient normaux – ce qui est erroné) ou réputé « maladie d'Alzheimer » (où tous les échantillons seraient anormaux – ce qui ne l'est pas moins). L'évaluation neuropathologique doit reposer sur une analyse topographique formalisée par les « stades de Braak » qui déterminent les aires corticales où sont localisées les lésions Tau et la « phase de Thal » (2002) – qui décrivent la topographie des dépôts de peptide A β . Dans les aires touchées, la sévérité des lésions détermine leur « grade » (Metsaars et coll., 2003). Les critères ICDNS (*International Classification of the Diseases of the Nervous System*¹ ; Achim et coll., 2002) sont fondés sur ces principes.

Questions méthodologiques

Le cadre neuropathologique de la maladie d'Alzheimer est posé depuis une vingtaine d'années. Il serait erroné d'en conclure que la neuropathologie a rempli historiquement son rôle et qu'il est temps aujourd'hui de passer à d'autres techniques pour élucider la cause de la maladie d'Alzheimer et envisager son traitement. Il faut certes utiliser et perfectionner toutes les méthodes à notre disposition – et la place donnée aujourd'hui à la biologie moléculaire n'est pas usurpée – mais il faut continuer à examiner les cerveaux des patients et des sujets considérés comme intellectuellement normaux même si la législation a édicté des règles strictes concernant l'étude scientifique de prélèvements humains. Celles-ci ont conduit à modifier la procédure permettant d'avoir accès au tissu et des campagnes de « dons du cerveau pour la recherche » ont été initiées. Au moins deux constatations conduisent à cette conclusion : nombre de questions que la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer continue de poser demeurent non résolues ; l'expérience d'autres maladies neurodégénératives (comme les ataxies cérébelleuses, les syndromes parkinsoniens ou tout récemment la sclérose latérale amyotrophique et la démence fronto-temporale) montre que l'étude directe du tissu cérébral peut modifier en quelques années la façon dont nous appréhendons la pathologie. Il est très important de déterminer aujourd'hui des valeurs de prévalence des lésions en fonction de l'âge et des populations étudiées afin de pouvoir analyser l'efficacité des mesures de prévention ou des nouvelles thérapeutiques. Ces études en population n'ont pas encore été réalisées en France et l'ont été très peu dans le monde : on peut citer « l'étude des Nonnes » où toutes les sœurs de Notre-Dame appartenant aux communautés établies aux États-Unis ont accepté de passer des tests cognitifs de façon prospective et ont accepté d'être autopsiées le moment venu (Riley et coll., 2002), et l'étude MRC-CFAS en Angleterre (*Neuropathology Group et Medical Research*

1. www.icdns.org

Council Cognitive Function and Aging Study, 2001). Ces deux études font état d'un grand nombre de lésions vasculaires et mentionnent la fréquence des plaques séniles et des DNF chez des sujets considérés comme intellectuellement normaux, ou peu affectés. Les critères diagnostiques actuels prennent mal en compte la prévalence élevée des lésions dans la population générale et sous-estiment probablement la fréquence des « normaux-malades ».

Lésions associées

Les premières corrélations anatomo-cliniques ont été réalisées chez des patients vivant dans des services de long séjour. Comme nous venons de le signaler, des études plus récentes faites en population ont montré la fréquence des lésions asymptomatiques ou bien tolérées dans la population (*Neuropathology Group* et *Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study*, 2001 ; Riley et coll., 2002). C'est ainsi que dans 19 % des cas « sans démence » était notée la présence de lésions en nombre suffisant pour porter le diagnostic de maladie d'Alzheimer dans l'étude du MRC-CFAS.

Lésions vasculaires

La fréquence des lésions vasculaires (27 % dans le groupe sans démence de la même étude, 16 % dans le groupe avec démence) est plus inattendue. On sait que ces lésions abaissent le seuil à partir duquel les lésions d'Alzheimer sont symptomatiques. Le rapport entre les lésions vasculaires et celles de la maladie d'Alzheimer est discuté : pour certains, le lien est causal (de la Torre, 1994). S'il est bien établi que le traitement anti-hypertenseur réduit l'incidence de la démence (Forette et coll., 2002) ou que les facteurs de risque vasculaires sont associés à une prévalence plus élevée des troubles cognitifs, la preuve d'une interaction directe entre les deux pathologies n'a pas encore été apportée. Il a, en revanche, été montré qu'à déficit cognitif égal, la densité des lésions d'Alzheimer était plus basse lorsque des lésions vasculaires y étaient associées, ce qui suggère un abaissement du seuil symptomatique (Zekry et coll., 1997, 2002 et 2003).

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les relations entre la démence d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy ou la maladie de Parkinson ont fait couler beaucoup d'encre : initialement considérée comme la cause des troubles cognitifs observés dans la maladie de Parkinson (Boller et coll., 1980), il ne semble pas, en réalité, que la maladie d'Alzheimer chez les malades atteints de Parkinson soit plus fréquente que dans la population générale (Apaydin et coll., 2002). Cepen-

dant, il semble exister une interaction entre les deux pathologies, puisque la densité des corps de Lewy et celle des plaques séniles ou des dégénérescences neurofibrillaires sont statistiquement liées dans le cortex (Apaydin, et coll., 2002).

Maladie des grains

La maladie des grains est caractérisée par la présence dans l'hippocampe et l'amygdale de structures ovoïdes de quelques mm de diamètre, mises en évidence par l'imprégnation argentique de Gallyas ou le marquage immunohistochimique de la protéine Tau (Braak et Braak, 1987). Il s'agit d'accumulation de protéine Tau 4R dans les synapses (Togo et coll., 2002). La signification de ces lésions, fortement liées à l'âge (Ding et coll., 2006), reste encore discutée (pour revue voir Probst et Tolnay, 2002). Elles semblent pouvoir, à elles seules, expliquer certains déficits cognitifs mais elles sont le plus souvent associées aux lésions de la maladie d'Alzheimer.

Rapidité de l'évolution

Comme nous l'avons mentionné, les plaques séniles et les DNF sont rares chez les sujets jeunes ; elles sont constantes chez les centenaires. Deux opinions ont été exprimées à ce sujet : pour certains, les DNF sont « normales » à partir d'un certain âge ; elles sont le témoin du « vieillissement physiologique ». Pour Braak et Braak, au contraire, elles sont toujours le témoin d'une maladie d'Alzheimer dont l'évolution est inéluctable. Il est impossible aujourd'hui de déterminer la rapidité de constitution des lésions. Il est douteux que la moitié de la population porteuse de DNF à 47 ans souffre un jour d'une maladie d'Alzheimer clinique. Les méthodes neuropathologiques ne permettent pas d'avoir une vision dynamique des lésions : progressent-elles toutes au même pas ? Au contraire, peuvent-elles rester stables pendant des années, des décennies ? Régressent-elles parfois ? Il faudra sans doute attendre la visualisation des lésions *in vivo* ou l'apparition de marqueurs biologiques sensibles et spécifiques pour mieux comprendre l'évolution ou les évolutions lésionnelle(s).

Relation entre lésions liées à l'accumulation de peptide A β et celles dues à l'accumulation de Tau

Dans l'hypothèse de la cascade amyloïde, les accumulations intracellulaires de protéine Tau sont la conséquence de l'augmentation de production de peptide A β . Si le rôle essentiel du peptide A β dans la physiopathologie est

généralement accepté, plusieurs éléments de la cascade amyloïde restent discutés.

Précision des lésions de DNF

Comme nous l'avons vu, dans la grande série de cas neuropathologiques étudiés par Braak et Braak (1997), une proportion significative de cas présentait des DNF en l'absence de dépôts de peptide A β , ce qui a été interprété comme la preuve que les premières apparaissaient avant les secondes, mais il est vrai qu'il est difficile de démontrer qu'aucun dépôt de peptide A β n'est présent dans le cerveau. Il faudrait multiplier les prélèvements et échantillonner le cortex de façon systématique et extensive pour réduire au maximum le nombre d'aires corticales non analysées, une étude qui reste à faire.

Impossibilité de reproduire la DNF par simple surexpression de peptide A β chez les animaux modèles

Aucune DNF n'est constatée, même à un âge avancé, chez les souris transgéniques qui surexpriment l'APP humain muté, parfois en association avec le gène muté de la préséniline 1. Tout au plus peut-on observer la présence de protéine Tau hyperphosphorylée (sans agrégation) autour des plaques séniles. Dans ces modèles, la dégénérescence neurofibrillaire n'apparaît pas comme la conséquence directe de l'accumulation de peptide A β .

Les souris transgéniques Tau développent des DNF. Elles ont été croisées avec des souris APP. Des accumulations intracellulaires de Tau et extracellulaires de peptide A β ont ainsi pu être obtenues, mais l'interaction entre les deux types de lésions était limitée à une augmentation du nombre des DNF dans les systèmes olfactifs et limbique chez la souris double transgénique (Lewis et coll., 2001). Les gènes mutés de l'APP, de la préséniline 1 et de Tau sont présents dans la souris triple transgénique développée par le groupe de LaFerla (Oddo et coll., 2003). Des plaques séniles et des DNF sont observées ; l'apparition des dépôts de peptide A β précède celui des DNF. L'interaction entre l'accumulation de Tau et de peptide A β et son mécanisme restent à élucider. L'injection de peptide A β dans un modèle transgénique Tau a conduit à l'apparition préférentielle ou précoce de DNF dans les neurones qui projetaient sur la région où le peptide A β avait été injecté (Götz et coll., 2001). Il y a donc des indices d'une interaction entre les dépôts amyloïdes et l'accumulation et l'agrégation de la protéine Tau, mais les mécanismes impliqués dans cette interaction sont encore peu connus.

En conclusion, la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer est loin d'avoir livré tous ses secrets. Ses progrès ont été, ces 20 dernières années, spectaculaires : l'identification du peptide A β et de la protéine Tau au sein

des lésions, par exemple, est à mettre en partie à son actif. Aujourd'hui, l'examen de tissu humain *post mortem* n'est plus la seule ressource dont le neuropathologiste dispose. L'analyse de modèles dynamiques, comme ceux obtenus par transgénèse chez la souris, a déjà modifié notre compréhension. Demain, la visualisation des lésions *in vivo* nous permettra de mieux appréhender l'évolution de la maladie. Dans un avenir proche, le rôle des oligomères de peptide A β , les interactions entre le peptide A β et la protéine Tau, le contenu lipidique des plaques séniles, les effets des traitements sont autant de sujets de recherche que la neuropathologie contribuera à éclairer, avec un corollaire : il faut continuer à pratiquer des autopsies de patients et de sujets témoins, et favoriser les programmes de « don de cerveau pour la recherche scientifique », en particulier en population.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAM CR, SELKOE DJ, POTTER H. Immunochemical identification of the serine protease inhibitor a-1 antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Cell* 1988, **52** : 487-501

ACHIM C, AUER R, BERGERON C, CARDOZO A, DEPREZ M, et coll. Global democratic consensus on neuropathological disease criteria. *Lancet Neurol* 2002, **1** : 340

ALZHEIMER A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschr Psychiatr Gerichtlisch Med* 1907, **64** : 146-148

ANDERTON BH, BREINBURG D, DOWNES MJ, GREEN PJ, TOMLINSON BE, et coll. Monoclonal antibodies show that neurofibrillary tangles and neurofilaments share antigenic determinants. *Nature* 1982, **298** : 84-86

APAYDIN H, AHLKOG JE, PARISI JE, BOEVE BF, DICKSON DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002, **59** : 102-112

ARENDS YM, DUYCKAERTS C, ROZEMULLER JM, EIKELBOOM P, HAUW JJ. Microglia, amyloid and dementia in Alzheimer disease. A correlative study. *Neurobiol Aging* 2000, **21** : 39-47

ATTEMS J, JELLINGER KA. Only cerebral capillary amyloid angiopathy correlates with Alzheimer pathology--a pilot study. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004, **107** : 83-90

BALL M, BRAAK H, COLEMAN P, DICKSON D, DUYCKAERTS C, et coll. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 1997, **18** : S1-S2

BANCHER C, BRUNNER C, LASSMANN H, BUDKA H, JELLINGER K, et coll. Accumulation of abnormally phosphorylated tau precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1989, **477** : 90-99

BERG L, MCKEEL DWJ, MILLER JP, STORANDT M, RUBIN EH, et coll. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic

markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1998, **55** : 326-335

BERGER B, TASSIN JP, RANCUREL G, BLANC G. Catecholaminergic innervation of the human cerebral cortex in presenile and senile dementia : histochemical and biochemical studies. In : Enzymes and neurotransmitters in mental disease. USDIN E, SOURKES TL, YODIM MBH (eds). John Wiley & Sons, Chichester, 1980 : 317-328

BIELSCHOWSKY M. Die Silberimprägung der Achsencylinder. *Neurologisches Zentralblatt (Leipzig)* 1902, **21** : 579-584

BIELSCHOWSKY M. Der Silberimprägung der Neurofibrillen. *Neurol Centralbl* 1903, **22** : 997-1006

BOLLER F, MIZUTANI R, ROESSMANN U, GAMBETTI P. Parkinson's disease, dementia and Alzheimer's disease: clinico-pathological correlations. *Ann Neurol* 1980, **1** : 329-355

BONCRISTIANO S, CALHOUN ME, HOWARD V, BONDOLFI L, KAESER SA, et coll. Neocortical synaptic bouton number is maintained despite robust amyloid deposition in APP23 transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2005, **26** : 607-613

BRAAK H, BRAAK E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 1987, **76** : 124-127

BRAAK H, BRAAK E. Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988, **14** : 39-44

BRAAK H, BRAAK E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991, **82** : 239-259

BRAAK H, BRAAK E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997, **18** : 351-357

BRAAK H, BRAAK E, GRUNDKE-IQBAL I, IQBAL K. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease. A 3rd location of paired helical filaments outside of neurofilament tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett* 1986, **65** : 351-355

BRILLIANT MJ, ELBLE RJ, GHOBRIAL M, STRUBLE RG. The distribution of amyloid beta protein deposition in the corpus striatum of patients with Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997, **23** : 322-325

BRION JP, PASSAREIRO H, NUNEZ J, FLAMENT-DURAND J. Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol (Brux)* 1985, **95** : 229-235

BULDYREV SV, CRUZ L, GOMEZ-ISLA T, GOMEZ-TORTOSA E, HAVLIN S, et coll. Description of microcolumnar ensembles in association cortex and their disruption in Alzheimer and Lewy body dementias. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 5039-5043

CLEVELAND DW, HWO SY, KIRSCHNER MW. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol* 1977, **116** : 207-225

- COTMAN CW. Apoptosis decision cascades and neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998, **19** : S29-S32
- COTMAN CW, ANDERSON AJ. A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 1995, **10** : 19-45
- CRAS P, SMITH MA, RICHEY PL, SIEDLAK SL, MULVIHILL P, PERRY G. Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995, **89** : 291-295
- CROOK R, VERKKONIEMI A, PEREZ-TUR J, MEHTA N, BAKER M, et coll. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nat Med* 1998, **4** : 452-455
- DE LA TORRE JC. Impaired brain microcirculation may trigger Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 1994, **18** : 397-401
- DECARLI C, KAYE JA, HORWITZ B, RAPOPORT SI. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1990, **40** : 872-883
- DELACOURTE A, DAVID JP, SERGEANT N, BUEE L, WATTEZ A, et coll. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1158-1165
- DELAÈRE P, DUYCKAERTS C, MASTERS C, PIETTE F, HAUW JJ. Large amounts of neocortical β A4 deposits without Alzheimer changes in a nondemented case. *Neurosci Lett* 1990, **116** : 87-93
- DELAÈRE P, DUYCKAERTS C, HE Y, PIETTE F, HAUW JJ. Subtypes and differential laminar distributions of β A4 deposits in Alzheimer's disease : relationship with the intellectual status of 26 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991, **81** : 328-335
- DELAÈRE P, HE Y, FAYET G, DUYCKAERTS C, HAUW JJ. Beta A4 deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunocytochemical study of 20 French centenarians. *Neurobiol Aging* 1993, **14** : 191-194
- DELATOUR B, BLANCHARD V, PRADIER L, DUYCKAERTS C. The innervation of senile plaques: a link between amyloid and neurofibrillary pathology? In : Alzheimer's disease and related disorders. Annual 2004. GAUTHIER S, SCHELTENS P, CUMMINGS JL (eds). Martin Dunitz, London, 2003 : 1-19
- DICKSON DW, CRYSTAL HA, MATTIACE LA, MASUR DM, BLAU AD, et coll. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging* 1991, **13** : 179-189
- DICKSON DW, LEE SC, MATTIACE LA, YEN SC, BROSNAN C. Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. *Glia* 1993, **7** : 75-83
- DICKSON DW, CRYSTAL HA, BEVONA C, HONER W, VINCENT I, DAVIES P. Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly. *Neurobiol Aging* 1995, **16** : 285-304

DICKSON TC, SAUNDERS HL, VICKERS JC. Relationship between apolipoprotein E and the amyloid deposits and dystrophic neurites of Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997, **23** : 483-491

DING ZT, WANG Y, JIANG YP, YOSHIDA M, MIMURO M, INAGAKI T, et coll. Argyrophilic grain disease: frequency and neuropathology in centenarians. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006, **111** : 320-328

DIVRY P. Etude histochimique des plaques séniles. *J Belge Neurol Psych* 1927, **9** : 643-657

DUYCKAERTS C, HAUW JJ. Diagnosis and staging of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 1997a, **18** : S33-42

DUYCKAERTS C, HAUW JJ. Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging* 1997b, **18** : 362-369, discussion 389-392

DUYCKAERTS C, DICKSON D. Neuropathology of Alzheimer's disease. In : Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. DICKSON D (ed). ISN Neuropath Press, Basel, 2003 : 47-65

DUYCKAERTS C, HAUW JJ, PIETTE F, RAINSARD C, POULAIN V, et coll. Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985, **66** : 72-74

DUYCKAERTS C, HAUW JJ, BASTENAIRE F, PIETTE F, POULAIN C, et coll. Laminar distribution of neocortical plaques in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986, **70** : 249-256

DUYCKAERTS C, KAWASAKI H, DELAÈRE P, RAINSARD C, HAUW JJ. Fiber disorganization in the neocortex of patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropath Appl Neurobiol* 1989a, **15** : 233-247

DUYCKAERTS C, LLAMAS E, DELAÈRE P, MIELE P, HAUW JJ. Neuronal loss and neuronal atrophy. Computer simulation in connection with Alzheimer's disease. *Brain Res* 1989b, **504** : 94-100

DUYCKAERTS C, DELAÈRE P, HE Y, CAMILLERI S, BRAAK H, et coll. The relative merits of tau- and amyloid markers in the neuropathology of Alzheimer's disease. In : Treating Alzheimer's and other dementias. BERGENER M, FINKEL SI (eds). New York, Springer, 1995 : 81-89

DUYCKAERTS C, BENNECIB M, GRIGNON Y, UCHIHARA T, HE Y, et coll. Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. *Neurobiol Aging* 1997, **18** : 267-273

FORETTE F, SEUX ML, STAESSEN JA, THIJS L, BABARSKIENE MR, et coll. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002, **162** : 2046-2052

FRACKOWIAK J, WISNIEWSKI HM, WEGIEL J, MERZ GS, IQBAL K, WANG KC. Ultrastructure of the microglia that phagocytes amyloid and the microglia that produces beta-amyloid fibrils. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992, **84** : 225-223

- GEARING M, LEVEY AI, MIRRA SS. Diffuse plaques in the striatum in Alzheimer disease (AD): relationship to the striatal mosaic and selected neuropeptide markers. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997, **56** : 1363-1370
- GIANNAKOPOULOS P, GOLD G, KOVARI E, VON GUNTEN A, IMHOF A, et coll. Assessing the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: the Geneva experience. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007, **113** : 1-12
- GLENNER GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses. *N Engl J Med* 1980, **302** : 1283-1292
- GLENNER GG, WONG CW. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984, **120** : 885-890
- GOEDERT M, WISCHIK CM, CROWTHER RA, WALKER JE, KLUG A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 4051-4055
- GOEDERT M, SPILLANTINI MG, POTIER MC, ULRICH J, CROWTHER RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *Embo J* 1989, **8** : 393-399
- GOMEZ-ISLA T, PRICE JL, MCKEEL DW, MORRIS JC, GROWDON JH, HYMAN BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996, **16** : 4491-4500
- GOMEZ-ISLA T, HOLLISTER R, WEST H, MUI S, GROWDON JH, PETERSEN RC, et coll. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997, **41** : 17-24
- GÖTZ J, CHEN F, VAN DORPE J, NITSCH RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301L tau transgenic mice induced by A β 42 fibrils. *Science* 2001, **293** : 1491-1495
- GOURAS GK, TSAI J, NASLUND J, VINCENT B, EDGAR M, et coll. Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain. *Am J Pathol* 2000, **156** : 15-20
- GRIGNON Y, DUYCKAERTS C, BENNECIB M, HAUW JJ. Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998, **95** : 395-406
- GRUNDKE-IQBAL I, IQBAL K, TUNG YC, QUINLAN M, WISNIEWSKI HM, BINDER LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (τ) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, **83** : 4913-4917
- HANSEN LA, DETERESA R, DAVIES P, TERRY RD. Neocortical morphometry, lesion counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology* 1988, **38** : 48-54
- HARDY J. An 'anatomical cascade hypothesis' for Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences* 1992, **15** : 200-201

HAUW JJ, VIGNOLO P, DUJCKAERTS C, BECK M, FORETTE F, et coll. Etude neuropathologique de 12 centenaires: la fréquence de la démence sénile de type Alzheimer n'est pas particulièrement élevée dans ce groupe de personnes très âgées. *Rev Neurol (Paris)* 1986, **142** : 107-115

HE Y, DELAÈRE P, DUJCKAERTS C, WASOWICZ M, PIETTE F, HAUW JJ. Two distinct ubiquitin immunoreactive senile plaques in Alzheimer's disease: relationship with the intellectual status in 29 cases. *Acta Neuropathol* 1993, **86** : 109-116

HUBBARD BM, ANDERSON JM. Age, senile dementia and ventricular enlargement. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1981, **44** : 631-635

ISEKI E, MATSUSHITA M, KOSAKA K, KONDO H, ISHII T, AMANO N. Distribution and morphology of brain stem plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1989, **78** : 131-136

JOACHIM CL, MORRIS JH, SELKOE DJ. Amyloid angiopathy in 100 cases of Alzheimer's disease. *Neurology* 1987, **37** (suppl 1): 225

JOACHIM CL, MORRIS JH, SELKOE DJ. Clinically diagnosed Alzheimer's disease: autopsy results in 150 cases. *Ann Neurol* 1988, **24** : 50-56

JOACHIM CL, MORRIS JH, SELKOE DJ. Diffuse amyloid plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1989, **135** : 309-319

KANG J, LEMAIRE H-G, UNTERBECK A, SALBAUM JM, MASTERS CL, et coll. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987, **325** : 733-736

KHACHATURIAN ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1985, **42** : 1097-1105

KNOBLOCH M, KONIETZKO U, KREBS DC, NITSCH RM. Intracellular Abeta and cognitive deficits precede beta-amyloid deposition in transgenic arcAbeta mice. *Neurobiol Aging* 2006 Jul 28; [Epub ahead of print]

KNOWLES RB, WYART C, BULDYREV SV, CRUZ L, URBAN B, et coll. Plaque-induced neurite abnormalities: implications for disruption of neural networks in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 5274-5279

KUMAR-SINGH S, CRAS P, WANG R, KROS JM, VAN SWIETEN J, et coll. Dense-core senile plaques in the Flemish variant of Alzheimer's disease are vasocentric. *Am J Pathol* 2002, **161** : 507-520

LACOR PN, BUNIEL MC, FURLOW PW, CLEMENTE AS, VELASCO PT, et coll. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2007, **27** : 796-807

LANGUI D, GIRARDOT N, EL HACHIMI H, ALLINQUANT B, BLANCHARD V, et coll. Subcellular topography of neuronal A-beta peptide in APPxPS1 transgenic mice. *Am J Pathol* 2004, **165** : 1465-1477

LE TV, CROOK R, HARDY J, DICKSON DW. Cotton wool plaques in non-familial late-onset Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001, **60** : 1051-1061

LEVY E, CARMAN MD, FERNANDEZ-MADRID IJ, POWER MD, LIEBERBURG I, et coll. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* 1990, **248** : 1124-1126

LEWIS J, DICKSON DW, LIN WL, CHISHOLM L, CORRAL A, et coll. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001, **293** : 1487-1491

LIU K, SOLANO I, MANN D, LEMERE C, MERCKEN M, et coll. Characterization of Abeta11-40/42 peptide deposition in Alzheimer's disease and young Down's syndrome brains: implication of N-terminally truncated Abeta species in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006, **112** : 163-74

MANN DMA, ESIRI MM. The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's syndrome. *J Neurol Sci* 1989, **89** : 169-179

MANN DM, JONES D, PRINJA D, PURKISS MS. The prevalence of amyloid (A4) protein deposits within the cerebral and cerebellar cortex in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990, **80** : 318-327

MASLIAH E, TERRY RD. Role of synaptic pathology in the mechanisms of denervation in Alzheimer disease. *Clin Neurosci* 1993, **4** : 192-198

MASLIAH E, TERRY RD, DETERESA RM, HANSEN LA. Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 1989, **103** : 234-239

MASLIAH E, MALLORY M, HANSEN L, DETERESA R, TERRY RD. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology* 1993, **43** : 192-197

MASLIAH E, MALLORY M, HANSEN L, DETERESA R, ALFORD M, TERRY R. Synaptic and neuritic alterations during the progression of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1994, **174** : 67-72

MATTSON M, KELLER J, BEGLEY J. Evidence for synaptic apoptosis. *Exp Neurol* 1998, **153** : 35-48

MCGEER PL, AKIYAMA H, ITAGAKI S, MCGEER EG. Complement activation in amyloid plaques in Alzheimer's dementia. *Neurosci Letters* 1989, **107** : 341-346

MCKEE AC, AU R, CABRAL HJ, KOWALL NW, SESHADRI S, et coll. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006, **65** : 621-630

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, **19** : 939-944

METSAAARS WP, HAUW JJ, WELSEME ME, DUYCKAERTS C. A grading system of Alzheimer disease lesions in neocortical areas. *Neurobiol Aging* 2003, **24** : 563-572

MIRRA SS, HEYMAN A, MCKEEL D, SUMI SM, CRAIN BJ, et coll. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991, **41** : 479-486

MOREL F. Petite contribution à l'étude d'une angiopathie apparemment dyshorique et topistique. *Mschr Psychiat Neurol* 1950, **120** : 352-357

MORI T, PARIS D, TOWN T, ROJIANI AM, SPARKS DL, et coll. Cholesterol accumulates in senile plaques of Alzheimer disease patients and in transgenic APP(SW) mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001, **60** : 778-785

NAGY Z, ESIRI MM, SMITH AD. The cell division cycle and the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1998, **87** : 731-739

NAJLERAHIM A, BOWEN DM. Regional weight loss in the cerebral cortex and some suncortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)* 1989, **75** : 509-512

NEUROPATHOLOGY GROUP, MEDICAL RESEARCH COUNCIL COGNITIVE FUNCTION AND AGING STUDY. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001, **357** : 169-175

ODDO S, CACCAMO A, SHEPHERD JD, MURPHY MP, GOLDE TE, et coll. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003, **39** : 409-421

PROBST A, TOLNAY M. Argyrophilic grain disease (AgD), a frequent and largely underestimated cause of dementia in old patients. *Rev Neurol (Paris)* 2002, **158** : 155-165

REGEUR L, BADSBERG JENSEN G, PAKKENBERG H, EVANS SM, PAKKENBERG B. No global neocortical nerve cell loss in brains from patients with senile dementia of Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1994, **15** : 347-352

RILEY KP, SNOWDON DA, MARKESBERY WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 2002, **51** : 567-577

ROHN TT, HEAD E, SU JH, ANDERSON AJ, BAHR BA, et coll. Correlation between caspase activation and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2001, **158** : 189-198

ROZEMULLER AJ, ROOS RA, BOTS GT, KAMPHORST W, EIKELENBOOM P, VAN NOSTRAND WE. Distribution of beta/A4 protein and amyloid precursor protein in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type and Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1993, **142** : 1449-1457

RUB U, DEL TREDICI K, DEL TURCO D, BRAAK H. The intralaminar nuclei assigned to the medial pain system and other components of this system are early and progressively affected by the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *J Chem Neuroanat* 2002, **23** : 279-290

RUSSO C, SALIS S, DOLCINI V, VENEZIA V, SONG XH, et coll. Amino-terminal modification and tyrosine phosphorylation of [corrected] carboxy-terminal fragments of the amyloid precursor protein in Alzheimer's disease and Down's syndrome brain. *Neurobiol Dis* 2001, **8** : 173-180

- SASSIN I, SCHULTZ C, THAL DR, RUB U, ARAI K, et coll. Evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal changes in the basal nucleus of Meynert. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000, **100** : 259-269
- SCHEFF SW, PRICE DA. Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993, **33** : 190-199
- SCHEFF SW, PRICE DA. Alzheimer's disease-related alterations in synaptic density: neocortex and hippocampus. *J Alzheimers Dis* 2006, **9** : 101-115
- SCHEFF SW, DEKOSKY ST, PRICE DA. Quantitative assessment of cortical synaptic density in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990, **11** : 29-37
- SCHEFF SW, SPARKS L, PRICE DA. Quantitative assessment of synaptic density in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993, **34** : 356-361
- SCHEFF SW, SPARKS DL, PRICE DA. Quantitative assessment of synaptic density in the outer molecular layer of the hippocampal dentate gyrus in Alzheimer's disease. *Dementia* 1996, **7** : 226-232
- SCHENK D, BARBOUR R, DUNN W, GORDON G, GRAJEDA H, et coll. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999, **400** : 173-177
- SCHMIDT M, LEE V, TROJANOWSKI J. Comparative epitope analysis of neuronal cytoskeletal proteins in Alzheimer's disease senile plaque, neurites and neuropil threads. *Lab Invest* 1991, **64** : 352-357
- SEUBERT P, VIGO-PELFREY C, ESCH F, LEE M, DOVEY H, et coll. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's β -peptide from biological fluids. *Nature* 1992, **359** : 325-327
- SHIMOHAMA S, KAMIYA S, TANIGUCHI T, AKAGAWA K, KIMURA J. Differential involvement of synaptic vesicle and presynaptic plasma membrane proteins in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, **236** : 239-242
- SODERBERG L, BOGDANOVIC N, AXELSSON B, WINBLAD B, NASLUND J, TJERNBERG LO. Analysis of single Alzheimer solid plaque cores by laser capture microscopy and nanoelectrospray/tandem mass spectrometry. *Biochemistry* 2006, **45** : 9849-9856
- STADELMANN C, BRUCK W, BANCHER C, JELLINGER K, LASSMANN H. Alzheimer disease: DNA fragmentation indicates increased neuronal vulnerability, but not apoptosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, **57** : 456-464
- SUZUKI N, IWATSUBO T, ODAKA A, ISHIBASHI Y, KITADA C, IHARA Y. High tissue content of soluble β 1-40 is linked to cerebral amyloid angiopathy. *Am J Pathol* 1994, **145** : 452-460
- TAGLIAVINI F, GIACCONE G, FRANGIONE B, BUGIANI P. Preamyloid deposits in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease and nondemented individuals. *Neurosci Lett* 1988, **93** : 191-196
- TEKIRIAN TL, SAIDO TC, MARKESBERY WR, RUSSELL MJ, WEKSTEIN DR, et coll. N-terminal heterogeneity of parenchymal and cerebrovascular A β deposits. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, **57** : 76-94

TERRY RD, PECK A, DETERESA R, SCHECHTER R. Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1981, **10** : 184-192

TERRY RD, MASLIAH E, SALMON DP, BUTTERS N, DETERESA R, et coll. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease : synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991, **30** : 572-580

TERRY D, MASLIAH E, HANSEN LA. Structural basis of the cognitive alterations in Alzheimer disease. In : Alzheimer disease. TERRY RD, KATZMAN R, BICK KL (eds). Raven Press, New York, 1994 : 179-196

THAL DR, SASSIN I, SCHULTZ C, HAASS C, BRAAK E, BRAAK H. Fleecy amyloid deposits in the internal layers of the human entorhinal cortex are comprised of N-terminal truncated fragments of A β . *Neuropathol Exp Neurol* 1999, **58** : 210-216

THAL DR, RUB U, ORANTES M, BRAAK H. Phases of A β deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002, **58** : 1791-1800

TOGO T, SAHARA N, YEN SH, COOKSON N, ISHIZAWA T, et coll. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002, **61** : 547-556

TRONCOSO JC, CATALDO AM, NIXON RA, BARNETT JL, LEE MK, et coll. Neuropathology of preclinical and clinical late-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998, **43** : 673-676

UCHIHARA T, DUYCKAERTS C, HE Y, KOBAYASHI K, SEILHEAN D, et coll. ApoE immunoreactivity and microglial cells in Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 1995, **195** : 5-8

VIDAL R, CALERO M, PICCARDO P, FARLOW MR, UNVERZAGT FW, et coll. Senile dementia associated with amyloid beta protein angiopathy and tau perivascular pathology but not neuritic plaques in patients homozygous for the APOE-epsilon4 allele. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000, **100** : 1-12

WALSH DM, KLYUBIN I, FADEEVA JV, CULLEN WK, ANWYL R, et coll. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002, **416** : 535-539

WANG Q, WALSH DM, ROWAN MJ, SELKOE DJ, ANWYL R. Block of long-term potentiation by naturally secreted and synthetic amyloid beta-peptide in hippocampal slices is mediated via activation of the kinases c-Jun N-terminal kinase, cyclin-dependent kinase 5, and p38 mitogen-activated protein kinase as well as metabotropic glutamate receptor type 5. *J Neurosci* 2004, **24** : 3370-3378

WEGIEL J, KUCHNA I, NOWICKI K, FRACKOWIAK J, MAZUR-KOLECKA B, et coll. Intraneuronal A β immunoreactivity is not a predictor of brain amyloidosis-beta or neurofibrillary degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007, **113** : 389-402

WILCOCK GK, ESIRI MM. Plaques, tangles and dementia. A quantitative study. *J Neurol Sci* 1982, **56** : 343-356

WISNIEWSKI HM, SADOWSKI M, JAKUBOWSKA-SADOWSKA K, TARNAWSKI M, WEGIEL J. Diffuse, lake-like amyloid-beta deposits in the parvocortical layer of the presubiculum in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, **57** : 674-683

ZEKRY D, DUYCKAERTS C, BELMIN J, GEOFFRE C, VLAICU M, et coll. Vascular, degenerative and mixed dementia. A clinicopathological study in 33 cases. *Brain Pathol* 1997, **7** : 1213

ZEKRY D, DUYCKAERTS C, MOULIAS R, BELMIN J, GEOFFRE C, et coll. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002, **103** : 481-487

ZEKRY D, DUYCKAERTS C, BELMIN J, GEOFFRE C, HERRMANN F, et coll. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging* 2003, **24** : 213-219

2

Cascade amyloïde

Ce n'est que récemment que la biologie moléculaire a permis d'obtenir des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes sous-tendant les processus de formation des lésions de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la description de la nature du composant majeur des plaques séniles, ces agrégats protéiques qui s'accumulent au cours de la maladie, ne date que de 1984 avec l'avènement du maintenant célèbre peptide amyloïde (peptide A β) (Glennner et Wong, 1984a et b ; Masters et coll., 1985). C'est trois ans plus tard que le précurseur de ce peptide, la β APP (β -Amyloid Precursor Protein), a été cloné (Goldgaber et coll., 1987 ; Kang et coll., 1987 ; Tanzi et coll., 1987). Par la suite, il est apparu que certaines formes agressives et à début précoce de maladie d'Alzheimer étaient d'origine génétique et on a identifié les loci des gènes impliqués sur les chromosomes 21, 14 et 1 (pour revues voir : Tanzi et coll., 1991 ; Mullan et Crawford, 1993 ; Schellenberg, 1995). La biologie moléculaire a permis d'identifier les protéines responsables de ces formes précoces ; la β APP et les présénilines 1 et 2 (Levy-Lahad et coll., 1995 ; Rogaev et coll., 1995 ; Sherrington et coll., 1995 ; *Alzheimer's Disease Collaborative Group*, 1996). Ces découvertes récentes, combinées à l'analyse des phénotypes cellulaires associés aux mutations, ont permis des avancées majeures. Ainsi, il a été établi que l'expression de la β APP ou des présénilines mutées dans des cellules en culture conduit toujours à une modulation de la production du peptide A β . Le fait que des mutations distinctes, portant sur les gènes de protéines différentes et responsables de formes agressives de maladie d'Alzheimer, aient pour dénominateur commun une modulation de la production du peptide A β est un argument majeur en faveur de l'hypothèse de la cascade amyloïde qui prédit que l'accumulation de fibrilles amyloïdes conduit, selon une séquence d'événements encore discutée, à la démence caractérisant le tableau clinique terminal des malades (figure 2.1). On peut donc considérer que, même si la surproduction de peptide amyloïde n'est pas *stricto sensu* le premier déterminant étiologique de la maladie, elle y contribue en tous cas de manière certaine. Ce bilan des connaissances concernera les données récentes sur la maturation physiopathologique de la β APP et détaillera les avancées concernant les mécanismes de production et de dégradation du peptide A β .

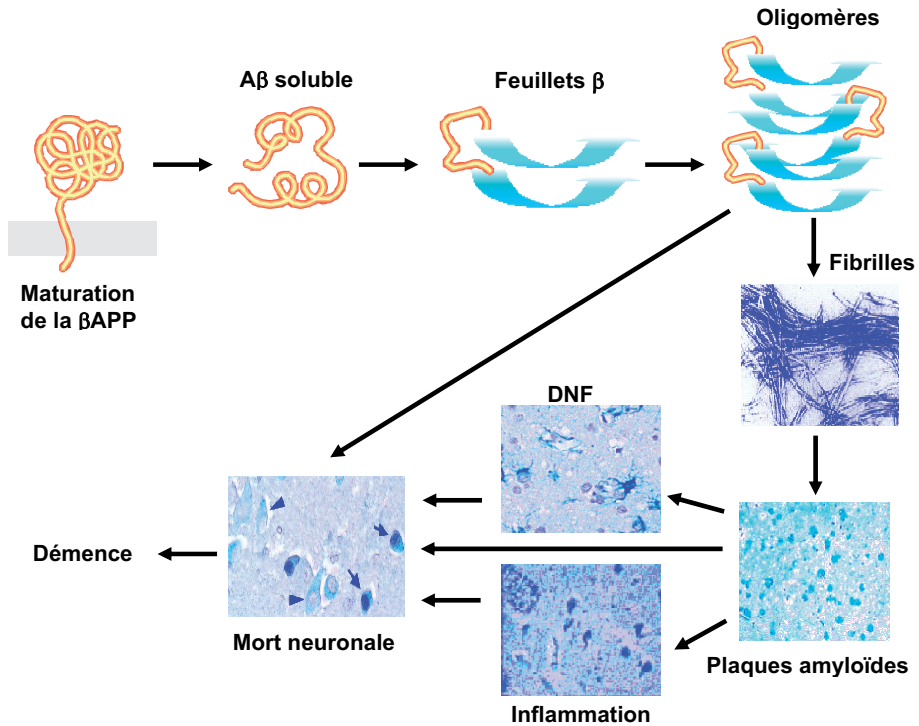


Figure 2.1 : Hypothèse de la cascade amyloïde

DNF : dégénérescence neurofibrillaire

Maturation physiopathologique du précurseur du peptide amyloïde

Le précurseur du peptide β -amyloïde (β APP) est une protéine transmembranaire de 695 à 770 acides aminés. Le peptide $A\beta$ résulte de l'action combinée de deux activités protéolytiques distinctes, la β -sécrétase et la γ -sécrétase, qui libèrent respectivement les extrémités N- et C-terminales du peptide (figure 2.2). C'est la voie dite « amyloïdogénique » de maturation de la β APP (Checler, 1995). Il faut signaler ici un aspect important de ce métabolisme : la coupe par la γ -sécrétase conditionne la nature de l'extrémité C-terminale du peptide $A\beta$ qui peut être de 40 ($A\beta_{40}$) ou de 42 ($A\beta_{42}$) acides aminés. Ceci n'est pas anodin puisque les formes de 42 acides aminés s'agrègent plus facilement (Burdick et coll., 1997) et sont généralement augmentées de manière sélective dans la maladie (pour revue voir : Selkoe, 2001). Récemment, une coupe additionnelle a été décrite (coupe ϵ) qui intervient en aval du site de la γ -sécrétase (Passer et coll., 2000 ; Gu et coll., 2001 ; Sastre et coll., 2001 ; Weidemann et coll., 2002) et libère un fragment

(ICD ou AICD pour β APP *IntraCellular Domain*) qui jouerait le rôle d'un facteur de transcription (Cao et Südhof, 2001 ; Baek et coll., 2002 ; Pardossi-Piquard et coll., 2005 ; Alves da Costa et coll., 2006). D'autre part, une coupure alternative intervient au milieu de la séquence $A\beta$ par une activité α -sécrétase (figure 2.2) qui est responsable de la voie de maturation dite « non amyloïdogénique » (Checler, 1995). Non seulement cette coupure prévient la production de peptide $A\beta$ mais aussi libère un fragment sécrété appelé sAPP α qui est trophique et neuroprotecteur (pour revue voir : Mattson, 1997).

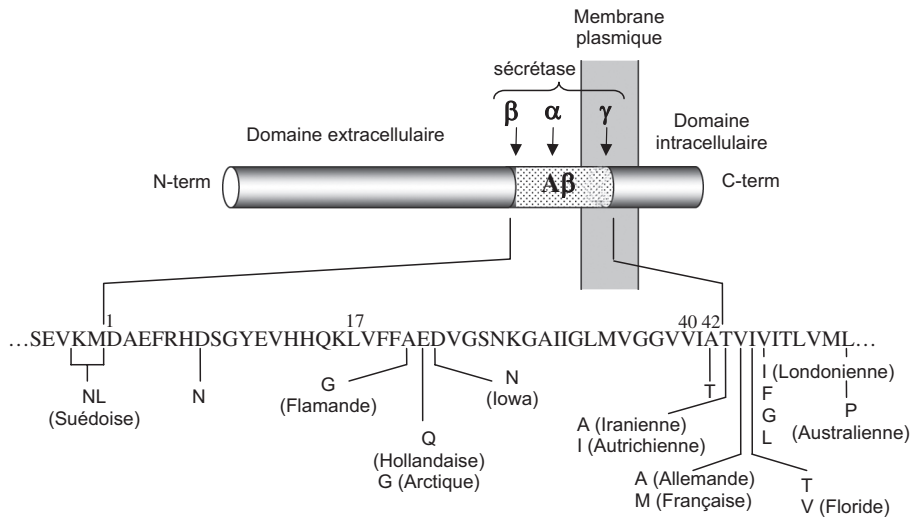


Figure 2.2 : Maturation physiopathologique de la β APP et mutations responsables de certaines formes familiales de maladie d'Alzheimer

Maturation amyloïdogénique

En préalable, il convient de souligner que la voie amyloïdogénique conduit à la production de peptide $A\beta$ mais n'a pas de connotation pathogène systématique puisque le peptide peut ne pas s'agréger sous forme amyloïde. En effet, il est maintenant établi que le peptide $A\beta$ est un produit de maturation physiologique de la β APP (Haass et coll., 1992 ; Shoji et coll., 1992 ; Busciglio et coll., 1993). C'est la dérégulation de cette production, conduisant soit à une exacerbation de la production de peptide $A\beta$, soit à la production de catabolites toxiques qui est associée à la pathologie. Mieux comprendre les dérèglements qui font évoluer la cellule d'une situation physiologique vers une situation pathologique constitue donc un des principaux challenges de la recherche actuelle sur la maladie d'Alzheimer. Comme indiqué ci-dessus,

certaines mutations de la β APP (figure 2.2) peuvent rendre compte dans quelques cas rares de cette perturbation physiologique et de ses conséquences. Bien d'autres facteurs peuvent affecter cette production comme le montre la figure 2.3. Un autre challenge a consisté à identifier et caractériser les enzymes « pathogènes » c'est-à-dire les β - et γ -sécrétases ainsi que l'enzyme « bénéfique », l' α -sécrétase. De plus, de nombreuses études ont cherché à mieux cerner les processus par lesquels le peptide A β est dégradé par la cellule.

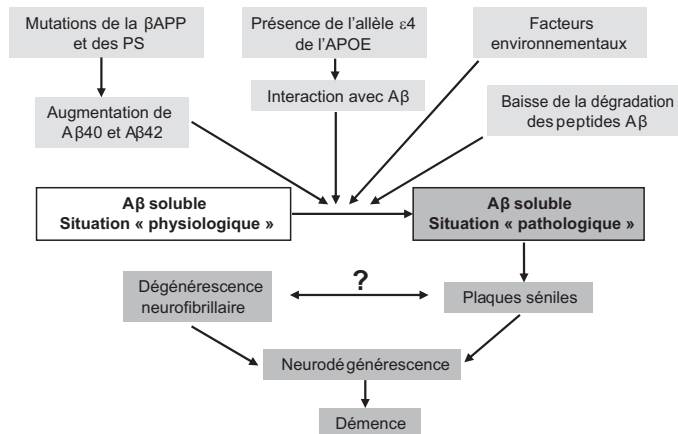


Figure 2.3 : Quelques facteurs affectant la production physiologique de peptide A β

PS : préséniline

β -sécrétase

La β -sécrétase est l'enzyme qui libère l'extrémité N-terminale du peptide amyloïde. La nature de cette enzyme est maintenant consensuelle. Il s'agit d'une protéase acide purifiée et caractérisée simultanément par 5 laboratoires, appelée BACE1 (β APP *Cleaving Enzyme* 1) ou memapsin 2 (Hussain et coll., 1999 ; Sinha et coll., 1999 ; Yan et coll., 1999 ; Lin et coll., 2000 ; Vassar, 2001). BACE1 présente un homologue appelé BACE2 qui semble peu abondant au niveau cérébral et qui ne contribue pas ou peu à la production de peptide A β . En effet, l'inactivation du gène codant pour BACE1 seul suffit à bloquer presque totalement la production de peptide A β (Cai et coll., 2001 ; Luo et coll., 2001). De manière intéressante, les souris invalidées pour BACE1 sont viables et fertiles (Luo et coll., 2001 ; Roberds et coll., 2001). Cette observation importante indique que BACE1 assure une activité enzymatique (qu'elle soit ou non confinée au clivage de l'APP), qui n'a pas de rôle majeur dans des fonctions vitales et de reproduction chez l'animal ou que ces fonctions peuvent être

assurées, chez l'animal *knock-out*, par d'autres enzymes. Des résultats récents indiquent que la β APP n'est pas le seul substrat de BACE1 qui peut notamment hydrolyser l' α 2,6-sialyltransférase, *in vitro* et *in vivo* (Kitazume et coll., 2003 et 2005) ainsi que la neureguline (Willem et coll., 2006). L'ensemble de ces résultats semble indiquer qu'une stratégie thérapeutique visant à bloquer la β -sécrétase ne se heurte pas, a priori, à des effets indésirables insurmontables qui seraient directement liés à l'inhibition de l'enzyme.

γ -sécrétase

La γ -sécrétase est l'enzyme qui libère l'extrémité C-terminale des peptides amyloïdes, engendrant les couples $A\beta_{40}/AICDC59$ et $A\beta_{42}/AICDC57$ (figure 2.4). La simple observation de la topologie de ces hydrolyses montre que la γ -sécrétase est une protéase atypique puisqu'elle clive la β APP au niveau de son insertion dans la membrane, c'est-à-dire dans un milieu hydrophobe a priori hostile au processus catalytique requérant une molécule d'eau. Il existe un autre clivage (coupure ϵ) intervenant en aval du site γ -sécrétase, proche du feuillet interne de la membrane, qui libère l'AICDC50 (figure 2.4). Le fait que les coupures aux sites γ - et ϵ - de la β APP soient dues à la même activité protéolytique est encore discuté. En effet, alors que certains auteurs suggèrent que ces deux coupures sont dues à l'activité γ -sécrétase dépendante des présénilines (Gu et coll., 2001 ; Sastre et coll., 2001 ; Weidemann et coll., 2002), des études récentes indiquent qu'il est possible de discriminer les deux types par une approche mutationnelle de la β APP ou pharmacologique grâce à des inhibiteurs de la γ -sécrétase (Levitan et coll., 1996 ; Zhang et coll., 2000a ; Chen et coll., 2002 ; Moelmann et coll., 2002).

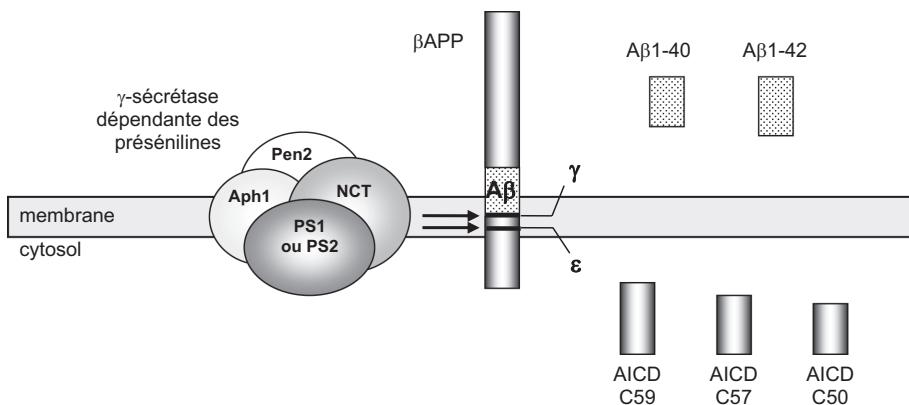


Figure 2.4 : Produits du catabolisme de la β APP par le complexe γ -sécrétase

Aph1 : Anterior pharynx defective 1 homolog ; Pen2 : Presenilin enhancer 2 ; NCT : nicastrine ; PS : préséniline ; AICD : β APP IntraCellular Domain

De nombreuses études suggèrent que les présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2), dont les mutations sont responsables de la majorité des formes familiales de maladie d'Alzheimer, sont elles-mêmes porteuses de l'activité γ -sécrétase. L'observation empirique que les mutations portées par les PS se traduisent toujours par une modulation des taux et de la nature même du peptide A β formé, avec une incidence particulière sur la production exacerbée de A β 42 pathogène (pour revue voir : Checler, 1999a) l'a initialement laissé supposer. D'autre part, il est intéressant de noter que l'inactivation du gène codant la PS1 diminue drastiquement la production de peptides A β et que cette dernière est virtuellement abolie quand PS1 et PS2 sont déplétées (Herreman et coll., 2000 ; Zhang et coll., 2000b). Il faut souligner ici que plusieurs études ont démontré la présence d'une activité γ -sécrétase indépendante des présénilines.

Des études récentes ont établi qu'il ne fallait pas parler de γ -sécrétase mais que le terme de complexe γ -sécrétase dépendant des présénilines était vraisemblablement plus approprié. En effet, l'activité γ -sécrétase dépendante des PS apparaît portée par un complexe multiprotéique de haut poids moléculaire impliquant au moins trois autres protéines, la nicastrine (NCT), Aph-1 (*Anterior pharynx defective 1 homolog*) and Pen-2 (*Presenilin enhancer 2 homolog*) (Goutte et coll., 2000 ; Yu et coll., 2000 ; Francis et coll., 2002). Les présénilines sont des protéines transmembranaires (pour revue voir : Checler, 1999b) (figure 2.5) qui subissent une coupure par une « présénilinase ». Les fragments N- et C-terminaux, issus de cette coupure, interagissent stochiométriquement pour former l'entité biologiquement active (Thinakaran et coll., 1996). La NCT, Aph-1 et Pen-2 sont aussi des protéines présentant un (NCT) ou plusieurs (Aph-1 et Pen-2) domaines transmembranaires (figure 2.5).

Même si l'hypothèse d'autres contributeurs protéiques au complexe γ -sécrétase ne peut être totalement écartée (il existe notamment des régulateurs de ce complexe comme TMP21 ; Chen et coll., 2006), il est notable que l'absence d'une seule des quatre protéines décrites ci-dessus affecte massivement la production de peptide A β (Edbauer et coll., 2003 ; Takasugi et coll., 2003). Ceci est dû à une interaction physique intime de ces protéines. En effet, la formation du complexe γ -sécrétase dépendant des PS est régie par une séquence d'événements maintenant bien caractérisée (figure 2.6). Ainsi, la NCT forme tout d'abord un sous-complexe avec Aph-1 vraisemblablement très tôt dans le réticulum endoplasmique puisque Aph-1 interagit avec les formes déglycosylées de NCT (Hu et Fortini, 2003 ; La Voie et coll., 2003). Après sa formation, ce sous-complexe interagit avec la PS1 ou la PS2 (Lee et coll., 2002 ; Gu et coll., 2003). Enfin, Pen-2 s'associe au complexe et promeut vraisemblablement l'hydrolyse des PS, conduisant finalement au complexe biologiquement actif (Luo et coll., 2003 ; Takasugi et coll., 2003).

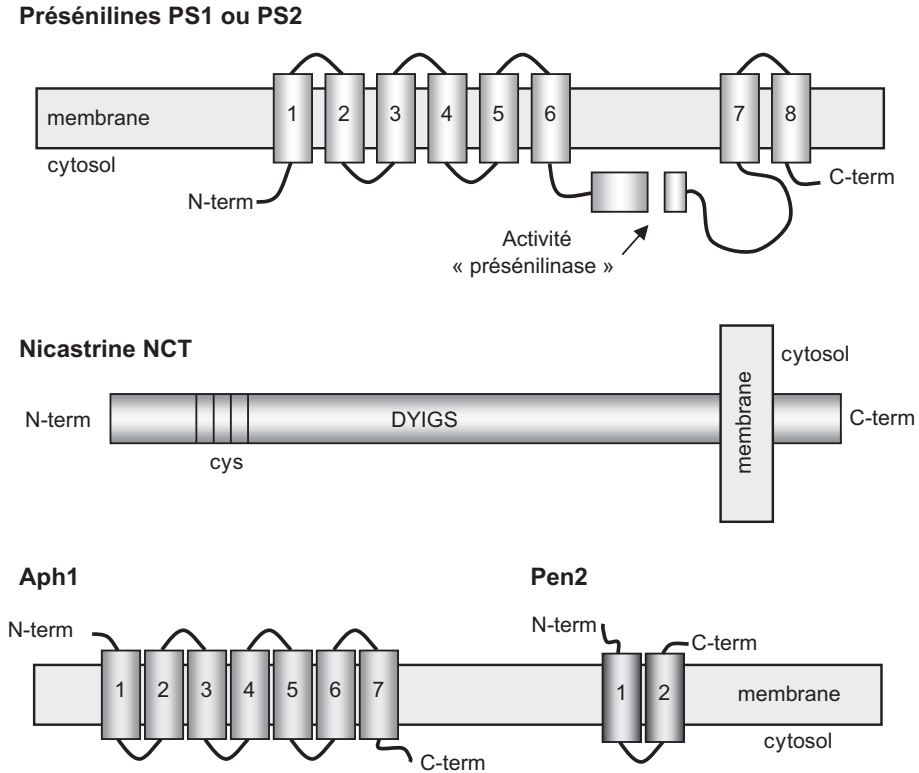


Figure 2.5 : Protéines du complexe γ -sécrétase

Aph1 : Anterior pharynx defective 1 homolog

Pen2 : Presenilin enhancer 2

Le schéma ci-dessus ne traduit pas totalement la complexité de cet assemblage moléculaire. Parce qu'il existe deux présénilines, trois homologues de Aph-1 (Aph-1a, Aph-1b et Aph-1c) (Francis et coll., 2002 ; Goutte et coll., 2002 ; Ma et coll., 2005), et deux isoformes de Aph-1a (Aph-1aL et Aph-1aS) (Francis et coll., 2002 ; Goutte et coll., 2002 ; Gu et coll., 2003), différents types de complexes contenant diverses combinaisons de protéines peuvent être envisagés. Cette hypothèse a été corroborée par des travaux récents identifiant différents complexes de composition protéique spécifique (Hébert et coll., 2004 ; Shirotani et coll., 2004). Cependant, la régulation de la composition de ces complexes demeure mal comprise et il n'est pas sûr que le processus de formation du complexe γ -sécrétase dépendant des PS biologiquement actif comporte une séquence invariable d'événements. En effet, par des expériences de dissociation, par des détergents, du complexe γ -sécrétase biologiquement actif, il a été montré qu'il existait plusieurs complexes majeurs et mineurs de compositions différentes (Fraering et coll., 2004). Les complexes γ -sécrétase distincts pourraient avoir des fonctions dif-

férentes liées à la capacité d'hydrolyse de substrats spécifiques. Ces observations apportent naturellement un degré supplémentaire de difficulté dans l'optique d'une stratégie visant à bloquer l'activité γ -sécrétase dépendante des présénilines puisqu'il faudrait idéalement développer des inhibiteurs spécifiques à chacun des complexes.

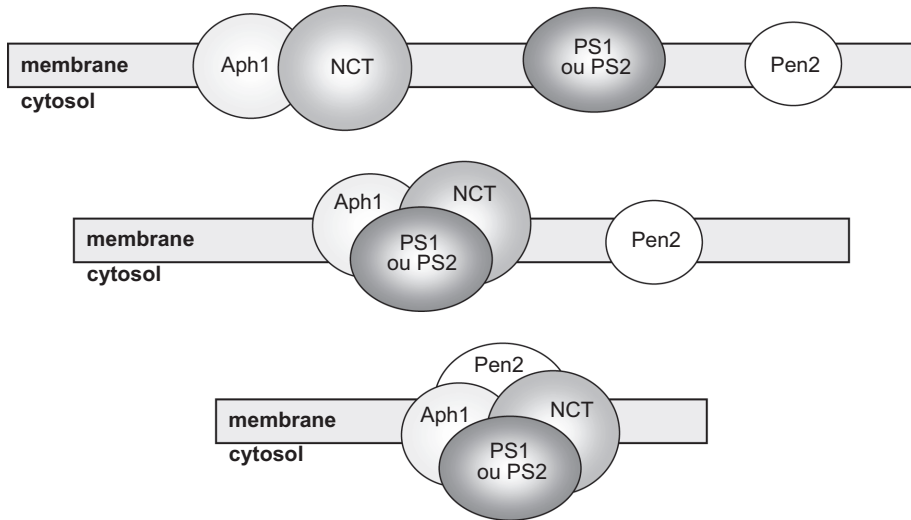


Figure 2.6 : Formation du complexe γ -sécrétase

Aph1 : Anterior pharynx defective 1 homolog ; Pen2 : Presenilin enhancer 2 ;
NCT : nicastrine ; PS : préséniline

α -sécrétase

La voie α -sécrétase est non amyloïdogénique puisque la coupure par cette enzyme intervient au milieu de la séquence $A\beta$ portée par la β APP (figure 2.2). Cette coupure engendre un produit N-terminal de la β APP qui est sécrété, l'APP α . L'APP α a son propre spectre biologique et il peut notamment protéger la cellule de la toxicité médiée par le peptide $A\beta$ (Mattson, 1997). Il existe deux voies α -sécrétase distinctes : l'une constitutive et l'autre régulée (pour revue voir : Checler, 1995). Brièvement, la voie sécrétoire régulée est sous le contrôle de la protéine kinase C (PKC) et elle conduit de façon concomitante à la réduction de la production de peptide $A\beta$, en accord avec l'hypothèse selon laquelle les productions d'APP α et d' $A\beta$ ne seraient pas mutuellement exclusives. Ceci a été validé *in vivo* puisque diverses études ont montré que la stimulation de la voie PKC conduisait à la baisse de peptide $A\beta$ chez des souris transgéniques porteuses du gène muté de l'APP comportant une séquence humanisée de l' $A\beta$

(Savage et coll., 1998). La voie α -sécrétase est aussi contrôlée par la protéine kinase A (Checler, 1995 ; Marambaud et coll., 1998). Il existe plusieurs α -sécrétases qui sont toutes des métalloprotéases qui appartiennent à la famille des disintégrines. ADAM10 (*A Disintegrin And Metalloprotease 10*) contribue aux deux voies sécrétoires, constitutive (Lammich et coll., 1999 ; Lopez-Perez et coll., 2001) et régulée, alors qu'ADAM17 (appelée aussi TACE, pour *Tumor necrosis Alpha Converting Enzyme*) est essentiellement responsable de la voie de sécrétion régulée (Buxbaum et coll., 1998). D'autres études, plus discutées, ont suggéré qu'ADAM9 pourrait aussi participer à la maturation physiologique de la β APP et jouer le rôle d' α -sécrétase (Koike et coll., 1999 ; Hotoda et coll., 2002). Il est intéressant de noter qu'une étude récente a établi que la manipulation génétique d'ADAM10, se traduisant par une augmentation de son expression, réduisait la production de peptide A β et avait des effets bénéfiques sur les troubles cognitifs associés à ce peptide (Postina et coll., 2004), ce qui supporte l'hypothèse d'une stratégie thérapeutique visant à augmenter l'expression de l' α -sécrétase et donc à réduire les taux de peptide A β .

Dégradation du peptide A β

Les taux endogènes de peptides A β sont régis par la balance entre les processus de formation du peptide et ceux de sa dégradation. Il n'existe aucune étude montrant que les processus de formation des peptides amyloïdes sont altérés dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer et, notamment, aucun travail n'a établi que l'activité des β - et γ -sécrétases était augmentée. On admet généralement que les modifications se traduisant par l'augmentation des niveaux de peptide A β sont principalement post-traductionnelles. Les processus de dégradation du peptide sont donc particulièrement importants pour éviter son accumulation. Dans la majorité des travaux, les protéases impliquées ont été identifiées en examinant l'influence de leur inactivation ou de leur surexpression sur les taux de peptide A β , le nombre de plaques séniles et les processus cognitifs chez les animaux « Alzheimerisés ». Ces études ont conduit à identifier la néprilysine (NEP ; Hama et coll., 2001 ; Iwata et coll., 2001 ; Hauss-Wegrzyniak et Wenk, 2002 ; Leissring et coll., 2003 ; Marr et coll., 2003 ; Hama et coll., 2004 ; Marr et coll., 2004), l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE ; Eckman et coll., 2003) et l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE ; Farris et coll., 2003). Très récemment, il a été établi que les AICD modulaient au niveau transcriptionnel l'expression et l'activité de NEP mais pas celles d'ECE et IDE. Ces résultats suggèrent un lien entre activité sécrétase et enzyme de dégradation de NEP et montrent que l'on peut moduler l'activité de la γ -sécrétase sans que cela se traduise systématiquement par une augmentation de peptide A β .

En conclusion, même si la preuve définitive de l'implication du peptide amyloïde en tant que premier déterminant étiologique de la maladie d'Alzheimer reste à apporter, le peptide amyloïde demeure au centre de la physiopathologie. L'hypothèse de la cascade amyloïde présente en outre l'avantage de cadrer des cibles très en amont de la cascade pathologique (enzymes de production, enzymes de dégradation). À terme, interférer avec ces cibles pourrait obérer le processus neurodégénératif et tous les effets délétères associés à la production de peptide amyloïde. Il est possible que l'immunisation contre le peptide A β qui réduit de façon importante son accumulation intracérébrale permette rapidement de mieux comprendre son rôle physiopathologique. D'autre part, la cascade prédit une relation directe entre l'accumulation extracellulaire de peptide A β et les accumulations intracellulaires de protéine Tau. De nombreuses hypothèses ont été formulées mais aucune n'a permis, à ce jour, de reconstituer expérimentalement des dégénérescences neurofibrillaires à partir d'une surexpression de peptide A β . Enfin, l'hypothèse de la cascade telle qu'elle a été initialement formulée faisait jouer un rôle essentiel au rôle toxique du peptide A β dans sa forme native : des données récentes suggèrent que le peptide s'assemble rapidement sous forme d'oligomères. Ces oligomères et particulièrement les trimères inhibent expérimentalement la potentialisation à long terme telle qu'elle est étudiée sur des tranches d'hippocampe. Le peptide A β pourrait donc avoir un effet fonctionnel avant de provoquer des lésions visibles.

BIBLIOGRAPHIE

ALVES DA COSTA C, SUNYACH C, PARDOSSI-PIQUARD R, SEVALLE J, VINCENT B, et coll. Presenilin-dependent γ -secretase-mediated control of p53-associated cell death in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2006, **26** : 6377-6385

ALZHEIMER'S DISEASE COLLABORATIVE GROUP. The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics* 1996, **11** : 219-222

BAEK SH, OHGI KA, ROSE DW, KOO EH, GLASS CK, et coll. Exchange of N-CoR corepressor and Tip60 coactivator complexes links gene expression by NF- κ B and β -amyloid precursor protein. *Cell* 2002, **110** : 55-67

BURDICK D, KOSMOSKI J, KNAUER MF, GLABE CG. Preferential adsorption, internalization and resistance to degradation of the major isoform of the Alzheimer's amyloid peptide, A β 1-42, in differentiated PC12. *Brain Res* 1997, **746** : 275-284

BUSCIGLIO J, GABUZDA DH, MATSUDAIRA P, YANKNER BA. Generation of β amyloid in the secretory pathway in neuronal and non neuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 2092-2096

BUXBAUM JD, LIU KN, LUO Y, SLACK JL, STOCKING KL, et coll. Evidence that tumor necrosis factor α converting enzyme is involved in regulated α -secretase cleavage of the Alzheimer amyloid protein precursor. *J Biol Chem* 1998, **273** : 27765-27767

- CAI H, WANG Y, MCCARTHY D, WEN H, BORCHELT DR, et coll. BACE1 is the major β -secretase for generation of A β peptides by neurons. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 233-234
- CAO X, SÜDHOF TC. A transcriptively active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase tip60. *Science* 2001, **293** : 115-120
- CHECLER F. Processing of the β -amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995, **65** : 1431-1444
- CHECLER F. Presenilins: multifunctional proteins involved in Alzheimer's disease pathology. *Iubmb LIFE* 1999a, **48** : 33-39
- CHECLER F. Presenilins: Structural aspects and post-translational events. *Mol Neurobiol* 1999b, **19** : 255-265
- CHEN F, GU Y, HASEGAWA H, RUAN X, ARAWAKA S, et coll. Presenilin 1 mutations activate γ -42-secretase but reciprocally inhibit μ -secretase cleavage of APP and S3-cleavage of Notch. *J Biol Chem* 2002, **277** : 36521-36526
- CHEN F, HASEGAWA H, SCHMITT-ULMS G, KAWARAI T, BOHM C, et coll. TMP21 is a presenilin complex component that modulates γ - but not ϵ -secretase activities. *Nature* 2006, **440** : 1208-1212
- ECKMAN EA, WATSON M, MARLOW L, SAMBAMURTI K, ECKMAN CB. Alzheimer's disease β -amyloid peptide (Ab) is increased in mice deficient in endothelin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2003, **278** : 2081-2084
- EDBAUER D, WINKLER E, REGULA JT, PESOLD B, STEINER H, et coll. Reconstitution of γ -secretase activity. *Nat Cell Biol* 2003, **5** : 486-488
- FARRIS W, MANSOURIAN S, CHANG Y, LINDSLEY L, ECKMAN EA, et coll. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 4162-4167
- FRAERING PC, LA VOIE MJ, YE W, OSTASZEWSKI BL, KIMBERLY WT, et coll. Detergent-dependent dissociation of active γ -secretase reveals an interaction between pen-2 and PS1-NTF and offers a model for subunit organization within the complex. *Biochemistry* 2004, **43** : 323-333
- FRANCIS R, MCGRATH G, ZHANG J, RUDDY DA, SYM M, et coll. Aph-1 and pen2 are required for notch pathway signaling, γ -secretase cleavage of β APP and presenilin protein accumulation. *Dev cell* 2002, **3** : 85-97
- GLENNER GG, WONG CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *BBRC* 1984a, **120** : 885-890
- GLENNER GG, WONG CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *BBRC* 1984b, **122** : 1131-1135
- GOLDGABER D, LERMAN MI, MCBRIDE OW, SAFFIOTTI U, GAJDUSEK DC. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 1987, **235** : 887-880
- GOUTTE C, HEPLER W, MICKEY K, PRIESS J. aph-2 encodes a novel extracellular protein required for GLP-1-mediated signaling. *Development* 2000, **127** : 2481-2492

GOUTTE C, TSUNOZAKI M, HALE VA, PRIESS JR. APH-1 is a multipass membrane protein essential for the Notch signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 775-779

GU Y, CHEN F, SANJO N, KAWARAI T, HASEGAWA H, et coll. APH-1 interacts with mature and immature forms of presenilins and nicastrin and may play a role in maturation of presenilin-nicastrin complexes. *J Biol Chem* 2003, **278** : 7374-7380

GU Y, MISONOU H, SATO T, DOHMAE N, TAKIO K, et coll. Distinct intramembrane cleavages of the β -amyloid precursor protein family resembling γ -secretase-like cleavage of Notch. *J Biol Chem* 2001, **276** : 35235-35238

HAASS C, SCHLOSSMACHER MG, HUNG AY, VIGO-PELFREY C, MELLON A, et coll. Amyloid β -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992, **359** : 322-325

HAMA E, SHIROTANI K, MASUMOTO H, SEKINE-AIZAWA Y, AIZAWA H, et coll. Clearance of extracellular and cell-associated amyloid b peptide through viral expression of neprilysin in primary neurons. *J Biochem* 2001, **130** : 721-726

HAMA E, SHIROTANI K, IWATA A, SAIDO TC. Effects of neprilysin chimeric proteins targeted to subcellular compartments on amyloid β peptide clearance in primary neurons. *J Biol Chem* 2004, **279** : 30259-30264

HAUSS-WEGRZYNIAK B, WENK GL. Beta-amyloid deposition in the brains of rats chronically infused with thiorphan or lipopolysaccharide: the role of ascorbic acid in the vehicle. *Neurosci Lett* 2002, **322** : 75-78

HÉBERT SS, SERNEELS L, DEJAEGERE T, HORRÉ K, DABROWSKI M, et coll. Coordinated and widespread expression of γ -secretase in vivo: evidence for size and molecular heterogeneity. *Neurobiol of Dis* 2004, **17** : 260-272

HERREMAN A, SERNEELS L, ANNAERT W, COLLEN D, SCHOONJANS L, et coll. Total inactivation of γ -secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2000, **2** : 461-462

HOTODA N, KOIKE H, SASAGAWA N, ISHIURA S. A secreted form of ADAM9 has an α -secretase activity for APP. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, **293** : 800-805

HU Y, FORTINI ME. Different cofactor activities in γ -secretase assembly: evidence for a nicastrin-Aph-1 subcomplex. *J Cell Biol* 2003, **161** : 685-690

HUSSAIN I, POWELL D, HOWLETT DR, TEW DG, MEEK TD, et coll. Identification of a novel aspartic protease (Asp2) as β -secretase. *Mol Cell Neurosci* 1999, **14** : 419-427

IWATA N, TSUBUKI S, TAKAKI Y, SHIROTANI K, LU B, et coll. Metabolic regulation of brain A β by neprilysin. *Science* 2001, **292** : 1550-1552

KANG J, LEMAIRE HG, UNTERBECK A, SALBAUM JM, MASTERS CL, et coll. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987, **325** : 733-736

KITAZUME S, TACHIDA Y, OKA R, KOTANI N, OGAWA K, et coll. Characterization of α 2,6-sialyltransferase cleavage by Alzheimer's β -secretase (BACE1). *J Biol Chem* 2003, **278** : 14865-14871

- KITAZUME S, NAKAGAWA K, OKA R, TACHIDA Y, OGAWA K, et coll. *In vivo* cleavage of α 2,6-sialyltransferase by Alzheimer's β -secretase. *J Biol Chem* 2005, **280** : 8589-8595
- KOIKE H, TOMIOKA S, SORIMACHI H, SAIDO TC, MARUYAMA K, et coll. Membrane-anchored metalloprotease MDC9 has an alpha-secretase activity responsible for processing the amyloid precursor protein. *Biochem J* 1999, **343** : 371-375
- LA VOIE MJ, FRAERING PC, OSTASZEWSKI BL, YEW, KIMBERLY WT, et coll. Assembly of the γ -secretase complex involves early formation of an intermediate sub-complex of Aph-1 and nicastrin. *J Biol Chem* 2003, **278** : 37213-37222
- LAMMICH S, KOJRO E, POSTINA R, GILBERT S, PFEIFFER R, et coll. Constitutive and regulated α -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 3922-3927
- LEE S-F, SHAH S, LI H, YU C, YU G. Mammalian APH-1 interacts with presenilin and nicastrin, and is required for intramembrane proteolysis of APP and Notch. *J Biol Chem* 2002, **277** : 45013-45019
- LEISSRING MA, FARRIS W, CHANG AY, WALSH DM, WU X, et coll. Enhanced proteolysis of β -amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology and premature death. *Neuron* 2003, **40** : 1087-1093
- LEVITAN D, DOYLE TG, BROUSSEAU D, LEE MK, THINAKARAN G, et coll. Assessment of normal and mutant human presenilin function in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 14940-14944
- LEVY-LAHAD E, WASCO W, POORKAJ P, ROMANO DM, OSHIMA J, et coll. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995, **269** : 973-977
- LIN X, KOELSCH G, WU S, DOWNS D, DASHTI A, et coll. Human aspartyl protease memapsin 2 cleaves the beta-secretase site of beta-amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 1456-1460
- LOPEZ-PEREZ E, ZHANG Y, FRANCK SJ, CREEMERS J, SEIDAH N, et coll. Constitutive α -secretase cleavage of the β -amyloid precursor protein in the furin-deficient LoVo cell line: involvement of the prohormone convertase 7 (PC7) and the disintegrin metalloprotease ADAM10. *J Neurochem* 2001, **76** : 1532-1539
- LUO Y, BOLON B, KAHN S, BENNETT BD, BABU-KHAN S, et coll. Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's β -secretase, have normal phenotype and abolished β -amyloid generation. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 231-232
- LUO WJ, WANG H, LI H, KIM BS, SHAH S, et coll. PEN-2 and APH-1 coordinately regulate proteolytic processing of presenilin 1. *J Biol Chem* 2003, **278** : 7850-7854
- MA G, LI T, PRICE D, WONG PC. APH-1a is the principal mammalian APH-1 isoform present in γ -secretase complexes during embryonic development. *J Neurosci* 2005, **25** : 192-198
- MARAMBAUD P, CHEVALLIER N, ANCOLIO K, CHECLER F. Post-transcriptional contribution of a cAMP-dependent pathway to the formation of α - and β/γ -secretases-derived products of β APP maturation in human cells expressing wild type and Swedish mutated β APP. *Mol Medicine* 1998, **4** : 715-723

MARR RA, ROCKENSTEIN E, MUKERJEE A, KINDY MS, HERSH LB, et coll. Neprilysin gene transfert reduces human amyloid pathology in transgenic mice. *J Neurosci* 2003, **23** : 1292-1296

MARR RA, GUAN H, ROCKENSTEIN E, KINDY M, GAGE FH, et coll. Neprilysin regulates amyloid β peptide levels. *J Mol Neurosci* 2004, **22** : 5-11

MASTERS CL, SIMONS G, WEINMAN NA, MULTHAUP G, MC DONALD BL, et coll. Amyloid plaque core protein in Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, **82** : 4245-4249

MATTSON MP. Cellular actions of β -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev* 1997, **77** : 1081-1132

MOELHMANN T, WINKLER E, XIA X, EDBAUER D, MURRELL J, et coll. Presenilin-1 mutations of leucine 166 equally affect the generation of the notch and APP intracellular domains independent of their effect on A β 42 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 8025-8030

MULLAN M, CRAWFORD F. Genetic and molecular advances in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosci* 1993, **16** : 398-403

PARDOSSI-PIQUARD R, PETIT A, KAWARAI T, SUNYACH C, ALVES DA COSTA C, et coll. Presenilin-dependent transcriptional control of the A β -degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of β AAPP and APLP. *Neuron* 2005, **46** : 541-554

PASSER B, PELLEGRINI L, RUSSO C, SIEGEL RM, LENARDIO MJ, et coll. Generation of an apoptotic intracellular peptide by γ -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid β protein precursor. *J Alzheimer's Disease* 2000, **2** : 289-301

POSTINA R, SCHROEDER A, DEWACHTER I, BOHL J, SCHMITT U, et coll. A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer's disease mouse model. *J Clin Invest* 2004, **113** : 1456-1464

ROBERDS SL, ANDERSON J, BASI G, BIENKOWSKI MJ, BRANSTETTER DG, et coll. BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary β -secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics. *Hum Mol Gen* 2001, **10** : 1317-1324

ROGAEV EI, SHERRINGTON R, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, IKEDA M, et coll. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995, **376** : 775-778

SASTRE M, STEINER H, FUCHS K, CAPELL A, MULTHAUP G, et coll. Presenilin dependent γ -secretase processing of β -amyloid precursor protein at a site corresponding to the S3 cleavage of Notch. *EMBO report* 2001, **2** : 835-841

SAVAGE M, TRUSKO SP, HOWLAND DS, PINSKER LR, MISTRETT AS, et coll. Turnover of amyloid β -protein in mouse brain and acute reduction of its level by phorbol ester. *J Neurosci* 1998, **18** : 1743-1752

SHELLENBERG GD. Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 8552-8559

SELKOE DJ. Alzheimer's disease: Genes, proteins and therapy. *Physiol Rev* 2001, **81** : 741-766

SHERRINGTON R, ROGAEV EI, LIANG Y, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, et coll. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995, **375** : 754-760

SHIROTANI K, EDBAUER D, PROKOP S, HAASS C, STEINER H. Identification of distinct γ -secretase complexes with different APH-1 variants. *J Biol Chem* 2004, **279** : 41340-41345

SHOJI M, GOLDE TE, GHISO J, CHEUNG TT, ESTUS S, et coll. Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992, **258** : 126-129

SINHA S, ANDERSON JP, BARBOUR R, BASI GS, CACCAVELLO R. Purification and cloning of amyloid precursor protein β -secretase from human brain. *Nature* 1999, **402** : 537-540

TAKASUGI N, TOMITA T, HAYASHI I, TSURUOKA M, NIIMURA M, et coll. The role of presenilin cofactors in the γ -secretase complex. *Nature* 2003, **422** : 438-441

TANZI RE, GUSELLA JF, WATKINS PC, BRUNS GAP, ST GEORGE-HYSLOP P, et coll. Amyloid β protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987, **235** : 880-884

TANZI RE, ST GEORGE-HYSLOP P, GUSELLA JF. Molecular genetics of Alzheimer disease amyloid. *J Biol Chem* 1991, **266** : 20579-20582

THINAKARAN G, BORCHELT DR, LEE MK, SLUNT HH, SPITZER L, et coll. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives in vivo. *Neuron* 1996, **17** : 181-190

VASSAR R. The β -secretase, BACE. *J Mol Neurosci* 2001, **17** : 157-170

WEIDEMANN A, EGGERT S, REINHARD FBM, VOGEL M, PALIGA K, et coll. A novel ϵ -cleavage within the transmembrane domain of the Alzheimer amyloid precursor protein demonstrates homology with the Notch processing. *Biochemistry* 2002, **41** : 2825-2835

WILLEM M, GARRATT AN, NOVAK B, CITRON M, KAUFMANN S, et coll. Control of peripheral nerve myelination by the beta-secretase BACE1. *Science* 2006, **314** : 664-666

YAN R, BIENKOWSKI MJ, SHUCK ME, MIAO H, TORY MC, et coll. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease β -secretase activity. *Nature* 1999, **402** : 533-537

YU G, NISHIMURA M, ARAWAKA S, LEVITAN D, ZHANG L, et coll. Nicastrin modulates presenilin-mediated *notch/glp1* signal transduction and β APP processing. *Nature* 2000, **407** : 48-54

ZHANG DM, LEVITAN D, YU G, NISHIMURA M, CHEN F, et coll. Mutation of the conserved N-terminal cysteine (Cys92) of human presenilin1 causes increased A beta secretion in mammalian cells but impaired Notch/lin-12 signalling in *C. elegans*. *Neuroreport* 2000a, **11** : 3227-3230

ZHANG Z, NADEAU P, SONG W, DONOVIEL D, YUAN M, et coll. Presenilins are required for γ -secretase cleavage of β APP and transmembrane cleavage of Notch. *Nat Cell Biol* 2000b, **2** : 463-465

3

Dégénérescences neurofibrillaires et protéines Tau

Tau (*Tubulin-Associated Unit*) est une protéine neuronale associée aux microtubules. Elle a été initialement décrite comme le « facteur Tau », un élément capable d'induire la polymérisation de la tubuline en microtubules (Cleveland et coll., 1977). En réalité, elle favorise la polymérisation et la stabilité des microtubules. Depuis 1985, elle est aussi identifiée comme le composant majeur des paires de filaments en hélice (*Paired Helical Filaments*, PHF) qui constituent les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) de la maladie d'Alzheimer (Brion, 1985). Ceci a depuis été confirmé par de nombreuses équipes. Dans les années 1990, des modifications de Tau ont été rapportées dans plusieurs démences neurodégénératives qui sont maintenant regroupées sous le terme de « tauopathies » et dont la plus connue est la maladie d'Alzheimer (Buée et coll., 2002 ; Sergeant et coll., 2005).

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence dans le cortex cérébral de deux lésions neuropathologiques particulières : les DNF et les dépôts de peptide A β (diffus ou amyloïdes) (figure 3.1). Les DNF ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Des agrégats de protéines Tau sont retrouvés dans de nombreux syndromes parkinsoniens (dégénérescence cortico-basale, paralysie supranucléaire progressive, Parkinson post-encéphalitique, syndrome de l'île de Guam), et certaines démences frontotemporales telles que la maladie de Pick, les démences frontotemporales associées à un syndrome parkinsonien liées au chromosome 17 (DFTP-17), une dystrophie myotonique comme la maladie de Steinert, et dans la région hippocampique au cours du vieillissement normal (pour revues, Buée et coll., 2000 ; Lee et coll., 2001 ; Sergeant et coll., 2005). Les affections dans lesquelles la protéine Tau s'accumule ont été regroupées sous le terme de « tauopathies ». Si les DNF ne sont pas caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, leur association à une pathologie amyloïde et leur distribution topographique dans le cerveau sont spécifiques et reflètent un mécanisme particulier à la maladie d'Alzheimer. Ainsi, il existe des liens intimes entre la pathologie amyloïde et les neurones en DNF (Delacourte, 2006).

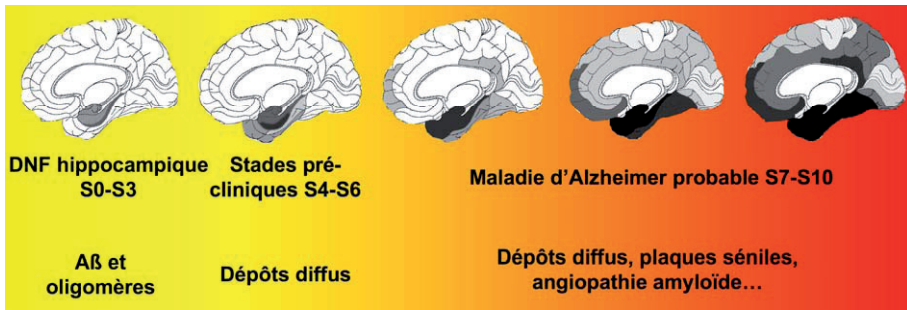


Figure 3.1 : Séquence d'apparition de la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et des dépôts de peptide A β au cours de la maladie d'Alzheimer

La DNF commence au niveau de la région hippocampique (cortex trans-entorhinal (S1), entorhinal (S2), puis hippocampe (S3)) et s'étend séquentiellement aux régions temporales (aires de Brodmann 38, 20, 21)(S4-S6). Puis elle touche les régions associatives polymodales : aires de Brodmann 22 (temporale), 39 (pariétale) et 9 (frontale) (S7). Dans les cas les plus sévères, elle peut être retrouvée dans des régions sensibles primaires : aires 4 (motrice) et 17 (visuelle) (S10). En parallèle à ce chemin de la dégénérescence neurofibrillaire, la pathologie amyloïde est présente et peut être seulement visualisée par une analyse biochimique. En effet, l'analyse neuropathologique ne permet pas toujours de la mettre en évidence aux stades « A β et oligomères ».

Les protéines Tau sont les constituants majeurs des filaments pathologiques intraneuronaux de la dégénérescence neurofibrillaire (Brion, 1985 ; Delacourte et Defossez, 1986) (figure 3.2). Les protéines Tau de la DNF sont agrégées et anormalement phosphorylées. Leur caractérisation biochimique par la technique des immuno-empreintes (« *Western blot* ») révèle la présence d'un triplet majeur de protéines phosphorylées (Tau 60, 64 et 69) accompagné d'un variant mineur à 72-74 kDa. L'ensemble de ces variants est également appelé A68 ou Tau-PHF (*Paired Helical Filaments*) (Delacourte et coll., 1990 ; Flament et Delacourte, 1990 ; Lee et coll., 1991).

Protéines Tau normales

Les protéines Tau appartiennent à la famille des MAP (*Microtubule-Associated Proteins*). Elles sont principalement neuronales et jouent un rôle dans la polymérisation des microtubules (pour revues, Cleveland, 1990 ; Delacourte et Buée, 1997).

Le gène des protéines Tau est localisé sur le chromosome 17, à la position 17q21. Le transcrit primaire contient 16 exons (Andreadis et coll., 1992).

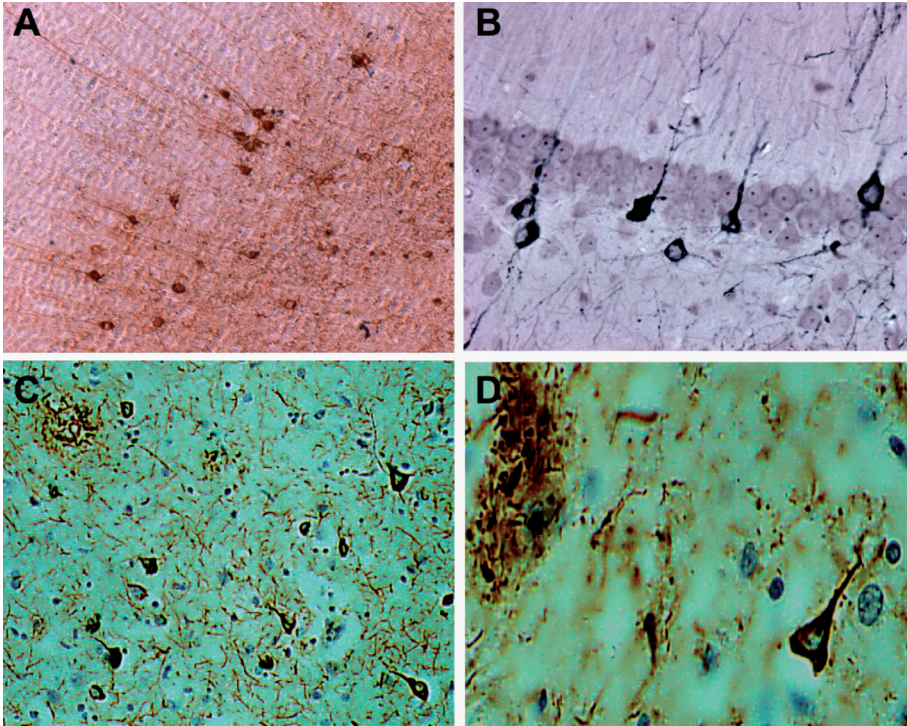


Figure 3.2 : Immunomarquage obtenu avec un anticorps anti-Tau phosphorylé dans le cortex cérébral chez une souris transgénique Tau (A-B) et chez l'homme (C-D)

On peut distinguer les neurones en dégradation neurofibrillaire et les neurites dystrophiques à faible (A, C) et fort grossissement (B, D). À noter la similarité entre les lésions.

Dans le cerveau, certains exons ne sont pas traduits. Les exons 2, 3 et 10 sont épissés de manière alternative et sont spécifiques du tissu cérébral adulte. L'épissage alternatif de ces 3 exons produit 6 combinaisons possibles (2-3-10- à 2+3+10+) (Goedert et coll., 1989a et b). Au niveau protéique, il y a donc six isoformes de protéines Tau dans le cerveau adulte. Il faut noter que l'expression des protéines Tau est régulée au cours du développement. Ainsi, une seule isoforme, dite foetale, est présente à la naissance et ne comporte pas d'inserts codés par les exons 2, 3 ou 10. Les autres isoformes apparaissent au cours du développement ultérieur. La longueur de leurs séquences varie de 352 à 441 acides aminés. Sur électrophorèse en gel de polyacrylamide en présence de sodium dodécyl sulfate (SDS-PAGE), les protéines Tau normales migrent entre 45 et 65 kDa (Goedert et coll., 1989a et b ; Himmler et coll., 1989). Il faut noter que, chez l'adulte, quatre isoformes de

protéines Tau sont fortement exprimées et dites « majeures ». En revanche, les deux isoformes avec les séquences codées par les exons 2 et 3 sont présentes mais en plus faible quantité (ht410 et ht441).

La partie amino-terminale des protéines Tau, encore appelée domaine de projection, a un rôle encore mal connu. Ce domaine de projection pourrait interagir avec la membrane plasmique et certains organites comme les mitochondries. Quant au domaine carboxy-terminal, comportant 3 (sans exon 10) ou 4 (avec exon 10) segments répétitifs, il contrôle la stabilité des microtubules. Les trois isoformes sans la séquence codée par l'exon 10 (10-) possèdent trois domaines de liaison aux microtubules (3R) et les 3 isoformes avec la séquence de l'exon 10 (10+) en ont quatre (4R). L'interaction avec les dimères de tubuline est plus forte avec ce quatrième domaine, ce qui stabilise davantage les microtubules et peut moduler la longueur des extensions neuritiques, ainsi que la plasticité neuronale (pour revue, Buée et coll., 2000).

La phosphorylation est la principale modification post-traductionnelle des protéines Tau. Des 80 résidus sérine et thréonine de la protéine Tau, plus d'une trentaine se sont révélés être phosphorylés, en particulier, de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules. Il existe également cinq résidus tyrosine dont certains sont phosphorylés. La phosphorylation régule la stabilité des microtubules. Lorsqu'elle porte en particulier sur la région riche en prolines située en amont des motifs répétés, elle diminue l'affinité de la protéine Tau pour les microtubules, entraînant leur dépolymérisation. La phosphorylation des résidus sérine 262 et 356 (selon la numérotation de l'isoforme la plus longue), situés respectivement dans les premier et quatrième domaines de liaison, modulerait également l'affinité des protéines Tau aux microtubules.

Les kinases impliquées dans la phosphorylation de Tau sont nombreuses. Parmi les plus communes, citons les kinases dépendantes des cyclines (cdk), la GSK3 β les MAP kinases (Erk1/2, jun kinases JNKs et p38s), les MARK, la phosphorylase K, la pKA, la pKC et la Tau-tubuline kinase (Buée et coll., 2000 ; Avila, 2006). Il est aussi clairement établi qu'il y a une balance phosphorylation-déphosphorylation, la déphosphorylation dépendant des phosphatases 1, 2A, 2B et 5 (Iqbal et Grundke-Iqbal, 2005). La phosphorylation est également influencée par d'autres modifications post-traductionnelles comme la conformation de la liaison peptidique ou la glycosylation des résidus sérine ou thréonine. Ainsi, la peptidyl prolyl cis/trans isomérase Pin1 module la phosphorylation de Tau en facilitant son accessibilité à la phosphatase 2A (Zhou et coll., 2000 ; Galas et coll., 2006). La protéine Tau néosynthétisée peut être O-glycosylée par un groupe unique de N-acétyl glucosamine. Il existe un lien exclusif entre l'O-glycosylation et la phosphorylation. Ainsi, l'induction d'une hyperphosphorylation de Tau par inhibition de phosphatases s'associe à une diminution de l'O-glycosylation (Arnold et coll., 1996 ; Lefebvre et coll., 2003).

Protéines Tau pathologiques de la maladie d'Alzheimer

Différentes modifications post-traductionnelles peuvent affecter la protéine Tau chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Phosphorylation

Les protéines Tau sont les constituants principaux des filaments appariés en hélice (*Paired Helical Filaments* ou PHF) qui sont mis en évidence par l'examen en microscopie électronique des DNF. Des techniques d'isolement des PHF à partir d'homogénats de cortex cérébral provenant de patients atteints de maladie Alzheimer ont été mises au point. Les protéines Tau provenant de ces PHF sont anormalement phosphorylées. Après déphosphorylation, les Tau-PHF s'alignent avec les Tau normales, ce qui suggère que les 6 isoformes des protéines Tau sont phosphorylées. Une analyse plus fine des variants de protéines Tau de la maladie d'Alzheimer a conduit à identifier la correspondance entre isoformes et variants phosphorylés de Tau. L'empreinte d'homogénats corticaux est caractérisée par un triplet majeur à 60 (Tau 60), 64 (Tau 64) et 69 (Tau 69) kDa et un variant mineur à 74 kDa (Tau 74) (Mulot et coll., 1994 ; Sergeant et coll., 1997a). Le variant mineur (Tau 74) correspond à l'hyperphosphorylation de l'isoforme la plus longue et la moins exprimée.

On distingue la phosphorylation anormale et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (pour revues, Buée et coll., 2000 ; Lee et coll., 2001 ; Sergeant et coll., 2005). La phosphorylation anormale consiste en la phosphorylation en des sites qui dans des conditions physiologiques ne sont pas concernés par la phosphorylation. On parle d'épitope non-physiologique ; ce sont par exemple les épitopes reconnus par les anticorps AT100 et TG-3. En revanche, la protéine Tau est considérée comme hyperphosphorylée lorsqu'elle est phosphorylée au niveau d'épitopes physiologiques en plus grand nombre que dans un cerveau adulte normal ou lorsque pour un site donné un pourcentage élevé de protéine Tau est phosphorylé.

La phosphorylation anormale de Tau peut être visualisée par l'utilisation d'anticorps dirigés contre des sites de phosphorylation de Tau-PHF comme AT100 (pThr212/pSer214) (Hoffmann et coll., 1997 ; Mailliot et coll., 1998a ; Zheng-Fischhofer et coll., 1998), AP422 (pSer422) (Hasegawa et coll., 1996), 988 (pSer442) (Bussiere et coll., 1999), PHF-27 (pThr231/pSer235) (Hoffmann et coll., 1997), CP-3 (pSer214) et PG-5 (pSer409) (Jicha et coll., 1999) et TG-3 (pT231) (Jicha et coll., 1997b ; Hamdane et coll., 2003). D'autres anticorps dépendants de la phosphorylation reconnaissent une structure conformationnelle plus générale de la protéine Tau agrégée ; c'est le cas des anticorps MC1 (Jicha et coll., 1997b) et Alz-50 (Carmel et coll., 1996 ; Jicha et coll., 1997a).

L'état de phosphorylation de Tau dépend de l'équilibre entre les kinases (qui phosphorylent) et les phosphatases (qui déphosphorylent).

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses kinases sont capables de phosphoryler la protéine Tau et d'interagir avec cette dernière. Parmi celles-ci, deux ont été purifiées avec la protéine Tau et ont été nommées protéines kinases de Tau (*Tau protein kinases*, TPK). On distingue la protéine kinase de Tau 1 (ou TPKI) qui fut ensuite identifiée comme la GSK3 β (*Glycogène Synthétase Kinase 3 Bêta*) (Ishiguro et coll., 1992 et 1993). La seconde kinase nommée Tau protéine kinase 2 fut identifiée comme étant le complexe Cdk5/p25 (Takahashi et coll., 1991). Nous limiterons notre exposé à ces 2 kinases fortement impliquées dans la régulation physiologique et pathologique de Tau.

Protéine kinase de Tau 1 (TPKI)

Des fractions partiellement purifiées d'extraits cérébraux de patients atteints de maladie d'Alzheimer sont capables de provoquer une phosphorylation anormale de Tau. La TPKI fut isolée par co-purification avec les microtubules. La nature de cette interaction a récemment été élucidée, puisqu'il semble que la TPKI puisse lier la protéine Tau non phosphorylée sur son domaine de projection et qu'ainsi Tau lui serve de protéine d'ancrage sur les microtubules (Ishiguro et coll., 1992).

Bien qu'il existe différents types de kinases capables de phosphoryler la protéine Tau, la protéine TPKI ou GSK3 β semble jouer un rôle primordial dans la régulation de Tau (Ishiguro et coll., 1993). Ainsi, aussi bien dans des conditions physiologiques que pathologiques, TPKI est capable de phosphoryler Tau *in vitro* en 15 sites dont 2 de type non Ser/Thr-Pro. En outre, la TPKI peut phosphoryler Tau directement sur certains sites après une pré-phosphorylation de Tau par d'autres kinases. Par exemple, une pré-phosphorylation par TPKII serait capable d'augmenter de 9 fois la phosphorylation de la thréonine 231 par la TPKI. Ce site reconnu par l'anticorps AT180 influe sur la liaison de Tau aux microtubules. De façon inverse, la phosphorylation séquentielle de Tau par TPKI puis par la PKA va permettre l'apparition de l'épitope pathologique AT100 (Tau phosphorylée sur Thr212/Ser214) (Zheng-Fischhofer et coll., 1998). La genèse d'épitopes pathologiques de type PHF semble être un phénomène complexe puisque des kinases telles que la PKA, la DYRK et la PKN auront un effet opposé sur la capacité de TPKI à phosphoryler Tau. Elles pourront l'inhiber ou l'activer, selon les sites concernés et surtout selon l'ordre des événements de phosphorylation. La phosphorylation par la TPKI ne nécessite pas toujours l'intervention première d'une autre kinase. À titre d'exemple, la Ser-396 ou la Ser-404 peuvent être phosphorylées par la TPKI seule ; ce site est reconnu par PHF-1 (pour revues, Buée et coll., 2000 ; Avila et coll., 2004).

L'activation et l'accumulation de TPKI seraient des événements précoces de la DNF durant lesquels elle serait retrouvée co-localisée avec les protéines

Tau hyperphosphorylées. Cette kinase serait alors majoritairement responsable de l'hyperphosphorylation de Tau au cours de la maladie d'Alzheimer (pour revues, Bhat et coll., 2004 ; Jope et Johnson, 2004).

La GSK3 β semble aussi être impliquée dans la pathologie amyloïde de la maladie d'Alzheimer.

Protéine kinase de Tau 2 (TPKII)

La TPKII a été purifiée avec les microtubules issus de cerveaux bovins comme protéine phosphorylant Tau (Takahashi et coll., 1991) et son activité a été identifiée comme correspondant à celle de Cdk5 (Kobayashi et coll., 1993 ; Ishiguro et coll., 1994).

La protéine Cdk5 est l'homologue neuronal de la kinase Cdc2 ou Cdk1. Elle est d'ailleurs également nommée NCLK (*neuronal Cdc2-like kinase*) et c'est un membre de la famille des petites kinases Sérine/Thréonine dépendantes des cyclines.

La Cdk5 a été identifiée par son homologie avec la Cdc2 humaine (Lew et Wang, 1995). Elle possède 60 % d'identité avec la Cdc2. La Cdk5 est retrouvée dans tous les tissus, mais elle est fortement exprimée dans le système nerveux où son activité a été détectée (Tang et coll., 1996).

Elle est essentielle au développement du système nerveux central. Elle est impliquée dans le développement laminaire du cortex, dans la différenciation neuronale et dans la guidance axonale. De plus, Cdk5 est aussi impliquée dans la plasticité synaptique, la motilité et l'adhésion, ainsi que dans la neurodégénérescence (Kwon et Tsai, 2000 ; Tsai et coll., 2004).

La TPKII et la Cdk5 ont été décrites comme étant associées aux PHF *in vivo* et comme étant capables de créer des épitopes des Tau-PHF. L'activité kinase de Cdk5 est liée à l'expression spatiale, temporelle et à la localisation intracellulaire de p35. Ainsi, le clivage de p35 en p25 par la calpaïne s'associe à une dérégulation de l'activité de Cdk5. L'accumulation de p25 a été associée aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la SLA (sclérose latérale amyotrophique) (Tsai et coll., 2004).

Le complexe Cdk5/p25 serait responsable de la phosphorylation mitotique rencontrée dans la maladie d'Alzheimer (Hamdane et coll., 2003) et pourrait expliquer la réactivation du cycle cellulaire dans la dégénérescence neuronale et l'apoptose (Hamdane et coll., 2005).

La kinase Cdk5 pourrait faire le lien entre les pathologies Tau et amyloïde (Lee et Tsai, 2003).

Autres kinases

L'hyperphosphorylation des protéines Tau observée au cours de la maladie d'Alzheimer pourrait être liée soit à une augmentation de l'activité kinase, soit à une diminution de l'activité des phosphatases (pour revue,

Trojanowski et Lee, 1995). De nombreuses kinases ont été impliquées dans la phosphorylation pathologique de Tau (pour revue, Lovestone et Reynolds, 1997). Certaines kinases activées par le stress telles que les SAP kinases (*Stress-Activated Protein kinases*) telles que JNK/SAPK1, p38/SAPK2, SAPK3 ont été décrites comme phosphorylant Tau et semblent être de bons candidats pour la phosphorylation pathologique de cette protéine (Buée-Scherrer et Goedert, 2002). Parmi les différentes kinases actives dans la DNF, on retrouve des kinases mitotiques ou des kinases moins décrites telles que les CK1 (*Casein Kinases*) dont l'activité de l'isoforme delta est décrite comme pouvant augmenter jusqu'à 30 fois durant la maladie d'Alzheimer (Vincent et coll., 1997 ; Ghoshal et coll., 1999). Il faut noter que certaines protéines, par leur liaison à la protéine Tau, pourront favoriser son hyperphosphorylation ou au contraire protéger la protéine Tau de cette hyperphosphorylation. Le premier exemple est la protéine 14-3-3 zeta qui est retrouvée colocalisée avec la protéine Tau-PHF. La protéine 14-3-3 zeta serait capable par sa liaison avec la protéine Tau de promouvoir sa phosphorylation par la kinase PKA au niveau de la Ser262. La phosphorylation en ce site affecte fortement l'affinité de Tau pour les microtubules (Hashiguchi et coll., 2000). À l'inverse, certaines protéines telles que la protéine WOX1 (*WW domain-containing oxidoreductase*) pourront exercer un rôle dans la protection de Tau vis-à-vis de l'hyperphosphorylation. Ainsi, la déplétion de la protéine WOX1 *in vivo* aura pour conséquence la phosphorylation de Tau sur Thr231/Thr212 et les Ser515/Ser516. Elle induira aussi une stimulation de la phosphorylation de Tau par GSK3 β ainsi que la formation d'agrégats de Tau. Enfin, l'expression de WOX1 est décrite comme inversement corrélée à la vulnérabilité des neurones à la DNF (Sze et coll., 2004).

L'état de phosphorylation de la protéine Tau dépend de l'équilibre des activités kinases avec les activités phosphatases.

Phosphatases

Les protéines phosphatases 1, 2A, 2B et 5 ont été impliquées dans la régulation de la phosphorylation de Tau (Liu et coll., 2005b). L'activité des phosphatases serait diminuée dans la maladie d'Alzheimer (Gong et coll., 1993). De plus, l'ARNm de PP2A serait également sous-exprimé dans l'hippocampe de patients atteints de maladie d'Alzheimer (Vogelsberg-Ragaglia et coll., 2001).

L'inhibition des phosphatases pourrait être responsable de l'hyperphosphorylation et de la phosphorylation anormale de la protéine Tau. En effet, l'inhibition expérimentale des phosphatases par l'acide okadaïque provoque une phosphorylation anormale des protéines Tau ainsi que leur dissociation des microtubules associée à une apoptose neuronale (Harris et coll., 1993 ; Dupont-Wallois et coll., 1995 ; Arendt et coll., 1998 ; Mailliot et coll., 1998b ; Ksiazak-Reding et coll., 2000). De même, dans un modèle murin, l'hypothermie provoquée par l'hypoglycémie provoque une hyperphosphorylation de Tau

en rapport avec une baisse de l'activité de la protéine phosphatase 2A relativement à Cdk5/p25 et GSK3 β (Planel et coll., 2001 et 2004).

En conséquence, un déséquilibre de la balance kinases/phosphatases semble suffire à une dérégulation de la protéine Tau du fait de son hyperphosphorylation et de sa phosphorylation anormale.

Isomérases

Les protéines phosphatases comme PP2A déphosphorylent leurs substrats lorsque la liaison peptidique suivant le résidu Ser/Thr phosphorylé est en conformation trans (Zhou et coll., 2000 ; Stukenberg et Kirschner, 2001). Certaines isomérases comme la peptidyl-prolyl isomérase Pin1 facilitent le passage de cis en trans et réciproquement (Lu, 2004 ; Landrieu et coll., 2006). Pin1 a un rôle important dans la différenciation neuronale (Hamdane et coll., 2006). Une dérégulation de l'activité de ces enzymes pourrait avoir des conséquences sur la phosphorylation de Tau (Galas et coll., 2006 ; Hamdane et coll., 2006) et son agrégation. En effet, les souris invalidées pour le gène de Pin1 développent avec l'âge des troubles moteurs et comportementaux associés à une hyperphosphorylation de la protéine Tau et à des DNF (Liou et coll., 2003). Ces résultats suggèrent que la protéine Pin1 aurait un rôle protecteur vis-à-vis de la DNF. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'expression de Pin1 dans les régions de l'hippocampe et du cortex pariétal est inversement corrélée à la vulnérabilité neuronale à la DNF (Liou et coll., 2003). Une accumulation cytoplasmique de Pin1 en granules a été décrite (Holzer et coll., 2002 ; Ramakrishnan et coll., 2003), mais celle-ci n'est co-localisée avec les protéines Tau que lors des stades précoces de la DNF. En effet, les formations granulaires de Pin1 sont co-localisées avec l'épitope précoce de phosphorylation anormale TG-3 (Ramakrishnan et coll., 2003). Cette accumulation granulaire de Pin1 semble spécifique de la pathologie Tau puisqu'elle est observée dans d'autres tauopathies telles que les mutations du gène de la protéine Tau, la maladie de Pick et plus rarement dans les cas de PSP (Ramakrishnan et coll., 2003).

En conséquence, l'isomérase Pin1 pourrait être un acteur précoce et important de la DNF aussi bien dans la maladie d'Alzheimer que dans d'autres tauopathies.

Outre la phosphorylation, de nombreuses modifications pathologiques ont été décrites pour la protéine Tau chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces modifications post-traductionnelles, on retrouve l'ubiquitination, la glycation, l'oxydation ainsi que la protéolyse de Tau.

Ubiquitination

L'ubiquitine est une protéine de stress de 76 acides aminés. Elle est impliquée dans la dégradation dépendante de l'ATP des protéines à vie courte ou des

protéines endommagées (pour revue, Petrucelli et Dawson, 2004). La présence de l'ubiquitine au niveau des inclusions de protéines Tau au cours de la maladie de Pick, de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer a été mise en évidence par des anticorps dirigés contre les formes conjuguées de l'ubiquitine (Mori et coll., 1987). L'ubiquitine est associée aussi bien aux plaques séniles qu'aux protéines Tau-PHF. La densité d'ubiquitine associée aux lésions est corrélée avec la sévérité de la démence au cours de la maladie d'Alzheimer (He et coll., 1993). Une étude récente a montré que l'ubiquitine ligase CHIP était associée aux protéines Tau agrégées dans les PHFs et qu'elle était responsable de l'ubiquitination de Tau. La phosphorylation anormale de Tau précéderait son ubiquitination et le système chaperone Hsp70/CHIP serait responsable de la régulation de la demi-vie de Tau et de l'élimination sélective des protéines Tau anormales (Petrucelli et coll., 2004).

Glycation

La glycation est une modification post-traductionnelle impliquant une liaison covalente entre la partie aldéhydique d'un sucre et un groupe accepteur de type amino d'une protéine. Cette liaison covalente s'établit par une réaction non enzymatique de type Maillard qui conduit à la formation de produits hétérogènes finaux de glycation avancée (AGEs de la formule anglaise « *Advanced Glycation End Products* ») (Baynes et coll., 1989). Les altérations liées à la glycation peuvent avoir des conséquences aussi bien sur la structure de la protéine, sur sa fonction que sur sa dégradation. L'accumulation de produits hétérogènes finaux de glycation avancée (AGEs) a été observée au cours du vieillissement normal ainsi que dans de nombreuses maladies liées à l'âge comme la maladie d'Alzheimer (pour revue, Munch et coll., 1997). Ainsi, les plaques séniles aussi bien que les protéines Tau agrégées sont glyquées et cette glycation se fait essentiellement sur des résidus lysine(s) ou arginine(s). La présence des AGEs dans les PHFs suggère que la glycation a un rôle dans la physiopathologie de la dégénérescence neurofibrillaire (Yan et coll., 1995). De plus, les constituants des plaques séniles ainsi que des PHFs sont insolubles et résistent aux protéases : ces caractéristiques sont celles des AGEs. Enfin, la glycation de Tau peut s'effectuer au niveau de son domaine de liaison aux microtubules et elle potentialise ainsi l'agrégation de Tau (Nacharaju et coll., 1997 ; Ledesma et coll., 1998).

Oxydation

L'oxydation semble participer à la fibrillogénèse de Tau. En effet, tout comme la phosphorylation, elle pourrait faciliter les premières étapes de l'agrégation. La dimérisation des protéines Tau pourrait s'effectuer par l'établissement de ponts disulfures intermoléculaires. Cette idée est confortée par

le fait que la mutation de la cystéine 322 en alanine ou la présence d'un environnement réducteur inhibe l'agrégation *in vitro* (Schweers et coll., 1995 ; Friedhoff et coll., 1998). Cette Cys322 est située dans la partie C-terminale de la protéine Tau, région décrite comme essentielle à l'agrégation (Perez et coll., 1996). La présence d'une seconde cystéine en 291 dans les protéines Tau 4R permettrait la formation de ponts disulfures intramoléculaires et par conséquent l'apparition de dimères de Tau très stables. Cette caractéristique de la protéine Tau 4R la rendrait plus résistante à la fibrillogénèse. L'oxydation empêcherait la formation de ces ponts disulfures intramoléculaires confortant ainsi l'hypothèse de son implication dans l'agrégation de Tau. En conséquence, une oxydation associée à une hyperphosphorylation de la protéine Tau pourraient suffire par un effet synergique à la formation de filaments de protéine Tau (Perez et coll., 2000 ; Liu et coll., 2005a).

Poly-glutamination

La TGase (*Tissue transGlutaminase*) est une enzyme dépendante du calcium. Elle catalyse la formation de liaisons covalentes entre des résidus de glutamine et une amine primaire d'une liaison peptidique liant des lysines ou des polyamines. Elle est normalement présente dans le neurone. Son activité ainsi que de son niveau d'expression sont augmentés au cours de la maladie d'Alzheimer (Johnson et coll., 1997). La TGase permettrait la liaison de plusieurs protéines entre elles, entraînant ainsi l'établissement de complexes protéiques insolubles et résistants à la dégradation (pour revues, Hoffner et Djian, 2005). Cette caractéristique a sous-tendu l'hypothèse selon laquelle la TGase pourrait être impliquée dans l'agrégation de la protéine Tau. Ainsi, *in vitro* la TGase permet la formation de filaments de Tau. Les protéines Tau agrégées issues de cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont de plus immuno-réactives pour des anticorps dirigés contre la TGase. La poly-glutamination serait aussi impliquée dans l'agrégation de la protéine Tau dans d'autres tauopathies telles que la PSP (paralysie supra-nucléaire progressive) (Tucholski et coll., 1999 ; Zemaitaitis et coll., 2000 ; Singer et coll., 2002 ; Halverson et coll., 2005).

Protéolyse de Tau

L'hypothèse d'une protéolyse de Tau comme événement préalable à son agrégation est critiquable. En effet, la protéine Tau-PHF est plus résistante à la protéolyse que les protéines Tau normales (Wischik et coll., 1988 ; Yang et Ksiezak-Reding, 1995), adultes ou fœtales rapidement protéolysées en particulier par la calpaïne. L'hyperphosphorylation des protéines Tau-PHFs est considérée comme un facteur majeur expliquant leur résistance à la protéolyse (Litersky et Johnson, 1992 ; Yang et Ksiezak-Reding, 1995 ; Yang

et coll., 1997). Il faut noter enfin que ces calpaines sont activées par une augmentation du calcium intracellulaire et qu'au cours de la maladie d'Alzheimer, elles pourraient être aussi activées par le peptide amyloïde (Shea et coll., 1997).

Cependant, de récentes études montrent qu'un clivage en C-terminal de la protéine Tau par la caspase-3 induit une modification structurale de la protéine qui serait reconnue par un anticorps MC1 (Rissman et coll., 2004). Cet anticorps est spécifique d'un épitope considéré comme un marqueur précoce de l'agrégation de Tau (Jicha et coll., 1997a). Le clivage de Tau par la caspase augmenterait sa capacité à s'agréger en modifiant sa conformation et en permettant l'interaction de ses extrémités N- et C-terminales (Rissman et coll., 2004). Ces données ont suggéré la cascade physiopathologique suivante : au cours de la maladie d'Alzheimer, le peptide A β ou un stress, par exemple oxydant, pourrait induire la protéolyse de Tau par activation des caspases et clivage au niveau Asp 421 (Gamblin et coll., 2003). La forme tronquée de Tau adopterait une conformation reconnue par l'anticorps MC1. L'acquisition de cette conformation induirait un début d'agrégation des protéines Tau complètes avec les formes tronquées, qui se produirait sur les microtubules – entraînant un blocage du transport microtubulaire. L'hyperphosphorylation des protéines Tau agrégées permettait de les détacher des microtubules et les protégerait du clivage par la caspase (Guillozet-Bongaarts et coll., 2006) mais aurait pour conséquence leur accumulation cytosolique, induisant à son tour une déstabilisation des microtubules (Rissman et coll., 2004). Il a, de plus, été rapporté que les produits de protéolyse de Tau favoriseraient l'apoptose (Chung et coll., 2001 ; Fasulo et coll., 2005) et participeraient à la fibrillogénèse de la protéine (Rohn et coll., 2002).

Agrégation de Tau et facteurs d'agrégation

Les caractéristiques de l'agrégation de la protéine Tau ont été essentiellement décrites par des études *in vitro*. La protéine Tau est flexible et soluble dans de nombreuses circonstances. Cependant, de nombreux fragments peptidiques de Tau s'agrègent facilement. Les séquences répétées semblent être impliquées dans la fibrillogénèse de Tau. Il faut noter que la séquence minimale de contact au cours de l'agrégation de Tau est comprise entre les acides aminés 317 et 335. En revanche, les acides aminés en N-terminal de la protéine inhiberaient la fibrillogénèse (pour revue, Buée et coll., 2000). La phosphorylation pourrait favoriser la dimérisation (Paudel, 1997).

Les polyanions peuvent favoriser l'agrégation des protéines Tau *in vitro*. Ces polyanions incluent l'héparine, d'autres types de GAG (glycosaminoglycane), des ARN ou des acides polyglutamiques (Goedert et coll., 1996). Certains de ces polyanions, et notamment les ARN ou les GAG sulfatés, sont associés aux PHFs *in vivo*. Ils favorisent l'agrégation des Tau 3R et 4R et

il semble que cette agrégation nécessite la présence d'au moins deux séquences répétées et de ponts disulfures (Friedhoff et coll., 2000).

Le processus de formation des PHFs est un processus lent nécessitant une forte concentration en protéines Tau.

Différents stades ont été décrits au cours de l'agrégation. Dans un premier temps, on observe une dimérisation des protéines par oxydation par des ponts disulfures (dimères stables), ou par des liaisons ioniques (dimères instables). La nucléation ultérieure, c'est-à-dire l'assemblage des dimères, est lente en l'absence de polyanions (ARN, poly-Glu, héparine) et fortement accélérée en leur présence. Enfin, il y a élongation qui dépend aussi des polyanions et de la stabilité des di-/oligo-mères (Sibille et coll., 2006).

Il faut noter que l'agrégation de Tau est le fruit de plusieurs événements et que la participation des modifications post-traductionnelles pathologiques telles que l'oxydation, l'ubiquitination, la glycation, la glycosylation ou la protéolyse pourrait être nécessaire. De nombreux autres facteurs, comme l'ApoE, pourraient influencer la fibrillogénèse (Buée et coll., 2000).

Protéines Tau des tauopathies

Dans des syndromes parkinsoniens comme le syndrome de l'île de Guam et le Parkinson post-encéphalitique, un triplet de protéines Tau similaire à celui de la maladie d'Alzheimer est observé (Hof et coll., 1994 ; Buée-Scherrer et coll., 1995 et 1997). Au contraire, la PSP a révélé un autre profil électrophorétique correspondant à la présence des variants Tau 64 et 69 et d'une forme mineure à 74 kDa. Ces variants sont également retrouvés dans la dégénérescence corticobasale. Ce profil reflète l'agrégation sélective d'isoformes de Tau à quatre domaines de liaison aux microtubules (Flament et coll., 1991 ; Buée-Scherrer et coll., 1996 ; Mailliot et coll., 1998b ; Sergeant et coll., 1999).

Dans la maladie de Pick, deux autres variants appelés Tau 60 et 64, avec une forme mineure Tau 69, sont détectés. Les corps de Pick sont localisés principalement dans les couches II et VI de l'isocortex et les neurones granulaires du gyrus dentatus (Buée-Scherrer et coll., 1996). Ces neurones ne contiennent pas les isoformes de protéines Tau avec la séquence codée par l'exon 10 (Goedert et coll., 1989a). Or, seules les isoformes de protéines Tau hyperphosphorylées sans la séquence codée par l'exon 10 (trois domaines de liaison aux microtubules) présentent un tel profil électrophorétique. Il est donc clair que des isoformes sans la séquence codée par l'exon 10 s'agrègent au sein des corps de Pick (Sergeant et coll., 1997b ; Delacourte et coll., 1998 ; Mailliot et coll., 1998b).

Il est possible de différencier certaines maladies neurodégénératives en fonction de leur profil électrophorétique Tau. Les différences biochimiques observées sont liées à la présence de différentes combinaisons d'isoformes de protéines Tau (trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules).

Le type d'isoforme, 3R ou 4R, trouvé dans les agrégats caractéristiques des diverses pathologies que nous avons considérées, pourrait dépendre du profil normal d'expression de ces isoformes dans les sous-populations sélectivement affectées. La notion de tauopathies, pathologies liées à l'agrégation spécifique d'isoformes de protéines, repose sur le fait que les isoformes de protéines Tau définissent des sous-populations neuronales spécifiques.

Génétique des tauopathies

La découverte de formes familiales de démences frontotemporales résultant de mutations sur le gène *Tau* permet de mieux comprendre comment les protéines Tau pourraient contribuer au dysfonctionnement et à la mort des neurones. Une quarantaine de mutations ont été identifiées chez des patients avec des symptômes cliniques et des caractéristiques neuropathologiques différents. Par ailleurs, un ensemble de mutations sur une région d'environ 1,3 Mb dans le gène de Tau a permis de définir deux haplotypes, nommés H1 et H2 (Gijssels et coll., 2006). L'haplotype H1 a été associé à un risque élevé de développer une PSP (Rademakers et coll., 2005).

Lien direct entre une anomalie génétique de Tau et la pathologie : le cas des FTDP-17

Ces formes familiales autosomiques dominantes se caractérisent cliniquement par une démence de type frontal avec syndrome parkinsonien (FTDP-17). D'un point de vue neuropathologique, elles sont généralement dépourvues de substance amyloïde. Cependant, de nombreux neurones comportant des DNF et des dépôts fibrillaires de type neuritique sont présents, avec comme constituants majeurs les protéines Tau hyperphosphorylées. Des mutations introniques et exoniques ont été localisées sur le gène de la protéine Tau à proximité ou au sein même des séquences codant pour les domaines de liaison aux microtubules dans différentes familles de FTDP-17. Ces résultats indiquent que les protéines Tau sont directement impliquées dans le processus pathologique conduisant à la mort cellulaire et aux signes cliniques (pour revues, Goedert et Jakes, 2005 ; Sergeant et coll., 2005 ; Pittman et coll., 2006).

Les mutations trouvées sur le gène de Tau dans les régions introniques et parfois exoniques se trouvent à proximité des séquences codant les domaines de liaison aux microtubules (régions 3R ou 4R). La plupart de ces mutations conduisent à la surexpression des isoformes de Tau 4R et leur agrégation en filaments². L'équilibre entre les isoformes de Tau 3R et 4R est donc fonda-

mental pour la physiologie neuronale. Ce changement dans la balance des isoformes de Tau conduit à des profils électrophorétiques particuliers en fonction des isoformes impliquées. Cependant, la pathologie est aussi modulée par de nombreux facteurs innés et acquis. C'est ainsi que pour une même mutation sur le gène de Tau, l'expression clinique dans une même famille peut être très différente (variation sur l'âge de début, durée de la maladie, profil clinique (Alzheimer, Pick, syndrome parkinsonien...)) (van Swieten et coll., 2004).

Lien indirect : épissage anormal dans la dystrophie myotonique de Steinert

La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 est une myopathie héréditaire. Elle est caractérisée par une dystrophie musculaire, une myotonie et la présence d'anomalies touchant de nombreux autres organes (yeux, cœur, atteinte respiratoire, gonades). La transmission est autosomique dominante (1 cas pour 7 500 naissances). L'anomalie génétique est liée à des répétitions excessives du codon CTG sur le bras long du chromosome 19, dans la partie 3' UTR de la DMPK (*Dystrophy Myotonic Protein Kinase*). Les répétitions de codons CTG sont transcrits mais non traduits. D'un point de vue neuropathologique, il existe des dégénérescences neurofibrillaires surtout nombreuses dans la formation hippocampique et le lobe temporal. Le profil électrophorétique des protéines Tau est particulier avec une bande majeure à 60 kDa (Vermersch et coll., 1996). L'épissage de l'exon 2 de Tau est altéré : les ARNm et les isoformes de Tau avec la séquence codée par cet exon sont fortement diminués (Sergeant et coll., 2001). Il en est de même pour l'exon 6 (Leroy et coll., 2006).

Il est vraisemblable que des facteurs ou régulateurs d'épissage soient captés au sein des expansions de triplet CUG conduisant à une dérégulation des mécanismes d'épissage. Le neurone exprime donc un profil anormal d'isoformes de protéines Tau. Ici encore, ce déséquilibre dans la balance des isoformes est à l'origine des DNF. Les mêmes observations ont été rapportées récemment dans la dystrophie myotonique de type 2 (Maurage et coll., 2005).

Synergie APP-Tau

De cette analyse, il apparaît que la pathologie Tau est liée de façon directe ou indirecte à la majorité des démences. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il y a clairement un lien entre la pathologie Tau et le diagnostic clinique. Pourtant, des mutations dans les gènes codant pour les acteurs du métabolisme de la protéine précurseur du peptide amyloïde (APP) conduisent à la formation de peptide A β agrégé et à une toxicité neuronale.

L'APP a donc un rôle déterminant et incontournable dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer, mais il existe encore de nombreuses zones d'ombre concernant les formes sporadiques. Il est clair que le dysfonctionnement de l'APP est au minimum un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer, voire la cause même de la cascade pathologique. Comme indiqué précédemment dans l'expertise, les dégénérescences neurofibrillaires sont présentes avant l'apparition des dépôts amyloïdes. L'analyse du tissu cérébral humain a permis de déterminer la séquence d'apparition des lésions (Braak et coll., 2006) et l'analyse biochimique, de comprendre que les anomalies biochimiques précèdent les lésions neuropathologiques. Ainsi, les DNF sont détectées de façon précoce, mais il existe déjà des anomalies dans le métabolisme de l'APP (Delacourte et coll., 2002) sans présence de dépôts amyloïdes. On peut donc envisager l'hypothèse suivante : la pathologie Tau est stimulée par le dysfonctionnement de l'APP conduisant à la propagation hiérarchisée de la dégénérescence neurofibrillaire à l'ensemble du cerveau. Cette hypothèse a pu être vérifiée dans un certain nombre de modèles animaux où la combinaison des pathologies Tau et amyloïde accélère le processus dégénératif (Gotz et coll., 2001 ; Lewis et coll., 2001). Cependant, la mécanistique de la synergie APP-Tau, mise en évidence par exemple dans la maladie de Parkinson, est encore mal comprise.

Ceci a des conséquences évidentes pour les stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. Une majorité des thérapies actuellement en essai clinique restent focalisées sur le dysfonctionnement de l'APP et la cascade amyloïde (anti-amyloïde comme Alzhemed™, immunothérapie et inhibiteurs de β - et γ -secrétases). Cette approche, qui a sa logique, ne s'attaque pas à la dégénérescence neurofibrillaire. À ce titre, il a été tout récemment rapporté que la réduction des protéines Tau endogènes dans un modèle de souris transgénique APP diminuait de façon significative des dysfonctionnements neuronaux liés à l'accumulation de peptide A β et améliorait les déficits comportementaux associés (Roberson et coll., 2007).

En conclusion, les protéines Tau peuvent être considérées à la fois comme acteurs et marqueurs d'une forme de neurodégénérescence caractérisée par la présence de DNF ou d'accumulations gliales de protéine Tau. Dans tous les cas, l'agrégation et la phosphorylation anormale des protéines Tau sont les seules caractéristiques communes au processus de dégénérescence neurofibrillaire.

Leur rôle dans les neuropathologies est certainement encore sous-estimé puisque des microdélétions sur la région chromosomique du gène *Tau* viennent d'être identifiées dans les syndromes avec retard mental et malformation congénitale (Shaw-Smith et coll., 2006).

L'expression d'isoformes de protéines Tau et de certaines kinases permet aussi de définir un phénotype cellulaire des sous-populations neuronales vulnérables à la pathologie neurodégénérative. Par ailleurs, il existe une composante génétique qui modifie directement ou indirectement l'épissage alternatif de Tau et, par conséquent, la proportion relative d'isoformes de Tau exprimées.

Au total, les dérèglements de la protéine Tau, au niveau de son expression, de sa phosphorylation ou de son agrégation conduisent toujours à un dysfonctionnement neuronal qui s'amplifie comme une réaction en chaîne. Il en résulte une atteinte des fonctions cérébrales en lien avec les régions touchées. La protéine Tau est ou devrait être une cible thérapeutique majeure puisqu'elle concerne non seulement la maladie d'Alzheimer mais aussi la plupart des patients déments et des maladies neurodégénératives.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN B, INGRAM E, TAKAO M, SMITH MJ, JAKES R, et coll. Abundant Tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301s Tau protein. *J Neurosci* 2002, **22** : 9340-9351

ANDREADIS A, BROWN WM, KOSIK KS. Structure and novel exons of the human Tau gene. *Biochemistry* 1992, **31** : 10626-10633

ARENDDT T, HOLZER M, BRUCKNER MK, JANKE C, GARTNER U. The use of okadaic acid in vivo and the induction of molecular changes typical for Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1998, **85** : 1337-1340

ARNOLD CS, JOHNSON GV, COLE RN, DONG DL, LEE M, HART GW. The microtubule-associated protein Tau is extensively modified with O-linked N-acetylglucosamine. *J Biol Chem* 1996, **271** : 28741-28744

AVILA J. Tau phosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease pathology. *FEBS Lett* 2006, **580** : 2922-2927

AVILA J, LUCAS JJ, PEREZ M, HERNANDEZ F. Role of Tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev* 2004, **84** : 361-384

BAYNES JW, WATKINS NG, FISHER CI, HULL CJ, PATRICK JS, et coll. The amadori product on protein: structure and reactions. *Prog Clin Biol Res* 1989, **304** : 43-67

BHAT RV, BUDD HAEBERLEIN SL, AVILA J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for Cns therapies. *J Neurochem* 2004, **89** : 1313-1317

BRAAK H, ALAFUZOFF I, ARZBERGER T, KRETZSCHMAR H, DEL TREDICI K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006, **112** : 389-404

BRION JP. Mise en évidence immunologique de la protéine Tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol (Brux)* 1985, **95** : 229-235

BUÉE L, BUSSIERE T, BUÉE-SCHERRER V, DELACOURTE A, HOF PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000, **33** : 95-130

BUÉE L, HAMDANE M, DELOBEL P, SAMBO AV, BEGARD S, et coll. Tau story: from frontotemporal dementia to other tauopathies. *J Soc Biol* 2002, **196** : 103-108

BUÉE-SCHERRER V, BUÉE L, HOF PR, LEVEUGLE B, GILLES C, et coll. Neurofibrillary degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of guam. immunochemical characterization of Tau proteins. *Am J Pathol* 1995, **146** : 924-932

BUÉE-SCHERRER V, HOF PR, BUÉE L, LEVEUGLE B, VERMERSCH P, et coll. Hyperphosphorylated Tau proteins differentiate corticobasal degeneration and pick's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996, **91** : 351-359

BUÉE-SCHERRER V, BUÉE L, LEVEUGLE B, PERL DP, VERMERSCH P, et coll. Pathological Tau proteins in postencephalitic parkinsonism: Comparison with Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 1997, **42** : 356-359

BUÉE-SCHERRER V, GOEDERT M. Phosphorylation of microtubule-associated protein Tau by stress-activated protein kinases in intact cells. *FEBS Lett* 2002, **515** : 151-154

BURGER NÉE BUCH K, PADBERG F, NOLDE T, TEIPEL SJ, STUBNER S, et coll. Cerebrospinal fluid Tau protein shows a better discrimination in young old (<70 years) than in old old patients with Alzheimer's disease compared with controls. *Neurosci Lett* 1999, **277** : 21-24

BUSSIERE T, HOF PR, MAILLIOT C, BROWN CD, CAILLET-BOUDIN ML, et coll. Phosphorylated serine422 on Tau proteins is a pathological epitope found in several diseases with neurofibrillary degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999, **97** : 221-230

CARMEL G, MAGER EM, BINDER LI, KURET J. The structural basis of monoclonal antibody Alz50's selectivity for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 1996, **271** : 32789-32795

CHUNG CW, SONG YH, KIM IK, YOON WJ, RYU BR, et coll. Proapoptotic effects of Tau cleavage product generated by caspase-3. *Neurobiol Dis* 2001, **8** : 162-172

CLEVELAND DW. Microtubule mapping. *Cell* 1990, **60** : 701-702

CLEVELAND DW, HWO SY, KIRSCHNER MW. Purification of Tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol* 1977, **116** : 207-225

DELACOURTE A. The natural and molecular history of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006, **9** : 187-194

DELACOURTE A, DEFOSSEZ A. Alzheimer's disease: Tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 1986, **76** : 173-186

DELACOURTE A, BUÉE L. Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Int Rev Cytol* 1997, **171** : 167-224

DELACOURTE A, FLAMENT S, DIBE EM, HUBLAU P, SABLONNIERE B, et coll. Pathological proteins Tau 64 and 69 are specifically expressed in the somatodendritic

domain of the degenerating cortical neurons during Alzheimer's disease. Demonstration with a panel of antibodies against Tau proteins. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990, **80** : 111-117

DELACOURTE A, SERGEANT N, WATTEZ A, GAUVREAU D, ROBITAILLE Y. Vulnerable neuronal subsets in Alzheimer's and Pick's disease are distinguished by their tau isoform distribution and phosphorylation. *Ann Neurol* 1998, **43** : 193-204

DELACOURTE A, SERGEANT N, CHAMPAIN D, WATTEZ A, MAURAGE CA, et coll. Nonoverlapping but Synergetic Tau and App pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 2002, **59** : 398-407

DUPONT-WALLOIS L, SAUTIERE PE, COCQUERELLE C, BAILLEUL B, DELACOURTE A, CAILLET-BOUDIN ML. Shift from fetal-type to Alzheimer-type phosphorylated Tau proteins in Sknsh-Sy 5y cells treated with okadaic acid. *FEBS Lett* 1995, **357** : 197-201

FASULO L, UGOLINI G, CATTANEO A. Apoptotic effect of caspase-3 cleaved tau in hippocampal neurons and its potentiation by Tau Ftdp-mutation N279k. *J Alzheimers Dis* 2005, **7** : 3-13

FLAMENT S, DELACOURTE A. Tau Marker? *Nature* 1990, **346** : 22

FLAMENT S, DELACOURTE A, VERNY M, HAUW JJ, JAVOY-AGID F. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy. Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991, **81** : 591-596

FRIEDHOFF P, VON BERGEN M, MANDELKOW EM, DAVIES P, MANDELKOW E. A nucleated assembly mechanism of alzheimer paired helical filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 15712-15717

FRIEDHOFF P, VON BERGEN M, MANDELKOW EM, MANDELKOW E. Structure of Tau protein and assembly into paired helical filaments. *Biochim Biophys Acta* 2000, **1502** : 122-132

GALAS MC, DOURLEN P, BEGARD S, ANDO K, BLUM D, et coll. The peptidylprolyl Cis/Trans-isomerase Pin1 modulates stress-induced dephosphorylation of Tau in neurons: Implication in a pathological mechanism related to Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2006, **281** : 19296-19304

GAMBLIN TC, CHEN F, ZAMBRANO A, ABRAHA A, LAGALWAR S, et coll. Caspase cleavage of Tau: Linking amyloid and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 10032-10037

GHOSHAL N, SMILEY JF, DEMAGGIO AJ, HOEKSTRA MF, COCHRAN EJ, et coll. A new molecular link between the fibrillar and granulovacuolar lesions of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1999, **155** : 1163-1172

GIJSELINCK I, BOGAERTS V, RADEMAKERS R, VAN DER ZEE J, VAN BROECKHOVEN C, CRUTS M. Visualization of mapt inversion on stretched chromosomes of Tau-negative frontotemporal dementia patients. *Hum Mutat* 2006, **27** : 1057-1059

GOEDERT M, JAKES R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005, **1739** : 240-250

- GOEDERT M, SPILLANTINI MG, JAKES R, RUTHERFORD D, CROWTHER RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein Tau: Sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989a, **3** : 519-526
- GOEDERT M, SPILLANTINI MG, POTIER MC, ULRICH J, CROWTHER RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein Tau containing four tandem repeats: Differential expression of Tau protein Mrnas in human brain. *Embo J* 1989b, **8** : 393-399
- GOEDERT M, JAKES R, SPILLANTINI MG, HASEGAWA M, SMITH MJ, CROWTHER RA. Assembly of microtubule-associated protein Tau into Alzheimer-like filaments induced by sulphated glycosaminoglycans. *Nature* 1996, **383** : 550-553
- GONG CX, SINGH TJ, GRUNDKE-IQBAL I, IQBAL K. Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain. *J Neurochem* 1993, **61** : 921-927
- GOTZ J, CHEN F, VAN DORPE J, NITSCH RM. Formation of neurofibrillary tangles in P3011 Tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science* 2001a, **293** : 1491-1495
- GUILLOZET-BONGAARTS AL, CAHILL ME, CRYNS VL, REYNOLDS MR, BERRY RW, BINDER LI. Pseudophosphorylation of Tau at Serine 422 inhibits caspase cleavage: In vitro evidence and implications for tangle formation in vivo. *J Neurochem* 2006, **97** : 1005-1014
- HALVERSON RA, LEWIS J, FRAUSTO S, HUTTON M, MUMA NA. Tau protein is cross-linked by transglutaminase in P3011 Tau transgenic mice. *J Neurosci* 2005, **25** : 1226-1233
- HAMDANE M, SAMBO AV, DELOBEL P, BEGARD S, VIOLLEAU A, et coll. Mitotic-like Tau phosphorylation by P25-Cdk5 kinase complex. *J Biol Chem* 2003, **278** : 34026-34034
- HAMDANE M, BRETTEVILLE A, SAMBO AV, SCHINDOWSKI K, BEGARD S, et coll. P25/Cdk5-mediated retinoblastoma phosphorylation is an early event in neuronal cell death. *J Cell Sci* 2005, **118** : 1291-1298
- HAMDANE M, DOURLLEN P, BRETTEVILLE A, SAMBO AV, FERREIRA S, et coll. Pin1 allows for differential tau dephosphorylation in neuronal cells. *Mol Cell Neurosci* 2006, **32** : 155-160
- HARRIS KA, OYLER GA, DOOLITTLE GM, VINCENT I, LEHMAN RA, et coll. Okadaic acid induces hyperphosphorylated forms of Tau protein in human brain slices. *Ann Neurol* 1993, **33** : 77-87
- HASEGAWA M, JAKES R, CROWTHER RA, LEE VM, IHARA Y, GOEDERT M. Characterization of Mab Ap422, a novel phosphorylation-dependent monoclonal antibody against Tau protein. *FEBS Lett* 1996, **384** : 25-30
- HASHIGUCHI M, SOBUE K, PAUDEL HK. 14-3-3zeta is an effector of Tau protein phosphorylation. *J Biol Chem* 2000, **275** : 25247-25254
- HE Y, DUYCKAERTS C, DELAERE P, PIETTE F, HAUW JJ. Alzheimer's lesions labelled by anti-ubiquitin antibodies: Comparison with other staining techniques. A study of 15 cases with graded intellectual status in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993, **19** : 364-371

HIMMLER A, DRECHSEL D, KIRSCHNER MW, MARTIN DWJR. Tau Consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. *Mol Cell Biol* 1989, **9** : 1381-1388

HOF PR, NIMCHINSKY EA, BUÉE-SCHERRER V, BUÉE L, NASRALLAH J, et coll. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex of Guam: Quantitative neuropathology, immunohistochemical analysis of neuronal vulnerability, and comparison with related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994, **88** : 397-404

HOFFMANN R, LEE VM, LEIGHT S, VARGA I, OTVOS LJR. Unique Alzheimer's disease paired helical filament specific epitopes involve double phosphorylation at specific sites. *Biochemistry* 1997, **36** : 8114-8124

HOFFNER G, DJIAN P. Transglutaminase and diseases of the central nervous system. *Front Biosci* 2005, **10** : 3078-3092

HOLZER M, GARTNER U, STOBE A, HARTIG W, GRUSCHKA H, et coll. inverse association of Pin1 and Tau accumulation in Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002, **104** : 471-481

IQBAL K, GRUNDKE-IQBAL I. pharmacological approaches of neurofibrillary degeneration. *Curr Alzheimer Res* 2005, **2** : 335-341

ISHIGURO K, TAKAMATSU M, TOMIZAWA K, OMORI A, TAKAHASHI M, et coll. Tau protein kinase I converts normal Tau protein into A68-like component of paired helical filaments. *J Biol Chem* 1992, **267** : 10897-10901

ISHIGURO K, SHIRATSUCHI A, SATO S, OMORI A, ARIOKA M, et coll. Glycogen synthase kinase 3 beta is identical to Tau protein kinase I generating several epitopes of paired helical filaments. *FEBS Lett* 1993, **325** : 167-172

ISHIGURO K, KOBAYASHI S, OMORI A, TAKAMATSU M, YONEKURA S, et coll. Identification of the 23 Kda subunit of Tau protein kinase II as a putative activator of Cdk5 in bovine brain. *FEBS Lett* 1994, **342** : 203-208

JICHA GA, BOWSER R, KAZAM IG, DAVIES P. Alz-50 and Mc-1, a new monoclonal antibody raised to paired helical filaments, recognize conformational epitopes on recombinant Tau. *J Neurosci Res* 1997a, **48** : 128-132

JICHA GA, LANE E, VINCENT I, OTVOS LJR, HOFFMANN R, DAVIES P. A conformation- and phosphorylation-dependent antibody recognizing the paired helical filaments of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1997b, **69** : 2087-2095

JICHA GA, WEAVER C, LANE E, VIANNA C, KRESS Y, et coll. Camp-dependent protein kinase phosphorylations on Tau in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1999, **19** : 7486-7494

JOHNSON GV, COX TM, LOCKHART JP, ZINNERMAN MD, MILLER ML, POWERS RE. Transglutaminase activity is increased in Alzheimer's disease brain. *Brain Res* 1997, **751** : 323-329

JOPE RS, JOHNSON GV. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci* 2004, **29** : 95-102

- KOBAYASHI S, ISHIGURO K, OMORI A, TAKAMATSU M, ARIOKA M, et coll. A Cdc2-related kinase PSSALRE/Cdk5 is homologous with the 30 Kda subunit of Tau protein kinase II, a proline-directed Protein kinase associated with microtubule. *FEBS Lett* 1993, **335** : 171-175
- KSIEZAK-REDING H, HE D, GORDON-KRAJCER W, KRESS Y, LEE S, DICKSON DW. Induction of Alzheimer-specific Tau epitope At100 in apoptotic human fetal astrocytes. *Cell Motil Cytoskeleton* 2000, **47** : 236-252
- KWON YT, TSAI LH. The role of the P35/Cdk5 kinase in cortical development. *Results Probl Cell Differ* 2000, **30** : 241-253
- LANDRIEU I, SMET C, WIERUSZESKI JM, SAMBO AV, WINTJENS R, et coll. Exploring the molecular function of Pin1 by nuclear magnetic resonance. *Curr Protein Pept Sci* 2006, **7** : 179-194
- LEDESMA MD, PEREZ M, COLACO C, AVILA J. Tau glycation is involved in aggregation of the protein but not in the formation of filaments. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1998, **44** : 1111-1116
- LEE MS, TSAI LH. Cdk5: One of the links between senile plaques and neurofibrillary tangles? *J Alzheimers Dis* 2003, **5** : 127-137
- LEE VM, BALIN BJ, OTVOS LJR, TROJANOWSKI JQ. A68: A major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science* 1991, **251** : 675-678
- LEE VM, GOEDERT M, TROJANOWSKI JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001, **24** : 1121-1159
- LEFEBVRE T, CAILLET-BOUDIN ML, BUÉE L, DELACOURTE A, MICHALSKI JC. O-Glcnac glycosylation and neurological disorders. *Adv Exp Med Biol* 2003, **535** : 189-202
- LEROY O, WANG J, MAURAGE CA, PARENT M, COOPER T, et coll. Brain-specific change in alternative splicing of tau exon 6 in myotonic dystrophy type 1. *Biochim Biophys Acta* 2006, **1762** : 460-467
- LEW J, WANG JH. Neuronal Cdc2-like kinase. *Trends Biochem Sci* 1995, **20** : 33-37
- LEWIS J, DICKSON DW, LIN WL, CHISHOLM L, CORRAL A, et coll. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant Tau and App. *Science* 2001, **293** : 1487-1491
- LIYOU YC, SUN A, RYO A, ZHOU XZ, YU ZX, et coll. Role of the prolyl isomerase Pin1 in protecting against age-dependent neurodegeneration. *Nature* 2003, **424** : 556-561
- LITERSKY JM, JOHNSON GV. Phosphorylation by camp-dependent protein kinase inhibits the degradation of Tau by calpain. *J Biol Chem* 1992, **267** : 1563-1568
- LIU Q, SMITH MA, AVILA J, DEBERNARDIS J, KANSAL M, et coll. Alzheimer-specific epitopes of Tau represent lipid peroxidation-induced conformations. *Free Radic Biol Med* 2005a, **38** : 746-754
- LIU F, GRUNDKE-IQBAL I, IQBAL K, GONG CX. Contributions of protein phosphatases Pp1, Pp2a, Pp2b and Pp5 to the regulation of Tau phosphorylation. *Eur J Neurosci* 2005b, **22** : 1942-1950

- LOVESTONE S, REYNOLDS CH. The phosphorylation of Tau: A critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 1997, **78** : 309-324
- LU KP. Pinning down cell signaling, cancer and Alzheimer's disease. *Trends Biochem Sci* 2004, **29** : 200-209
- LU KP, LIOU YC, VINCENT I. Proline-directed phosphorylation and isomerization in mitotic regulation and in Alzheimer's disease. *Bioessays* 2003, **25** : 174-181
- MAILLIOT C, BUSSIERE T, CAILLET-BOUDIN ML, DELACOURTE A, BUÉE L. Alzheimer-specific epitope of At100 in transfected cell lines with Tau: toward an efficient cell model of tau abnormal phosphorylation. *Neurosci Lett* 1998a, **255** : 13-16
- MAILLIOT C, SERGEANT N, BUSSIERE T, CAILLET-BOUDIN ML, DELACOURTE A, BUÉE L. Phosphorylation of specific sets of Tau isoforms reflects different neurofibrillary degeneration processes. *FEBS Lett* 1998b, **433** : 201-204
- MAURAGE CA, UDD B, RUCHOUX MM, VERMERSCH P, KALIMO H, et coll. Similar brain Tau pathology in Dm2/Promm and Dm1/Steinert disease. *Neurology* 2005, **65** : 1636-1638
- MORI H, KONDO J, IHARA Y. Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 1987, **235** : 1641-1644
- MULOT SF, HUGHES K, WOODGETT JR, ANDERTON BH, HANGER DP. Phf-Tau from Alzheimer's brain comprises four species on SDS-Page which can be mimicked by in vitro phosphorylation of human brain Tau by glycogen synthase kinase-3 beta. *FEBS Lett* 1994, **349** : 359-364
- MUNCH G, THOME J, FOLEY P, SCHINZEL R, RIEDERER P. Advanced glycation end-products in ageing and Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 1997, **23** : 134-143
- NACHARAJU P, KO L, YEN SH. Characterization of in vitro glycation sites of Tau. *J Neurochem* 1997, **69** : 1709-1719
- PAUDEL HK. Phosphorylation by neuronal Cdc2-like protein kinase promotes dimerization of Tau protein in vitro. *J Biol Chem* 1997, **272** : 28328-28334
- PEREZ M, VALPUESTA JM, MEDINA M, MONTEJO DE GARCINI E, AVILA J. Polymerization of Tau into filaments in the presence of heparin: The minimal sequence required for Tau-Tau interaction. *J Neurochem* 1996, **67** : 1183-1190
- PEREZ M, CUADROS R, SMITH MA, PERRY G, AVILA J. Phosphorylated, but not native, Tau protein assembles following reaction with the lipid peroxidation product, 4-hydroxy-2-nonenal. *FEBS Lett* 2000, **486** : 270-274
- PETRUCELLI L, DAWSON TM. Mechanism of neurodegenerative disease: Role of the ubiquitin proteasome system. *Ann Med* 2004, **36** : 315-320
- PETRUCELLI L, DICKSON D, KEHOE K, TAYLOR J, SNYDER H, et coll. Chip and Hsp70 regulate Tau ubiquitination, degradation and aggregation. *Hum Mol Genet* 2004, **13** : 703-714
- PITTMAN AM, FUNG HC, DE SILVA R. Untangling the Tau gene association with neurodegenerative disorders. *Hum Mol Genet* 2006, **15** : R188-195

PLANEL E, YASUTAKE K, FUJITA SC, ISHIGURO K. Inhibition of protein phosphatase 2a overrides Tau protein kinase i/glycogen synthase kinase 3 beta and cyclin-dependent kinase 5 inhibition and results in Tau hyperphosphorylation in the hippocampus of starved mouse. *J Biol Chem* 2001, **276** : 34298-34306

PLANEL E, MIYASAKA T, LAUNEY T, CHUI DH, TANEMURA K, et coll. Alterations in glucose metabolism induce hypothermia leading to tau hyperphosphorylation through differential inhibition of kinase and phosphatase activities: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2004, **24** : 2401-2411

RADEMAKERS R, MELQUIST S, CRUTS M, THEUNS J, DEL-FAVERO J, et coll. High-density Snp haplotyping suggests altered regulation of Tau gene expression in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 2005, **14** : 3281-3292

RAMAKRISHNAN P, DICKSON DW, DAVIES P. Pin1 colocalization with phosphorylated Tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Neurobiol Dis* 2003, **14** : 251-264

RISSMAN RA, POON WW, BLURTON-JONES M, ODDO S, TORP R, et coll. Caspase-cleavage of Tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J Clin Invest* 2004, **114** : 121-130

ROBERSON ED, SCEARCE-LEVIE K, PALOP JJ, YAN F, CHENG IH, et coll. Reducing endogenous Tau ameliorates amyloid β -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007, **316**. DOI: 10.1126/science.1141736

ROHN TT, RISSMAN RA, DAVIS MC, KIM YE, COTMAN CW, HEAD E. Caspase-9 activation and caspase cleavage of Tau in the Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Dis* 2002, **11** : 341-354

SCHWEERS O, MANDELKOW EM, BIERNAT J, MANDELKOW E. Oxidation of Cysteine-322 in the repeat domain of microtubule-associated protein Tau controls the in vitro assembly of paired helical filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 8463-8467

SERGEANT N, DAVID JP, GOEDERT M, JAKES R, VERMERSCH P, et coll. Two-dimensional characterization of paired helical filament-Tau from Alzheimer's disease: Demonstration of an additional 74-kDa component and age-related biochemical modifications. *J Neurochem* 1997a, **69** : 834-844

SERGEANT N, DAVID JP, LEFRANC D, VERMERSCH P, WATTEZ A, DELACOURTE A. Different distribution of phosphorylated Tau protein isoforms in Alzheimer's and Pick's diseases. *FEBS Lett* 1997b, **412** : 578-582

SERGEANT N, WATTEZ A, DELACOURTE A. Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem* 1999, **72** : 1243-1249

SERGEANT N, SABLONNIERE B, SCHRAEN-MASCHKE S, GHESTEM A, MAURAGE CA, et coll. Dysregulation of human brain microtubule-associated Tau Mrna maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2001, **10** : 2143-2155

SERGEANT N, DELACOURTE A, BUÉE L. Tau Protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005, **1739** : 179-97

- SHAW-SMITH C, PITTMAN AM, WILLATT L, MARTIN H, RICKMAN L, et coll. Microdeletion encompassing mapt at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability. *Nat Genet* 2006, **38** : 1032-1037
- SHEA TB, PRABHAKAR S, EKINCI FJ. Beta-Amyloid and ionophore A23187 evoke Tau hyperphosphorylation by distinct intracellular pathways: Differential involvement of the calpain/protein kinase C system. *J Neurosci Res* 1997, **49** : 759-768
- SIBILLE N, SILLEN A, LEROY A, WIERUSZESKI JM, MULLOY B, et coll. Structural impact of heparin binding to full-length Tau as studied by NMR spectroscopy. *Biochemistry* 2006, **45** : 12560-12572
- SINGER SM, ZAINELLI GM, NORLUND MA, LEE JM, MUMA NA. Transglutaminase bonds in neurofibrillary tangles and paired helical filament Tau early in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2002, **40** : 17-30
- STUKENBERG PT, KIRSCHNER MW. Pin1 acts catalytically to promote a conformational change in Cdc25. *Mol Cell* 2001, **7** : 1071-1083
- SZE CI, SU M, PUGAZHENTHI S, JAMBAL P, HSU LJ, et coll. Down-regulation of Ww domain-containing oxidoreductase induces Tau phosphorylation in vitro. A Potential Role in Alzheimer's Disease. *J Biol Chem* 2004, **279** : 30498-30506
- TAKAHASHI M, TOMIZAWA K, ISHIGURO K, SATO K, OMORI A, et coll. A novel brain-specific 25 Kda protein (P25) is phosphorylated by a Ser/Thr-Pro kinase (Tpk Ii) from Tau protein kinase fractions. *FEBS Lett* 1991, **289** : 37-43
- TANG D, LEE KY, QI Z, MATSUURA I, WANG JH. Neuronal Cdc2-Like kinase: From cell cycle to neuronal function. *Biochem Cell Biol* 1996, **74** : 419-429
- TROJANOWSKI JQ, LEE VM. Phosphorylation of paired helical filament Tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: Focusing on phosphatases. *Faseb J* 1995, **9** : 1570-1576
- TSAI LH, LEE MS, CRUZ J. Cdk5, a therapeutic target for Alzheimer's disease? *Biochim Biophys Acta* 2004, **1697** : 137-142
- TUCHOLSKI J, KURET J, JOHNSON GV. Tau is modified by tissue transglutaminase in situ: Possible functional and metabolic effects of polyamination. *J Neurochem* 1999, **73** : 1871-1880
- VAN SWIETEN JC, ROSSO SM, VAN HERPEN E, KAMPHORST W, RAVID R, HEUTINK P. Phenotypic variation in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **17** : 261-264
- VERMERSCH P, SERGEANT N, RUCHOUX MM, HOFMANN-RADVANYI H, WATTEZ A, et coll. Specific Tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1996, **47** : 711-717
- VINCENT I, JICHA G, ROSADO M, DICKSON DW. Aberrant expression of mitotic Cdc2/Cyclin B1 kinase in degenerating neurons of Alzheimer's disease brain. *J Neurosci* 1997, **17** : 3588-3598
- VINCENT I, ZHENG JH, DICKSON DW, KRESS Y, DAVIES P. Mitotic phosphoepitopes precede paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998, **19** : 287-296

VOGELSBERG-RAGAGLIA V, SCHUCK T, TROJANOWSKI JQ, LEE VM. Pp2a Mrna expression is quantitatively decreased in Alzheimer's disease hippocampus. *Exp Neurol* 2001, **168** : 402-412

WISCHIK CM, NOVAK M, THOGERSEN HC, EDWARDS PC, RUNSWICK MJ, et coll. Isolation of a fragment of Tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 4506-4510

YAN SD, YAN SF, CHEN X, FU J, CHEN M, et coll. Non-enzymatically glycosylated Tau in Alzheimer's disease induces neuronal oxidant stress resulting in cytokine gene expression and release of amyloid beta-peptide. *Nat Med* 1995, **1** : 693-699

YANG LS, KSIEZAK-REDING H. Calpain-induced proteolysis of normal human Tau and Tau associated with paired helical filaments. *Eur J Biochem* 1995, **233** : 9-17

YANG LS, GORDON-KRAJECER W, KSIEZAK-REDING H. Tau released from paired helical filaments with formic acid or guanidine is susceptible to calpain-mediated proteolysis. *J Neurochem* 1997, **69** : 1548-1558

ZEMAITAITIS MO, LEE JM, TRONCOSO JC, MUMA NA. Transglutaminase-induced cross-linking of Tau Proteins in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000, **59** : 983-989

ZHENG-FISCHHOFFER Q, BIERNAT J, MANDELKOW EM, ILLENBERGER S, GODEMANN R, MANDELKOW E. Sequential phosphorylation of Tau by glycogen synthase kinase-3beta and protein kinase A at Thr212 and Ser214 generates the Alzheimer-specific epitope of antibody At100 and requires a paired-helical-filament-like conformation. *Eur J Biochem* 1998, **252** : 542-552

ZHOU XZ, KOPS O, WERNER A, LU PJ, SHEN M, et coll. Pin1-dependent prolyl isomerization regulates dephosphorylation of Cdc25c and Tau proteins. *Mol Cell* 2000, **6** : 873-883

4

Génétique

Caractériser les facteurs susceptibles de favoriser le développement d'une pathologie complexe telle que la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur. Ces facteurs sont de plusieurs ordres : génétiques, épigénétiques et environnementaux. De leurs interactions dépendra ainsi une prédisposition à développer l'affection.

Un certain nombre de facteurs environnementaux ont pu être caractérisés et sont développés dans un autre chapitre.

L'importance de modifications épigénétiques n'a pas été encore réellement évaluée, même si des outils puissants se mettent actuellement en place, par exemple pour analyser de façon systématique le niveau de méthylation de l'ADN en fonction d'un tissu pathologique ou sain. Il s'agit pour la maladie d'Alzheimer d'un axe de recherche en friche.

Quant aux facteurs génétiques, il a rapidement été supposé qu'une prédisposition génétique existait pour la maladie d'Alzheimer, ne serait-ce qu'en raison de l'existence de formes familiales monogéniques. Cependant, au-delà de ces formes rares, l'importance de cette composante génétique a porté à controverse. Néanmoins, un consensus semble s'être dégagé, indiquant un rôle important de déterminants génétiques. Des efforts considérables ont donc été déployés au cours des vingt dernières années pour caractériser ceux-ci.

Formes à transmission autosomique dominante

Dès 1934, il était connu que certaines formes de la maladie d'Alzheimer présentaient une cause purement génétique, soit dans ce cas, un mode de transmission autosomique dominant (Lowenberg et Waggoner, 1934). Cependant, il a fallu attendre les approches méthodologiques systématiques des années 1980 pour que la caractérisation des gènes impliqués soit réalisée. Il est estimé aujourd'hui que ces formes représenteraient moins de 1 % des cas de maladie d'Alzheimer (Campion et coll., 1999), les gènes porteurs des mutations pathogènes commençant à être bien documentés. Il est toutefois important de noter que ces formes monogéniques ne concernent que des formes précoces ou très précoces de la maladie d'Alzheimer. Or, il ne peut

être exclu, que certaines formes familiales monogéniques, mais à début tardif, n'aient pas été détectées en raison d'une censure potentielle liée soit au décès de certains membres des familles, prématurément ou à un stade infra-clinique, soit à une faible taille des fratries. En tenant compte de cette hypothèse, il est alors probable que le nombre de formes familiales monogéniques soit sous-estimé.

Gène précurseur du peptide amyloïde

La découverte du composant principal des dépôts amyloïdes, le peptide A β , a naturellement placé ce dernier au centre du processus pathologique. De fait, la recherche de la protéine et donc du gène dont est issu ce peptide, s'est avérée essentielle. C'est après purification et séquençage du peptide A β (Glennner et Wong, 1984) que celui-ci a pu être cloné et dénommé gène précurseur du peptide amyloïde (APP) (Tanzi et coll., 1987).

Parallèlement, le fait que les individus atteints de trisomie 21 (syndrome de Down), présentaient des similitudes neuropathologiques importantes avec les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, a conduit à la recherche de gènes défectueux sur le chromosome 21. Dès 1987, une première étude rapportait une liaison génétique de la région D21q11.2-q22 avec la pathologie (St George-Hyslop et coll., 1987). En 1991, une région de 21 cM³ avait pu être clairement associée à la maladie. Or, cette région contenant le gène de l'APP, celui-ci a été préférentiellement séquencé, permettant de mettre en évidence la première mutation impliquée dans une forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer (Goate et coll., 1991).

À ce jour, 23 mutations sur le gène de l'APP ont été décrites dont 19 associées sans ambiguïté à une maladie d'Alzheimer ou à des démences liées à des hémorragies cérébrales⁴. Ces mutations se trouvent toutes au niveau ou à proximité des sites de coupures des sécrétases conditionnant le métabolisme de l'APP et donc la production des peptides amyloïdes (A β). Par ailleurs, outre ces mutations ponctuelles, une duplication du gène de l'APP a aussi été décrite comme responsable de certaines formes autosomiques dominantes (Rovelet-Lecrux et coll., 2006). Cette observation implique qu'une sur-expression importante du gène de l'APP serait en soi un facteur suffisant pour développer une maladie d'Alzheimer. Une recherche active pour caractériser des mutations ou polymorphismes dans le promoteur du gène de l'APP est d'ailleurs actuellement développée (Theuns et coll., 2006).

3. Centimorgans

4. <http://www.alzforum.org/res/com/mut/app>

Gène de la préséniline 1

Dès 1988, une étude portant sur des formes familiales précoces et tardives de la maladie d'Alzheimer ne montrait pas de liaison génétique avec le chromosome 21, suggérant l'existence d'autres loci impliqués dans la pathologie (Schellenberg et coll., 1988). Cette hétérogénéité génétique au sein des formes familiales fut clairement mise en évidence par l'étude de 48 familles, permettant d'établir qu'un nombre restreint de familles était en fait lié au chromosome 21 (St George-Hyslop et coll., 1990).

En 1992, une étude rapportait que l'utilisation de marqueurs sur le chromosome 14 donnait une liaison génétique très significative avec certaines familles atteintes de formes précoces de la maladie d'Alzheimer, plus particulièrement au locus 14q24.3 (Schellenberg et coll., 1992). Par la suite, le locus susceptible de contenir le gène défectueux fut restreint entre les marqueurs D14S43 et D14S53, soit 8,3 cM (Schellenberg et coll., 1993). C'est en 1995, qu'a été décrit pour la première fois l'existence de mutations pathogènes sur un gène jusqu'alors inconnu, et dénommé préséniline 1 (*PS1*) (Sherrington et coll., 1995).

Il est très rapidement apparu que les mutations sur le gène *PS1* expliquait la majorité des formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer ; à ce jour, 155 mutations ont été décrites⁵. Un large consensus bibliographique s'est développé décrivant *PS1* comme participant au complexe γ -sécrétase, les mutations induisant une augmentation relative de la production de peptides $A\beta$ x-42 toxiques par rapport aux peptides $A\beta$ x-40 (Murayama et coll., 1999).

Gène de la préséniline 2

Parallèlement à la découverte du gène *PS1*, une étude de liaison génétique sur 7 familles atteintes de formes monogéniques familiales de la maladie d'Alzheimer d'origine germanique et habitant la région de la Volga, excluait l'implication des chromosomes 21 et 14. Une liaison significative était obtenue sur le chromosome 1 avec le marqueur D1S479, démontrant ainsi l'existence d'un locus impliqué dans la pathologie, en 1q31-42 (Levy-Lahad et coll., 1995a). La mise en évidence d'une très forte homologie de séquence entre un ADNc⁶ issu de ce locus et le gène *PS1* a alors conduit à la découverte d'un troisième gène pathogène, appelé préséniline 2 (*PS2*) (Levy-Lahad et coll., 1995b). À ce jour, 9 mutations sur ce gène ont été décrites⁷.

5. <http://www.alzforum.org/res/com/mut/ps1>

6. ADN complémentaire

7. <http://www.alzforum.org/res/com/mut/ps2>

De façon similaire à ce qui a été observé pour *PS1*, certaines des mutations de *PS2* ont été associées à une augmentation relative de la production de peptides $A\beta_{x-42}$. Cependant, pour 4 d'entre elles, aucune modification de la production des peptides $A\beta_{x-40}$ ou $A\beta_{x-42}$ n'a été observée *in vitro*. Puisque la ségrégation de celles-ci avec la maladie d'Alzheimer n'a pas été clairement démontrée, il a été suggéré que ces mutations ne sont finalement pas pathogènes (Walker et coll., 2005).

Trois gènes et une hypothèse physiopathologique

Le lien de causalité entre mutations, fonctions des gènes mutés et développement de la maladie a permis l'émergence d'une hypothèse physiopathologique qui a orienté notre compréhension de la maladie d'Alzheimer de façon radicale : l'hypothèse de la cascade amyloïde. Le fait que les mutations pathogènes soient systématiquement associées à une modification du métabolisme de l'APP et plus particulièrement à une surproduction relative des peptides $A\beta_{x-42}$ à partir de la protéine précurseur, a placé ce métabolisme au centre du processus pathologique. Ce serait alors une surproduction relative de ces peptides neurotoxiques qui conduirait à la dégénérescence neurofibrillaire puis à la mort neuronale (Hardy, 1997).

Cependant, cette hypothèse n'est pas encore clairement démontrée et d'autres mécanismes physiopathologiques – potentiellement non exclusifs les uns des autres – sont toujours étudiés que ce soit par exemple, une altération du trafic cellulaire (Naruse et coll., 1998 ; Nishimura et coll., 1999) ou bien encore une altération de l'homéostasie calcique neuronale (Schneider et coll., 2001 ; Giacomello et coll., 2005).

À ce niveau, la découverte de nouvelles mutations impliquées dans les formes familiales monogéniques pourrait être très utile pour mieux décrypter le (ou les) mécanisme(s) physiopathologique(s) mis en jeu. En effet, notre connaissance des formes monogéniques n'est pas encore complète et il a ainsi été estimé que sur 65 familles françaises à début précoce, la mutation causale n'est pas encore connue pour environ 10 % d'entre elles (tableau 4.1) (Raux et coll., 2005). Il est tout à fait possible que des mutations pathogènes non identifiées dans les gènes *PS1*, *PS2* et *APP*, puissent être impliquées dans ces familles. Cependant, une étude néerlandaise a caractérisé une liaison significative avec des marqueurs définissant une région de 9,3 cM sur le chromosome 7 en q36 dans au moins une famille présentant une forme précoce de maladie d'Alzheimer (Rademakers et coll., 2005). Ce résultat, outre le fait qu'il souligne l'hétérogénéité de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer, devrait permettre de caractériser un nouveau gène clé du processus pathologique.

Tableau 4.1 : Répartition des mutations responsables de formes monogéniques familiales de la maladie d'Alzheimer sur 65 familles françaises (d'après Raux et coll., 2005)

Gènes	Pourcentage
<i>PS1</i>	66 %
<i>PS2</i>	-
<i>APP</i>	Mutations ponctuelles 15 % Duplications 8 %
Inconnus	11 %

Formes sans transmission mendélienne classique

Avec l'âge et le sexe, l'existence d'antécédents familiaux est le facteur de risque le plus constamment retrouvé pour la maladie d'Alzheimer. Ainsi, au-delà des formes familiales monogéniques, il peut exister une agrégation familiale évidente (environ 5-8 % des cas). L'existence d'antécédents familiaux pour ces formes est alors associée à une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer (Breteler et coll., 1992 ; Fratiglioni et coll., 2000). Enfin, pour la très grande majorité des cas de maladie d'Alzheimer (>90 %), formes essentiellement à début tardif, aucune agrégation familiale n'est documentée ; ces formes sont alors définies comme « sporadiques ».

Au-delà de biais potentiels de censure, ce simple constat peut donc suggérer que la composante génétique de la maladie d'Alzheimer est finalement restreinte. Les premières études réalisées dans des populations de jumeaux, bien que suggérant parfois une faible augmentation de la fréquence de la maladie d'Alzheimer chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes, semblaient d'ailleurs conforter ce constat (Hunter et coll., 1972 ; Nee et coll., 1987 ; Rocca et coll., 1988 ; Breitner et coll., 1995). Cependant, un certain nombre de biais méthodologiques ont été rapidement mis en évidence, remettant en cause la validité de ces observations (Breitner et Murphy, 1992 ; Bergem, 1994). Finalement, l'étude de populations de jumeaux sur de larges échantillons, dans le cadre des registres des pays du nord de l'Europe, a permis de clairement mettre en évidence un impact majeur de la génétique sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer (Raiha et coll., 1996 ; Gatz et coll., 1997). Récemment, une autre étude regroupant 11 884 paires de jumeaux dont 392 présentaient au moins un individu développant une maladie d'Alzheimer, a permis d'établir que cette composante génétique expliquerait à elle seule de 60 à 80 % des facteurs causaux de la maladie d'Alzheimer (Gatz et coll., 2006). Une des limites évidentes des études de paires de jumeaux est l'impossibilité de déterminer si les deux jumeaux d'une même paire dizygote n'auraient pas finalement pu

développer une maladie d'Alzheimer. Ainsi, la part de la composante génétique pourrait être sur-évaluée faute d'un suivi suffisamment long. Cependant, il est intéressant de noter que les âges d'apparition de la maladie sont nettement plus homogènes entre deux jumeaux de paire monozygote ($3,1 \pm 3,6$ ans) qu'entre deux jumeaux de paire dizygote ($8,1 \pm 7,0$ ans), suggérant bien l'existence d'un facteur génétique commun aux paires de jumeaux monozygotes (Gatz et coll., 2006).

Or, cette composante génétique élevée semble à l'origine d'une contradiction apparente. En effet, il est généralement admis que plus une composante génétique est forte, plus les pathologies qui y sont associées, sont précoces. Ceci n'est évidemment pas le cas de la maladie d'Alzheimer dont la prévalence augmente drastiquement avec l'âge, celle-ci étant ainsi très élevée au-delà de 80 ans. En fait, est-il possible que la composante génétique de la maladie d'Alzheimer puisse être, en partie, la conséquence de l'accumulation de variations génétiques au cours de l'évolution au sein de gènes n'induisant pas de pression de sélection (que ce soit en termes de mortalité et/ou de fécondité) ? Ces variations génétiques se révéleraient alors délétères (ou d'ailleurs parfois protectrices) au cours du vieillissement cérébral, au-delà d'une espérance de vie élevée, espérance de vie que les pays occidentaux n'ont finalement atteint que depuis une cinquantaine d'années.

L'observation d'une prédisposition génétique forte et d'une prévalence très élevée soulève dans ce contexte évolutif, un certain nombre de questions quant à l'accumulation de ces variations génétiques délétères au sein du génome. En effet, concernant leurs fréquences et leurs impacts, deux situations, non exclusives l'une de l'autre, peuvent être envisagées : soit quelques variations génétiques à fréquence élevée et présentant un impact majeur, soit de très nombreuses variations présentant une fréquence et un impact plus ou moins faibles.

Concernant la fonction des gènes portant ces variations délétères, et selon le nombre de gènes finalement impliqués, les voies biologiques conditionnant le développement de la pathologie pourront donc être plus ou moins nombreuses.

Au-delà de ces interrogations, il existe néanmoins un réel consensus quant à l'importance de la composante génétique sur le risque de développer une maladie d'Alzheimer. Ainsi, dans la très grande majorité des cas, la maladie d'Alzheimer est une pathologie multifactorielle complexe, résultant de l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques. De plus, la composante génétique de ces formes est elle-même considérée comme complexe et hétérogène : complexe car il n'existe pas de modèle unique ou simple expliquant le mode de transmission de la maladie et hétérogène car de nombreuses mutations ou polymorphismes de gènes interagiraient entre eux ou avec des facteurs non génétiques.

En résumé, la caractérisation de ces déterminants génétiques est rapidement devenue un enjeu majeur de la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

Cependant, après une première découverte importante et malgré un domaine de recherche particulièrement actif, les résultats obtenus sont mitigés.

Gène de l'apolipoprotéine E

En 1987, un locus du chromosome 19 était décrit pour la première fois comme impliqué dans la maladie d'Alzheimer. En effet, une association génétique d'un allèle du gène de l'apolipoprotéine CII (APOCII) avait été observée avec des formes familiales tardives de la maladie (Schellenberg et coll., 1987). Par la suite, l'existence d'un locus sur le chromosome 19 impliqué dans la pathologie, était confirmée par la mise en évidence d'une liaison génétique en 19q13.2-13.3, ce locus contenant le gène de l'APOCII. Cependant, cette liaison génétique ne devenait significative que lorsque seuls les individus atteints de formes familiales tardives étaient pris en compte (Pericak-Vance et coll., 1991).

Parallèlement à ces études génétiques, l'apolipoprotéine E (APOE) était mise en évidence dans les plaques séniles (Namba et coll., 1991). De plus, il était montré que l'APOE présentait une forte affinité pour le peptide A β et était susceptible de se comporter comme une protéine chaperon pour ce peptide (Strittmatter et coll., 1993a).

Or, le gène de l'APOE étant localisé sur le chromosome 19 en q13.2-13.3 et plus exactement dans le même regroupement de gène que l'APOCII, le recoupement de ces données a conduit à choisir l'APOE comme gène candidat. Le gène de l'APOE, localisé sur le chromosome 19, présente 3 allèles majeurs dans la population générale appelés $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$. L'allèle $\epsilon 3$ est caractérisé par une arginine au codon 112 et une cystéine au codon 158, tandis que l'allèle $\epsilon 4$ diffère par une arginine au codon 158 et l'allèle $\epsilon 2$ par une cystéine au codon 112. Les isoformes correspondantes sont respectivement dénommées APOE2, APOE3 et APOE4. Même s'il semble que l'allèle $\epsilon 4$ soit l'allèle ancestral, c'est l'allèle $\epsilon 3$ qui est le plus fréquent dans les populations caucasiennes (de l'ordre de 80 %). Les allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 4$ sont plus rares à hauteur respectivement de 8 % et 12 %.

C'est en 1993 qu'a été décrit pour la première fois, l'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la maladie d'Alzheimer. Cette première étude montrait que la fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ était augmentée jusqu'à 40 % dans une population atteinte de formes familiales tardives de la pathologie (Strittmatter et coll., 1993b ; Brousseau et coll., 1994). Cette association a été confirmée par de très nombreuses études et étendue aux formes sporadiques tardives ainsi qu'à certaines formes précoces de la maladie. Il existe une relation dose-effet entre le nombre de copie d'allèles $\epsilon 4$ présent chez un individu et le risque de développer l'affection (tableau 4.II) (Farrer et coll., 1997). De plus, l'âge d'apparition de la maladie diminue en fonction du nombre d'allèles $\epsilon 4$. Les individus homozygotes $\epsilon 4/\epsilon 4$ débutent la maladie plus précocement que les

individus ne possédant pas d'allèle $\epsilon 4$, les individus hétérozygotes présentant un âge de début de maladie intermédiaire (Corder et coll., 1995). Finalement, peu d'études ont rapporté une association négative. Enfin, à l'inverse de l'effet délétère de l'allèle $\epsilon 4$, l'allèle $\epsilon 2$ qui est moins fréquent a été décrit comme associé à un effet protecteur (Farrer et coll., 1997).

Tableau 4.II : Impact des différents génotypes du gène de l'APOE sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer (D'après Farrer et coll., 1997)

APOE	Études cliniques et autopsiques OR [IC 95 %]	Études de populations OR [IC 95 %]
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0,6 [0,2-2,0]	0,9 [0,3-2,8]
$\epsilon 2/\epsilon 3$	0,6 [0,5-0,8]	0,6 [0,5-0,9]
$\epsilon 3/\epsilon 3$	1 (référence)	1 (référence)
$\epsilon 2/\epsilon 4$	2,6 [1,6-4,0]	1,2 [0,8-2,0]
$\epsilon 3/\epsilon 4$	3,2 [2,8-3,8]	2,7 [2,2-3,2]
$\epsilon 3/\epsilon 4$	14,9 [10,8-20,6]	12,5 [8,8-17,7]

APOE et évolution de la maladie

En raison de l'impact majeur de l'allèle $\epsilon 4$ sur le risque de maladie d'Alzheimer, l'association de l'APOE avec l'évolution et l'espérance de vie des patients a été évaluée. L'allèle $\epsilon 2$ a initialement été associé à une mortalité plus importante chez des patients atteints de formes précoces par rapport aux patients génotypés $\epsilon 3/\epsilon 3$ (van Duijn et coll., 1995). En revanche, les individus porteurs d'un allèle $\epsilon 4$ présenteraient une diminution de la mortalité (Basun et coll., 1995 ; van Duijn et coll., 1995 ; Stern et coll., 1997). En réalité, plusieurs travaux ont suggéré que la durée de la maladie était plus longue chez les malades porteurs d'un allèle $\epsilon 4$ (Basun et coll., 1995 ; Frisoni et coll., 1995 ; Olichney et coll., 1997 ; Stern et coll., 1997). Ces différentes observations ont d'ailleurs conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse que l'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la pathologie pouvait n'être due qu'à cette durée plus longue de la maladie, provoquant alors une augmentation artificielle de la fréquence de cet allèle dans les études de type cas-témoins. Cependant, les études longitudinales publiées par la suite ont clairement établi que l'allèle $\epsilon 4$ est bien un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer, mais semblerait être un faible déterminant de la survie des individus (Slooter et coll., 1999 ; Khachaturian et coll., 2004).

Principaux facteurs modulant l'impact du gène de l'APOE

Certains facteurs modulent de façon importante le risque associé à l'allèle $\epsilon 4$. L'un des plus avérés est sans aucun doute l'âge. L'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la maladie d'Alzheimer diminuerait ainsi dès 70 ans (Bickeboller

et coll., 1997 ; Farrer et coll., 1997). L'allèle $\epsilon 4$ n'aurait d'ailleurs plus aucun impact sur le risque de développer la pathologie si les individus survivent à des âges très avancés (Sobel et coll., 1995 ; Meyer et coll., 1998). En réalité, il a été proposé que le génotype de l'APOE puisse prédire « quand » mais pas « si » quelqu'un est prédisposé à développer la maladie d'Alzheimer. L'allèle $\epsilon 4$ contrôlerait l'âge d'apparition de la maladie en fonction d'autres facteurs génétiques prédisposant réellement à la pathologie et induisant une vulnérabilité ou une invulnérabilité (Meyer et coll., 1998). Il est en effet intéressant de noter que la notion de protection vis-à-vis de la pathologie pour les populations très âgées a été mise en exergue du fait que certaines familles semblent être protégées de la maladie (Silverman et coll., 1999). De même, il a été estimé qu'une proportion incompressible de la population, estimée aux alentours de 20 %, ne pouvait développer l'affection (Khachaturian et coll., 2004).

Le sexe est lui aussi un déterminant important du risque associé à l'allèle $\epsilon 4$. En effet, en assumant un modèle de transmission autosomique dominante pour cet allèle, Rao et coll. (1996) ont suggéré que les formes familiales tardives associées à cet allèle sont complètement pénétrantes chez les femmes tandis que seuls 62 à 65 % des hommes développeraient la pathologie. Cette différence entre hommes et femmes a été confirmée au niveau des formes sporadiques (Farrer et coll., 1997). Il a même été proposé que les femmes porteuses d'un allèle $\epsilon 4$ et ayant eu une période de reproduction plus longue, ont un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer (Geerlings et coll., 2001). Ces différentes observations semblent exclure, ou en tout cas restreindre, la pertinence de différents biais qui avait été proposée pour expliquer cette différence d'association entre hommes et femmes : les femmes ont une espérance de vie presque supérieure de 10 ans aux hommes ; les hommes présentent une mortalité due à des pathologies vasculaires beaucoup plus élevée que les femmes aux alentours de 50 ans. Or, l'allèle $\epsilon 4$ est un facteur de risque pour ces pathologies.

Enfin, l'impact des génotypes de l'APOE sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer paraît hétérogène en fonction des groupes ethniques (Farrer et coll., 1997). Ainsi, cet impact est le plus élevé chez les japonais et plus faible au niveau d'autres ethnies (tableau 4.III). Il existe même certains sous-groupes ethniques pour lesquels l'allèle $\epsilon 4$ n'est pas un facteur de risque : c'est le cas de certaines populations arabes ou africaines du Niger (Farrer et coll., 2003a et b ; Gureje et coll., 2006). Cette dernière observation soulève d'ailleurs un paradoxe puisque l'allèle $\epsilon 4$ est un facteur de risque dans les populations afro-américaines. De telles variations pourraient être expliquées par la présence de facteurs environnementaux différents ou d'un patrimoine génétique variable entre ces populations, favorisant ou au contraire masquant l'effet de l'allèle $\epsilon 4$. Cependant, de tels facteurs sont très mal documentés.

Tableau 4.III : Impact des différents génotypes du gène de l'APOE en fonction de l'origine ethnique sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer (d'après Farrer et coll., 1997)

APOE	Populations afro-américaines OR [IC 95 %]	Populations hispaniques OR [IC 95 %]	Populations japonaises OR [IC 95 %]
ε2/ε2	2,4 [0,3-22,7]	2,6 [0,2-33,3]	1,1 [0,1-17,2]
ε2/ε3	0,6 [0,4-1,7]	0,6 [0,3-1,3]	0,9 [0,4-2,5]
ε3/ε3	1 (référence)	1 (référence)	1 (référence)
ε2/ε4	1,8 [0,4-8,1]	3,2 [0,9-11,6]	2,4 [0,4-15,4]
ε3/ε4	1,1 [0,7-1,8]	2,2 [1,3-3,4]	5,6 [3,9-8,0]
ε4/ε4	5,7 [2,3-14,1]	2,2 [0,7-6,7]	33,1 [13,6-80,5]

Mécanismes physiopathologiques impliquant l'APOE

Autant l'impact en population du gène de l'APOE commence à être bien décrit, autant la façon dont la protéine APOE et les isoformes APOE2, APOE3 et APOE4 vont modifier le processus pathologique est, de façon surprenante, encore mal définie.

Le fait que la présence d'un allèle ε4 est corrélée à une augmentation de la quantité de dépôts amyloïdes dans le tissu cérébral de patients atteints de maladie d'Alzheimer (Rebeck et coll., 1994) et dans le cerveau de sujets non atteints (Berr et coll., 2001) a conduit à penser que l'APOE est un déterminant essentiel de la formation des dépôts amyloïdes et peut être a posteriori intégré au sein de l'hypothèse de la cascade amyloïde. En réalité, il ne fait guère de doute que l'APOE puisse influencer de façon directe ou indirecte la formation des dépôts amyloïdes. Les arguments les plus forts ont été obtenus par l'utilisation de souris transgéniques à la fois humanisées pour le gène de l'APP porteur d'une mutation au codon 717 (mutation responsable de formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer) et pour lesquelles le nombre de copies de l'APOE humaine variait de 0 à 2. La quantité de dépôts amyloïdes diminue alors avec un nombre croissant de copies du gène de l'APOE humaine chez les souris âgées de 9 mois puis la relation s'inverse à 15 mois (Holtzman et coll., 1999 et 2000). Ces observations pourraient indiquer que l'APOE humaine interviendrait dans un premier temps dans la dégradation du peptide amyloïde (Koistinaho et coll., 2004). Des données sur l'expression de l'APOE dans le tissu cérébral humain semblent conforter cette hypothèse. Dans le tissu cérébral de patients souffrant de maladie d'Alzheimer, la quantité d'ARNm issu du gène de l'APOE est inversement corrélée à la quantité de dépôts amyloïdes (Lambert et coll., 2005). De plus, des polymorphismes associés à une diminution de l'expression de ce gène (*in vitro* et *in vivo*) sont associés à une augmentation de la quantité de dépôts amyloïdes et à une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer (Artiga et coll., 1998 ; Lambert et coll., 2000, 2001, 2002 et 2005).

À l'opposé, de nombreux travaux tendent à démontrer que l'APOE, et particulièrement l'APOE4, pourrait faciliter l'amyloïdogénèse (Manelli et coll., 2004).

Enfin, toujours dans le cadre de l'hypothèse de la cascade amyloïde, mais au-delà de son rôle potentiel direct dans la formation des dépôts amyloïdes, l'APOE pourrait jouer un rôle essentiel aussi bien au niveau du métabolisme de l'APP via son rôle majeur dans le transport du cholestérol (Koudinov et coll., 1998), qu'au niveau de la prise en charge de la toxicité du peptide amyloïde (Holtzman, 2001).

Finalement, parallèlement à l'hypothèse de la cascade amyloïde se sont développées d'autres hypothèses quant à l'implication de l'APOE dans le processus physiopathologique. Il a ainsi été proposé que l'APOE, et particulièrement l'APOE4, pouvait favoriser ou provoquer une altération de la croissance et de l'arborisation neuritique (Nathan et coll., 1994), augmenter le stress oxydant (Miyata et coll., 1996), favoriser l'hyperphosphorylation des protéines Tau (Strittmatter et coll., 1994), exercer une toxicité propre via un produit de son métabolisme (Crutcher et coll., 1994) ou encore provoquer une altération des fonctions mitochondriales (Gibson et coll., 2000).

En résumé, même si l'allèle $\epsilon 4$ de l'APOE a été décrit comme un facteur de risque majeur de la maladie d'Alzheimer depuis 1993, de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été proposées pour comprendre cette association, sans permettre de définir un véritable consensus. Ce constat pointe du doigt la difficulté d'établir un lien de causalité entre variation génétique et processus biologique et pondère la logique prédisant que la caractérisation de déterminants génétiques est « la solution » pour comprendre le processus physiopathologique d'une maladie et proposer des cibles thérapeutiques pertinentes.

Autres déterminants génétiques et limites méthodologiques

Il est actuellement estimé que l'APOE serait impliquée dans moins de 20 % des formes de maladie d'Alzheimer sans transmission mendélienne classique (Bertram et Tanzi, 2005). Il a ainsi été proposé qu'au moins quatre gènes présentant un effet d'amplitude similaire à celui de l'APOE devraient exister (Daw et coll., 2000) ainsi qu'une vingtaine de gènes présentant un effet mineur.

Cependant, malgré de nombreux efforts, nos connaissances sur le déterminisme génétique de ces formes restent toujours très incomplètes. À ce jour, aucun consensus n'a pu être obtenu quant à l'implication d'autres gènes sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les difficultés rencontrées pour la caractérisation de nouveaux gènes de susceptibilité sont en fait liées, en partie, à des problèmes méthodologiques. Ces approches s'organisent

essentiellement autour de deux axes : l'étude de liaison génétique dans les formes familiales de la pathologie et les études d'association de type cas-témoins, basées sur une approche dite gène candidat.

Liaisons génétiques

Les études de liaisons génétiques sont très bien adaptées à la recherche de mutations pathogènes, responsables de formes familiales présentant un mode de ségrégation monogénique. Cependant, ces analyses apparaissent moins efficaces lorsqu'il existe un nombre élevé de facteurs génétiques impliqués, dont les impacts varient d'une famille à une autre, par exemple en raison de facteurs environnementaux. Ces études de liaison se font par criblage génomique, cette technique consistant à étudier la ségrégation de marqueurs génétiques régulièrement espacés le long du génome au cours des générations. Ce criblage permet alors de définir des loci d'intérêt, susceptibles de contenir un ou plusieurs gène(s) candidat(s) pour la pathologie. Cependant, les études actuelles basées sur ce type d'approche et utilisant des populations souffrant de formes familiales tardives de la maladie d'Alzheimer, ont conduit à définir des régions chromosomiques d'intérêt s'étendant parfois sur plus de 60 cM. Ces régions étendues contiennent alors un nombre élevé de gènes et la recherche systématique de variations génétiques pathogènes est un travail de longue haleine. À ce jour, suite à une dizaine d'études de criblage génomique à partir de populations souvent non indépendantes les unes des autres (car incluant en partie ou totalement les mêmes individus), plus de 20 loci ont été détectés (Pericak-Vance et coll., 1997 ; Kehoe et coll., 1999 ; Pericak-Vance et coll., 2000 ; Curtis et coll., 2001 ; Li et coll., 2002 ; Myers et coll., 2002 ; Olson et coll., 2002 ; Blacker et coll., 2003 ; Farrer et coll., 2003a ; Scott et coll., 2003 ; Lee et coll., 2004 ; Gordon et coll., 2006 ; Sillen et coll., 2006). Un consensus s'est néanmoins dégagé pour 4 de ces régions chromosomiques en 9p21, 9q22, 10q21-25 et 12p11-12.

Études d'association

Les études d'association sont basées sur la comparaison de la fréquence de variations génétiques entre un échantillon de malades et un échantillon de témoins. Si cette distribution est significativement différente entre ces deux populations, le gène ou le locus contenant cette variation génétique sera associé au risque de développer la maladie d'Alzheimer.

L'utilisation des études d'association peut être très efficace pour mettre en évidence des effets restreints sur le risque de développer l'affection ou des interactions entre les facteurs étudiés (génétiques ou environnementaux). Cependant, cette approche présente de nombreux problèmes quant à la sélection des gènes étudiés, la qualité et la taille des populations utilisées et la fonctionnalité des polymorphismes associés.

Ainsi, bien que presque 200 gènes aient été proposés à ce jour comme déterminants génétiques de la maladie d'Alzheimer (soit plus de 800 publications depuis 1993), aucun d'entre eux n'a été pour l'instant retenu définitivement comme tel, faute de robustesse des associations observées au sein de populations indépendantes. En fait, la prolifération des études d'associations (par la mise en place de petites populations de moins de 100 cas et témoins) a conduit à de nombreux excès. Ceci a eu pour principales conséquences une stagnation des découvertes, une perte de visibilité de résultats potentiellement intéressants ainsi qu'une perte de crédibilité de l'approche génétique, en particulier des études d'associations.

Afin de remédier à ce problème et déterminer la pertinence des résultats obtenus, il a été développé une banque de données⁸, permettant l'annotation de toutes les publications portant sur une étude d'association pour la maladie d'Alzheimer. Dans la mesure des possibilités, une méta-analyse systématique sur les variants génétiques étudiés a été réalisée. Les constats sont alors les suivants :

- à part le cas de l'APOE et des polymorphismes de ce locus (polymorphismes du promoteur de l'APOE), très peu de gènes présentent une association significative avec la maladie d'Alzheimer lorsqu'une méta-analyse est réalisée. Il s'agit alors de déterminants génétiques mineurs ;
- à part quelques variants génétiques assidûment étudiés tels que l'insertion/délétion de l' $\alpha 2$ -macroglobuline (59 publications), la plupart des gènes étudiés ne l'ont été que par un ou deux laboratoires ;
- la plupart du temps, un nombre très restreint de variants génétiques est analysé par gène et souvent il ne s'agit pas des mêmes d'une étude à l'autre.

En résumé, au-delà des problèmes méthodologiques et de la mise en place de règles de bonnes pratiques par la plupart des éditeurs des grandes revues scientifiques pour les limiter, la recherche sur la génétique de la maladie d'Alzheimer est de fait très dispersée et manque de concertation. Or, les échelles de travail sont telles – plus de 20 000 gènes et au moins 6 millions de polymorphismes – que cette dispersion rend difficile la caractérisation et la validation de déterminants génétiques. Par ailleurs, la politique éditoriale de la plupart des journaux scientifiques tend à favoriser la publication de résultats positifs tout en censurant les résultats négatifs, ne facilitant donc pas l'exclusion définitive de gènes ambigus.

Analyses à haut débit

Afin de remédier à ces problèmes, au-delà du fait de mutualiser les données disponibles au niveau de bases de données internationales, l'étude de la génétique de la maladie d'Alzheimer, comme pour la plupart des maladies

8. <http://www.alzforum.org/res/com/gen/alzgene>

multifactorielles, s'orientent vers des analyses de génotypages à haut ou très haut débit. Il s'agit dans ce cas d'analyser en études cas-témoins des centaines, des milliers, voire des centaines de milliers de polymorphismes.

Par exemple, une première étude a porté sur 282 polymorphismes dans une région de 30,9 mégabases sur le chromosome 12 (12p) (Li et coll., 2004). Cette étude a permis de proposer le gène *GAPD* (*GlycerAldehyde-3-Phosphate Deshydrogenase*) comme un déterminant génétique mineur de la maladie d'Alzheimer, résultat à ce jour validé par une autre étude indépendante (Lin et coll., 2006). De même, deux études portant sur 1 412 et 1 206 polymorphismes, respectivement dans des populations caucasiennes et japonaises, ont été menées sur le chromosome 10 en q21-25 (Grupe et coll., 2006 ; Kuwano et coll., 2006). Si pour l'instant, aucune publication n'a porté sur la réplique des données observées dans la population japonaise, deux travaux n'ont pu valider les associations observées dans le cadre de la deuxième publication (Bertram et coll., 2006 ; Minster et coll., 2006).

À une tout autre échelle, la première étude pour la maladie d'Alzheimer portant sur l'analyse systématique du génome (GWA, *Genome Wide Association*) en étude cas-témoins vient d'être publiée à partir de deux biopuces de génotypes différentes regroupant 300 000 et 500 000 polymorphismes (Pearson et coll., 2006). Ce travail ne précise pas pour l'instant les polymorphismes d'intérêt mais s'attache à démontrer la validité d'une telle approche. Ainsi en prenant comme exemple le locus de l'APOE, les auteurs indiquent que ce type d'analyse devrait permettre de localiser les loci contenant les déterminants génétiques de la maladie d'Alzheimer. Cette assertion s'appuie entre autres sur la découverte d'un déterminant génétique majeur de la dégénérescence maculaire par ce type d'approche systématique (Klein et coll., 2005). Cependant, une série de publications récentes portant sur la maladie de Parkinson montre la difficulté à valider les résultats obtenus par ce type d'analyse GWA pour des associations faibles (Maraganore et coll., 2005 ; Elbaz et coll., 2006).

Des approches sont aussi actuellement développées à partir des analyses à haut débit en transcriptomique et protéomique, permettant l'établissement de convergences biologiques et la sélection de gènes candidats sur des bases biologiques, par exemple l'expression différentielle d'un gène localisé dans une région chromosomique d'intérêt. Ce type d'approche a déjà été mené avec succès pour des formes monogéniques de la maladie de Tangier (Lawn et coll., 1999). Une approche similaire a aussi été développée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer pour tenter de caractériser le gène localisé sur le chromosome 10. Même si le gène de la glutathione S-transférase omega-1 a été proposé alors comme gène candidat (Li et coll., 2003), les résultats obtenus n'ont pu être validés (Kolsch et coll., 2004 ; Nishimura et coll., 2004 ; Ozturk et coll., 2005).

Ainsi, même si ce type d'analyses semble prometteur et a l'avantage de proposer une sélection des gènes candidats sans a priori quant à leurs fonctions, ces approches ne sont pas non plus la panacée et doivent être considérées

avec précaution. En effet, la qualité des résultats obtenus est de toute manière dépendante de la qualité des échantillons et des populations étudiés. Par ailleurs, ces approches nécessitent des outils bio-informatiques et biostatistiques pertinents. En effet, en raison du nombre d'analyses à réaliser, les approches à haut-débit nécessitent de trouver un équilibre entre le risque d'observer des résultats significatifs lié au hasard et le risque de rejeter des hypothèses biologiquement valides sur des considérations purement statistiques. Malheureusement, à ce jour, aucune solution ne semble avoir été trouvée pour déterminer au mieux cette pondération.

Perspectives

De nouvelles méthodes d'analyses biostatistiques, bio-informatiques et à haut-débit devraient permettre dans un proche avenir des avancées majeures dans le domaine de la recherche de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer. Les enjeux sont en effet considérables à plusieurs niveaux.

Nouvelles voies physiopathologiques

La découverte des mutations responsables des formes monogéniques de la maladie d'Alzheimer a conduit à émettre l'hypothèse de la cascade amyloïde. Cette hypothèse avait été développée en fonction des données disponibles à cette époque sur le métabolisme de l'APP. Il apparaît maintenant évident que celle-ci n'est plus satisfaisante et devrait être amendée. La découverte de facteurs génétiques et donc de causalité de la maladie d'Alzheimer devrait permettre soit de modifier en conséquence cette hypothèse et/ou de proposer de nouvelles voies physiopathologiques complémentaires. Un tel raisonnement est évidemment à pondérer puisque par exemple, nous ne savons toujours pas comment intervient le principal facteur de risque, l'APOE, dans le processus pathologique. Cependant, au-delà d'une meilleure compréhension du processus de la maladie d'Alzheimer, la découverte de nouveaux déterminants génétiques ne pourra que permettre la désignation de nouvelles cibles thérapeutiques. Il est d'ailleurs important de noter que la plupart des stratégies thérapeutiques actuellement élaborées le sont à partir de l'hypothèse de la cascade amyloïde. Enfin, des approches sont proposées pour moduler, notamment, l'expression du gène de l'APOE (Lahiri, 2004).

Pharmacogénétique

Le fait que des molécules actives puissent être spécifiquement élaborées contre des facteurs génétiques de la pathologie suggère que leurs variants génétiques, fonctionnels et associés au risque de développer la maladie

d'Alzheimer, puissent aussi modifier l'efficacité de la molécule. La prescription de ces médicaments pourra donc dépendre d'une analyse génétique individuelle. Une telle possibilité a été supposée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer suite à l'observation que moins de 50 % des patients répondaient à des inhibiteurs des acétylcholinestérases (Schneider et coll., 1994). Il a alors été remarqué que l'efficacité de ces traitements dépendait du génotypage APOE (Poirier et coll., 1995 ; Richard et coll., 1997) et, de façon générale, les individus porteurs d'un allèle ε4 répondent moins bien à ce type de traitement (Crentsil, 2004).

Diagnostic/pronostic

Finalement, en raison de l'importance de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer, il est probable qu'une connaissance exhaustive des déterminants génétiques de la pathologie conduise à l'élaboration d'outils d'aide au diagnostic précoce. Il s'agirait alors d'établir une échelle de risque en fonction de la combinaison de déterminants génétiques. Suivant ce niveau de risque, un traitement préventif pourrait être prescrit. Il est important de souligner le caractère exhaustif d'un tel outil, puisqu'il a été rapidement établi que l'APOE seul ne peut être utilisé comme outil diagnostique (*American College of Medical Genetics*, 1995). Quant aux formes monogéniques de la maladie, un conseil génétique pourrait être envisagé bien que la connaissance de ces formes monogéniques ne soit pas encore complète.

Tests génétiques, éthique et diagnostic

Les performances techniques concernant la génétique et la recherche de biomarqueurs soulèvent la question éthique du diagnostic d'une maladie alors qu'aucun traitement efficace n'existe encore. Certaines recherches sociologiques se sont intéressées à ce problème. Par exemple en direction des chercheurs eux-mêmes : Hedgecoe (2006) essaie de comprendre pourquoi l'annonce de l'existence d'un lien entre la maladie d'Alzheimer et l'allèle ApoEε4 n'a pas abouti à pratiquer des tests de dépistage en clinique courante. En reconstituant l'histoire des effets de cette annonce sur la communauté des spécialistes de la maladie d'Alzheimer, l'auteur arrive à la conclusion que malgré l'accord sur la découverte elle-même, un consensus d'ordre éthique, au sein de la communauté des spécialistes, s'est opposé au développement de ces tests, et ce sans le secours d'un « comité d'éthique ». Lock (2006) présente le projet Reveal (*Risk Evaluation and Education for Alzheimer's disease*) dans lequel des sujets volontaires sont testés pour détecter la présence de l'allèle ApoEε4. Un des objectifs est d'évaluer les réactions des personnes lorsqu'elles sont informées qu'elles sont porteuses de cet allèle. Un des premiers résultats de cette étude en cours, lorsque les participants sont interviewés 12 mois après l'information qu'ils ont reçue sur l'évaluation

du risque qu'ils couraient, est que « les estimations du risque produites par l'étude Reveal supplantent rarement, voire jamais, le « savoir profane » que les participants amènent avec eux dans le projet » (Lock, 2006). Ainsi seulement un tiers des participants sont capables de se rappeler avec exactitude les estimations du risque données.

En conclusion, la composante génétique de la maladie d'Alzheimer est importante et une recherche ambitieuse et active est nécessaire dans ce domaine. Cependant, la détermination exhaustive de ces facteurs ne pourra se faire que conjointement à la mise en place de grandes études cas-témoins et la caractérisation du rôle des protéines codées par ces facteurs génétiques, sur le processus physiopathologique. Ainsi, seule une approche multidisciplinaire semble être adaptée pour gérer cette complexité.

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS/AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS WORKING GROUP ON APOE AND ALZHEIMER DISEASE. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA* 1995, **274** : 1627-1629

ARTIGA MJ, BULLIDO MJ, SASTRE I, RECUERO M, GARCIA MA, et coll. Allelic polymorphisms in the transcriptional regulatory region of apolipoprotein E gene. *FEBS Lett* 1998, **421** : 105-108

BASUN H, GRUT M, WINBLAD B, LANNFELT L. Apolipoprotein epsilon 4 allele and disease progression in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995, **183** : 32-34

BERGEM AL. Heredity in dementia of the Alzheimer type. *Clin Genet* 1994, **46** : 144-149

BERR C, LAMBERT JC, SAZDOVITCH V, AMOUYEL P, CHARTIER-HARLIN MC, et coll. Neuropathological epidemiology of cerebral aging: a study of two genetic polymorphisms. *Neurobiol Aging* 2001, **22** : 227-235

BERTRAM L, TANZI RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005, **15** : 1449-1457

BERTRAM L, HSIAO M, LANGE C, BLACKER D, TANZI RE. Single-nucleotide polymorphism rs498055 on chromosome 10q24 is not associated with Alzheimer disease in two independent family samples. *Am J Hum Genet* 2006, **79** : 180-183

BICKEBOLLER H, CAMPION D, BRICE A, AMOUYEL P, HANNEQUIN D, et coll. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 439-446

BLACKER D, BERTRAM L, SAUNDERS AJ, MOSCARILLO TJ, ALBERT MS, et coll. Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 23-32

- BREITNER JC, MURPHY EA. Twin studies of Alzheimer disease: II. Some predictions under a genetic model. *Am J Med Genet* 1992, **44** : 628-634
- BREITNER JC, WELSH KA, GAU BA, MCDONALD WM, STEFFENS DC, et coll. Alzheimer's disease in the National Academy of Sciences-National Research Council Registry of Aging Twin Veterans. III. Detection of cases, longitudinal results, and observations on twin concordance. *Arch Neurol* 1995, **52** : 763-771
- BRETELER MM, CLAUS JJ, VAN DUJIN CM, LAUNER LJ, HOFMAN A. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev* 1992, **14** : 59-82
- BROUSSEAU T, LEGRAIN S, BERR C, GOURLET V, VIDAL O, AMOUEYEL P. Confirmation of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, **44** : 2420-2421
- CAMPION D, DUMANCHIN C, HANNEQUIN D, DUBOIS B, BELLIARD S, et coll. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999, **65** : 664-670
- CORDER E, BASUN H, LANNFELT L, VIITANEN M, WINBLAD B. Apolipoprotein E-epsilon 4 gene dose. *Lancet* 1995, **346** : 967-968
- CRENTSIL V. The pharmacogenomics of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2004, **3** : 153-169
- CRUTCHER KA, CLAY MA, SCOTT SA, TIAN X, TOLAR M, et coll. Neurite degeneration elicited by apolipoprotein E peptides. *Exp Neurol* 1994, **130** : 120-126
- CURTIS D, NORTH BV, SHAM PC. A novel method of two-locus linkage analysis applied to a genome scan for late onset Alzheimer's disease. *Ann Hum Genet* 2001, **65** : 473-481
- DAW EW, PAYAMI H, NEMENS EJ, NOCHLIN D, BIRD TD, et coll. The number of trait loci in late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2000, **66** : 196-204
- ELBAZ A, NELSON LM, PAYAMI H, IOANNIDIS JP, FISKE BK, et coll. Lack of replication of thirteen single-nucleotide polymorphisms implicated in Parkinson's disease: a large-scale international study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 917-923
- FARRER LA, BOWIRRAT A, FRIEDLAND RP, WARASKA K, KORCZYN AD, et coll. Identification of multiple loci for Alzheimer disease in a consanguineous Israeli-Arab community. *Hum Mol Genet* 2003a, **12** : 415-422
- FARRER LA, FRIEDLAND RP, BOWIRRAT A, WARASKA K, KORCZYN A, et coll. Genetic and environmental epidemiology of Alzheimer's disease in arabs residing in Israel. *J Mol Neurosci* 2003b, **20** : 207-212
- FARRER LA, CUPPLES LA, HAINES JL, HYMAN B, KUKULL WA, et coll. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997, **278** : 1349-1356
- FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, BRETELER MM, COPELAND JR, et coll. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000, **54** : S10-S15

- FRISONI GB, GOVONI S, GEROLDI C, BIANCHETTI A, CALABRESI L, et coll. Gene dose of the epsilon 4 allele of apolipoprotein E and disease progression in sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995, **37** : 596-604
- GATZ M, PEDERSEN NL, BERG S, JOHANSSON B, JOHANSSON K, et coll. Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997, **52** : M117-M125
- GATZ M, REYNOLDS CA, FRATIGLIONI L, JOHANSSON B, MORTIMER JA, et coll. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006, **63** : 168-174
- GEERLINGS MI, RUITENBERG A, WITTEMAN JC, VAN SWIETEN JC, HOFMAN A, et coll. Reproductive period and risk of dementia in postmenopausal women. *JAMA* 2001, **285** : 1475-1481
- GIACOMELLO M, BARBIERO L, ZATTI G, SQUITTI R, BINETTI G, et coll. Reduction of Ca²⁺ stores and capacitative Ca²⁺ entry is associated with the familial Alzheimer's disease presenilin-2 T122R mutation and anticipates the onset of dementia. *Neurobiol Dis* 2005, **18** : 638-648
- GIBSON GE, HAROUTUNIAN V, ZHANG H, PARK LC, SHI Q, et coll. Mitochondrial damage in Alzheimer's disease varies with apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 2000, **48** : 297-303
- GLENNER GG, WONG CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984, **120** : 885-890
- GOATE A, CHARTIER-HARLIN MC, MULLAN M, BROWN J, CRAWFORD F, et coll. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991, **349** : 704-706
- GORDON D, HAYNES C, FINCH SJ, BROWN AM. Increase in linkage information by stratification of pedigree data into gold-standard and standard diagnoses: application to the NIMH Alzheimer Disease Genetics Initiative Dataset. *Hum Hered* 2006, **61** : 97-103
- GRUPE A, LI Y, ROWLAND C, NOWOTNY P, HINRICHS AL, et coll. A scan of chromosome 10 identifies a novel locus showing strong association with late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2006, **78** : 78-88
- GUREJE O, OGUNNIYI A, BAIYEWU O, PRICE B, UNVERZAGT FW, et coll. APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 2006, **59** : 182-185
- HARDY J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997, **20** : 154-159
- HEDGECOE A. La maladie d'Alzheimer, les spécialistes et les débats éthiques sur les tests génétiques. *Sciences Sociales et Santé* 2006, **24** : 57-82
- HOLTZMAN DM. Role of APOE/Abeta interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *J Mol Neurosci* 2001, **17** : 147-155

HOLTZMAN DM, BALES KR, WU S, BHAT P, PARSADANIAN M, et coll. Expression of human apolipoprotein E reduces amyloid-beta deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 1999, **103** : R15-R21

HOLTZMAN DM, BALES KR, TENKOVA T, FAGAN AM, PARSADANIAN M, et coll. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 2892-2897

HUNTER R, DAYAN AD, WILSON J. Alzheimer's disease in one monozygotic twin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972, **35** : 707-710

KEHOE P, WAVRANT-DE VF, CROOK R, WU WS, HOLMANS P, et coll. A full genome scan for late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1999, **8** : 237-245

KHACHATURIAN AS, CORCORAN CD, MAYER LS, ZANDI PP, BREITNER JC. Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004, **61** : 518-524

KLEIN RJ, ZEISS C, CHEW EY, TSAI JY, SACKLER RS, et coll. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005, **308** : 385-389

KOISTINAHO M, LIN S, WU X, ESTERMAN M, KOGER D, et coll. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides. *Nat Med* 2004, **10** : 719-726

KOLSCH H, LINNEBANK M, LUTJOHANN D, JESSEN F, WULLNER U, et coll. Polymorphisms in glutathione S-transferase omega-1 and AD, vascular dementia, and stroke. *Neurology* 2004, **63** : 2255-2260

KOUDINOV AR, BEREZOV TT, KOUDINOVA NV. Alzheimer's amyloid beta and lipid metabolism: a missing link? *FASEB J* 1998, **12** : 1097-1099

KUWANO R, MIYASHITA A, ARAI H, ASADA T, IMAGAWA M, et coll. Dynamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2006, **15** : 2170-2182

LAHIRI DK. Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene. *J Mol Neurosci* 2004, **23** : 225-233

LAMBERT JC, BROUSSEAU T, DEFOSSE V, EVANS A, ARVEILER D, et coll. Independent association of an APOE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations-the ECTIM study. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 57-61

LAMBERT JC, MANN D, GOUMIDI L, HARRIS J, AMOUYEL P, et coll. Effect of the APOE promoter polymorphisms on cerebral amyloid peptide deposition in Alzheimer's disease. *Lancet* 2001, **357** : 608-609

LAMBERT JC, ARARIA-GOUMIDI L, MYLLYKANGAS L, ELLIS C, WANG JC, et coll. Contribution of APOE promoter polymorphisms to Alzheimer's disease risk. *Neurology* 2002, **59** : 59-66

LAMBERT JC, MANN D, RICHARD F, TIAN J, SHI J, et coll. Is there a relation between APOE expression and brain amyloid load in Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, **76** : 928-933

- LAWN RM, WADE DP, GARVIN MR, WANG X, SCHWARTZ K, et coll. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest* 1999, **104** : R25-R31
- LEE JH, MAYEUX R, MAYO D, MO J, SANTANA V et coll. Fine mapping of 10q and 18q for familial Alzheimer's disease in Caribbean Hispanics. *Mol Psychiatry* 2004, **9** : 1042-1051
- LEVY-LAHAD E, WASCO W, POORKAJ P, ROMANO DM, OSHIMA J, et coll. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995a, **269** : 973-977
- LEVY-LAHAD E, WIJSMAN EM, NEMENS E, ANDERSON L, GODDARD KA, et coll. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 1995b, **269** : 917-918
- LI YJ, SCOTT WK, HEDGES DJ, ZHANG F, GASKELL PC et coll. Age at onset in two common neurodegenerative diseases is genetically controlled. *Am J Hum Genet* 2002, **70** : 985-993
- LI YJ, OLIVEIRA SA, XU P, MARTIN ER, STENGER JE, et coll. Glutathione S-transferase omega-1 modifies age-at-onset of Alzheimer disease and Parkinson disease. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 3259-3267
- LI Y, NOWOTNY P, HOLMANS P, SMEMO S, KAUWE JS, et coll. Association of late-onset Alzheimer's disease with genetic variation in multiple members of the GAPD gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 15688-15693
- LIN PI, MARTIN ER, BRONSON PG, BROWNING-LARGE C, SMALL GW, et coll. Exploring the association of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene and Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 64-68
- LOCK M. La "molécularisation" de l'esprit et la recherche sur la démence naissante. *Sciences sociales et Santé* 2006, **24** : 21-56
- LOWENBERG K, WAGGONER R. Familial organic psychosis (Alzheimer's type). *Arch Neurol Psychiatr* 1934, **31** : 737
- MANELLI AM, STINE WB, VAN ELDIK LJ, LADU MJ. ApoE and Abeta1-42 interactions: effects of isoform and conformation on structure and function. *J Mol Neurosci* 2004, **23** : 235-246
- MARAGANORE DM, DE ANDRADE M, LESNICK TG, STRAIN KJ, FARRER MJ, et coll. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 685-693
- MEYER MR, TSCHANZ JT, NORTON MC, WELSH-BOHMER KA, STEFFENS DC, et coll. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet* 1998, **19** : 321-322
- MINSTER RL, DEKOSKY ST, KAMBOH MI. Lack of association of two chromosome 10q24 SNPs with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006, **408** : 170-172
- MIYATA M, SMITH JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet* 1996, **14** : 55-61

MURAYAMA O, TOMITA T, NIHONMATSU N, MURAYAMA M, SUN X, et coll. Enhancement of amyloid beta 42 secretion by 28 different presenilin 1 mutations of familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1999, **265** : 61-63

MYERS A, WAVRANT DE-VRIEZE F, HOLMANS P, HAMSHERE M, CROOK R, et coll. Full genome screen for Alzheimer disease: stage II analysis. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 235-244

NAMBA Y, TOMONAGA M, KAWASAKI H, OTOMO E, IKEDA K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 1991, **541** : 163-166

NARUSE S, THINAKARAN G, LUO JJ, KUSIAK JW, TOMITA T, et coll. Effects of PS1 deficiency on membrane protein trafficking in neurons. *Neuron* 1998, **21** : 1213-1221

NATHAN BP, BELLOSTA S, SANAN DA, WEISGRABER KH, MAHLEY RW, et coll. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 1994, **264** : 850-852

NEE LE, ELDRIDGE R, SUNDERLAND T, THOMAS CB, KATZ D, et coll. Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology* 1987, **37** : 359-363

NISHIMURA M, YU G, LEVESQUE G, ZHANG DM, RUEL L, et coll. Presenilin mutations associated with Alzheimer disease cause defective intracellular trafficking of beta-catenin, a component of the presenilin protein complex. *Nat Med* 1999, **5** : 164-169

NISHIMURA M, SAKAMOTO T, KAJI R, KAWAKAMI H. Influence of polymorphisms in the genes for cytokines and glutathione S-transferase omega on sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004, **368** : 140-143

OLICHNEY JM, SABBAGH MN, HOFSTETTER CR, GALASKO D, GRUNDMAN M, et coll. The impact of apolipoprotein E4 on cause of death in Alzheimer's disease. *Neurology* 1997, **49** : 76-81

OLSON JM, GODDARD KA, DUDEK DM. A second locus for very-late-onset Alzheimer disease: a genome scan reveals linkage to 20p and epistasis between 20p and the amyloid precursor protein region. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 154-161

OZTURK A, DESAI PP, MINSTER RL, DEKOSKY ST, KAMBOH MI. Three SNPs in the GSTO1, GSTO2 and PRSS11 genes on chromosome 10 are not associated with age-at-onset of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005, **26** : 1161-1165

PEARSON J, HUENTEMAN M, HALPERIN R, TEMBE W, MELQUIST S, et coll. Identification of the genetic basis for complex disorders using pooling-based genome-wide SNP association studies. *Am J Hum Genet* 2006 (<http://www.journals.uchicago.edu/AJHG/journal/preprints/AJHG44119.preprint.pdf>)

PERICAK-VANCE MA, BEBOUT JL, GASKELL PCJ, YAMAOKA LH, HUNG WY, et coll. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 1034-1050

- PERICAK-VANCE MA, BASS MP, YAMAOKA LH, GASKELL PC, SCOTT WK, et coll. Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. *JAMA* 1997, **278** : 1237-1241
- PERICAK-VANCE MA, GRUBBER J, BAILEY LR, HEDGES D, WEST S, et coll. Identification of novel genes in late-onset Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2000, **35** : 1343-1352
- POIRIER J, DELISLE MC, QUIRION R, AUBERT I, FARLOW M, et coll. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 12260-12264
- RADEMAKERS R, CRUTS M, SLEEGERS K, DERMAUT B, THEUNS J, et coll. Linkage and association studies identify a novel locus for Alzheimer disease at 7q36 in a Dutch population-based sample. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 643-652
- RAIHA I, KAPRIO J, KOSKENVUO M, RAJALA T, SOURANDER L. Alzheimer's disease in Finnish twins. *Lancet* 1996, **347** : 573-578
- RAO VS, CUPPLES A, VAN DUJIN CM, KURZ A, GREEN RC, et coll. Evidence for major gene inheritance of Alzheimer disease in families of patients with and without apolipoprotein E epsilon 4. *Am J Hum Genet* 1996, **59** : 664-675
- RAUX G, GUYANT-MARECHAL L, MARTIN C, BOU J, PENET C, et coll. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. *J Med Genet* 2005, **42** : 793-795
- REBECK GW, PERLS TT, WEST HL, SODHI P, LIPSITZ LA, et coll. Reduced apolipoprotein epsilon 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals [published erratum appears in *Neurology* 1995, 45 : 598]. *Neurology* 1994, **44** : 1513-1516
- RICHARD F, HELBECQUE N, NEUMAN E, GUEZ D, LEVY R, et coll. APOE genotyping and response to drug treatment in Alzheimer's disease. *Lancet* 1997, **349** : 539
- ROCCA WA, AMADUCCI L. The familial aggregation of Alzheimer's disease: an epidemiological review. *Psychiatr Dev* 1988, **6** : 23-36
- ROVELET-LECRUX A, HANNEQUIN D, RAUX G, LE MEUR N, LAQUERRIERE A, et coll. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 2006, **38** : 24-26
- SHELLENBERG GD, DEEB SS, BOEHNKE M, BRYANT EM, MARTIN GM, et coll. Association of an apolipoprotein CII allele with familial dementia of the Alzheimer type. *J Neurogenet* 1987, **4** : 97-108
- SHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN EM, MOORE DK, BOEHNKE M, et coll. Absence of linkage of chromosome 21q21 markers to familial Alzheimer's disease. *Science* 1988, **241** : 1507-1510
- SHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN EM, ORR HT, ANDERSON L, et coll. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 1992, **258** : 668-671
- SHELLENBERG GD, PAYAMI H, WIJSMAN EM, ORR HT, GODDARD KA, et coll. Chromosome 14 and late-onset familial Alzheimer disease (FAD). *Am J Hum Genet* 1993, **53** : 619-628

SCHNEIDER I, REVERSE D, DEWACHTER I, RIS L, CALUWAERTS N, et coll. Mutant presenilins disturb neuronal calcium homeostasis in the brain of transgenic mice, decreasing the threshold for excitotoxicity and facilitating long-term potentiation. *J Biol Chem* 2001, **276** : 11539-11544

SCHNEIDER LS, TARIOT PN, GOLDSTEIN B. Therapy with l-deprenyl (selegiline) and relation to abuse liability. *Clin Pharmacol Ther* 1994, **56** : 750-756

SCOTT WK, HAUSER ER, SCHMECHEL DE, WELSH-BOHMER KA, SMALL GW, et coll. Ordered-subsets linkage analysis detects novel Alzheimer disease loci on chromosomes 2q34 and 15q22. *Am J Hum Genet* 2003, **73** : 1041-1051

SHERRINGTON R, ROGAEV EI, LIANG Y, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, et coll. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995, **375** : 754-760

SILLEN A, FORSELL C, LILIUS L, AXELMAN K, BJORK BF, et coll. Genome scan on Swedish Alzheimer's disease families. *Mol Psychiatry* 2006, **11** : 182-186

SILVERMAN JM, SMITH CJ, MARIN DB, BIRSTEIN S, MARE M, et coll. Identifying families with likely genetic protective factors against Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 1999, **64** : 832-838

SLOOTER AJ, HOUWING-DUISTERMAAT JJ, VAN HARSKAMP F, CRUTS M, VAN BROECKHOVEN C, et coll. Apolipoprotein E genotype and progression of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study [In Process Citation]. *J Neurol* 1999, **246** : 304-308

SOBEL E, LOUHIJA J, SULKAVA R, DAVANIPOUR Z, KONTULA K, et coll. Lack of association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset Alzheimer's disease among Finnish centenarians. *Neurology* 1995, **45** : 903-907

ST GEORGE-HYSLOP PH, TANZI RE, POLINSKY RJ, HAINES JL, NEE L, et coll. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987, **235** : 885-890

ST GEORGE-HYSLOP PH, HAINES JL, FARRER LA, POLINSKY R, VAN BROECKHOVEN C, et coll. Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogeneous disorder. FAD Collaborative Study Group. *Nature* 1990, **347** : 194-197

STERN Y, BRANDT J, ALBERT M, JACOBS DM, LIU X, et coll. The absence of an apolipoprotein epsilon4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997, **41** : 615-620

STRITTMATTER WJ, WEISGRABER KH, HUANG DY, DONG LM, SALVESEN GS, et coll. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993a, **90** : 8098-8102

STRITTMATTER WJ, SAUNDERS AM, SCHMECHEL D, PERICAK-VANCE M, ENGHILD J, et coll. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993b, **90** : 1977-1981

STRITTMATTER WJ, WEISGRABER KH, GOEDERT M, SAUNDERS AM, HUANG D, et coll. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994, **125** : 163-171

TANZI RE, GUSELLA JF, WATKINS PC, BRUNS GA, ST GEORGE-HYSLOP P, et coll. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987, **235** : 880-884

THEUNS J, BROUWERS N, ENGELBORGH S, SLEEGERS K, BOGAERTS V, et coll. Promoter mutations that increase amyloid precursor-protein expression are associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2006, **78** : 936-946

VAN DUJIN CM, DE KNIJFF P, WEHNERT A, DE VOECHT J, BRONZOVA JB, et coll. The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Ann Neurol* 1995, **37** : 605-610

WALKER ES, MARTINEZ M, BRUNKAN AL, GOATE A. Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in A β 42/40 ratios. *J Neurochem* 2005, **92** : 294-301

5

Perspectives pharmacologiques innovantes et biomarqueurs

Ce chapitre est consacré aux thérapeutiques innovantes, mais qu'est-ce qu'une thérapeutique innovante pour la maladie d'Alzheimer ? Une thérapeutique déjà utilisée qui fait appel à un concept récent et novateur ou une thérapeutique encore putative fondée sur des pistes avérées expérimentalement mais qui demandent encore à être étayées chez l'homme ? Les quelques thérapeutiques utilisées actuellement sont fondées sur des observations souvent anciennes (stratégie anti-acétylcholinestérasique) ou plus récentes (stratégie anti-glutamatergique) mais ne peuvent être réellement considérées comme des thérapeutiques innovantes. Elles seront donc rapidement passées en revue puisque traitées ailleurs. Les thérapeutiques potentiellement innovantes sont issues des avancées récentes et n'en sont souvent qu'à leurs balbutiements. Elles sont souvent focalisées autour du peptide amyloïde, que ce soit sa formation ou les conséquences cellulaires de sa surproduction. Ce chapitre est donc centré sur les différentes approches thérapeutiques (tableau 5.1) que l'on peut prospectivement proposer et qui sont pour certaines très prometteuses et pour d'autres, se heurtent à des problèmes conceptuels ou théoriques qui seront abordés ici.

Tableau 5.1 : Différentes approches thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer

Stratégies thérapeutiques
Inhibiteurs d'acétylcholinestérase
Approche anti-glutamatergique
Inhibiteurs de β - et γ -sécrétases
Activateurs de l' α -sécrétase
Activateurs des enzymes de dégradation du peptide A β
Agents réducteurs du cholestérol
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Substituts hormonaux
Anti-oxydants
Anti-agrégants

Stratégies thérapeutiques

Chélateurs de métaux

Thérapie génique

Immunothérapie

Inhibiteurs de kinases

Activateurs de phosphatases

Stratégies thérapeutiques « d'actualité »

Sont rassemblés ici les traitements actuels.

Inhibiteurs d'acétylcholinestérase

L'observation d'un déficit de la transmission cholinergique dans la maladie d'Alzheimer a conduit au développement des premiers agents approuvés pour traiter les symptômes de démence, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. En effet, l'hypothèse cholinergique propose un rôle central du déficit d'acétylcholine dans les symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux observés dans la maladie d'Alzheimer. Il apparaît que les noyaux cholinergiques sont altérés ainsi que les indices biochimiques de la fonction cholinergique et que cette altération est corrélée avec la sévérité de la démence (Bartus et coll., 1982 ; Lleo et Greenberg, 2006). Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, qui tendent à préserver les niveaux endogènes d'acétylcholine, sont donc les médicaments les plus fréquemment utilisés dans la maladie d'Alzheimer. Les plus connus sont la tacrine, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. La tacrine est maintenant évitée car elle présente une forte toxicité hépatique associée. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase sont proposés pour améliorer les déficits cognitifs des patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante à modérément sévère et stabiliser les fonctions comportementales de ces sujets. Même si le traitement par des inhibiteurs d'acétylcholinestérase semble retarder de 6 mois les déficits cognitifs (Takeda et coll., 2006), il apparaît clairement que ces inhibiteurs n'interrompent pas la cascade pathologique sous-tendant la dysfonction synaptique responsable de ces déficits.

Il existe un travail intéressant qui pourrait être considéré comme innovant, directement lié à l'approche décrite ci-dessus. En effet, Fu et ses collaborateurs (2005) ont inhibé, par une approche d'ARN anti-sens, l'expression du gène codant pour l'acétylcholinestérase. Ces auteurs ont montré que cette approche améliorait les performances cognitives chez l'animal transgénique. Ces résultats sont intéressants, mais sont pour l'instant restreints aux modèles animaux.

Antagonistes glutamatergiques

Une autre approche pour traiter la maladie d'Alzheimer est le blocage de la transmission glutamatergique. Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central. On pense que dans la maladie d'Alzheimer, celui-ci serait impliqué dans l'activation excessive des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), avec pour conséquence une entrée et une accumulation intracellulaire de Ca^{2+} engendrant la mort neuronale. Cette observation suggérait que des antagonistes des récepteurs NMDA, c'est-à-dire des molécules capables de bloquer l'effet du glutamate, pourraient être neuroprotecteurs. Ce postulat a conduit au développement et à l'utilisation en clinique de la mémantine. Cette molécule semble effectivement réduire la détérioration cognitive et ceci, particulièrement quand elle est utilisée en combinaison avec un inhibiteur d'acétylcholinestérase, le donépézil (Tariot et coll., 2004).

Stratégies thérapeutiques innovantes et perspectives

Les avancées de la recherche sur les mécanismes biologiques impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer permettent d'entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Modulation directe de la production du peptide amyloïde et de sa dégradation

Compte tenu de l'impact délétère de l'accumulation de peptide β -amyloïde pathogène, il semble primordial d'envisager des stratégies visant à réduire la surproduction de ce peptide ou à stimuler son catabolisme.

Inhibiteurs de la β -sécrétase

La β -sécrétase est le nom générique pour l'activité protéolytique qui clive le précurseur du peptide β -amyloïde (β APP) et libère l'extrémité N-terminale du peptide $A\beta$. Cette enzyme hydrolyse aussi, et apparemment de façon préférentielle, la liaison peptidique localisée entre les résidus 10 et 11 du peptide $A\beta$. Cette enzyme (appelée BACE1, ASP2 ou mémapsine 2) a été clonée assez récemment (Hussain et coll., 1999 ; Sinha et coll., 1999 ; Vassar et coll., 1999 ; Yan et coll., 1999 ; Lin et coll., 2000). Un des problèmes posés par une stratégie visant une enzyme est que celle-ci est généralement peu spécifique et l'on peut donc s'interroger sur la nature des autres substrats et leur fonction. En d'autres termes, on ne peut négliger les effets secondaires potentiels qui résulteraient de l'inhibition de l'activité BACE1 si celle-ci est impliquée dans le catabolisme de protéines dont la fonction physiologique est vitale pour la cellule et donc pour l'organisme. Des études d'inactivation génique de BACE1 ont en ce sens été extrêmement encourageantes puisque

les animaux dépourvus de BACE1 sont viables, fertiles et ne présentent pas d'altérations phénotypiques majeures (Cai et coll., 2001 ; Luo et coll., 2001 ; Roberds et coll., 2001), bien que de récentes études indiquent que BACE1 hydrolyse d'autres substrats que la β APP (Kitazume et coll., 2005 ; Willem et coll., 2006). La mauvaise nouvelle est que la cristallisation de BACE1 associée à son substrat a révélé que le site de liaison du substrat à son enzyme était très étendu. Cela pourrait s'avérer être un obstacle majeur, rendant très difficile la conception d'inhibiteurs non peptidiques, biodisponibles et métaboliquement stables. Ainsi, si quelques études font état de progrès vers le développement d'inhibiteurs de β -sécrétase, il n'y a pas actuellement de molécules ayant atteint le stade de l'essai clinique.

Blocage de la β -sécrétase : vers une autre approche ?

Deux autres approches ciblant directement ou indirectement la β -sécrétase ont été proposées. La première consiste à réduire les taux de BACE1 par une approche ARN anti-sens. La délivrance par lentivirus de siRNA⁹ dirigés contre BACE1 réduit à la fois la production de peptide A β et les déficits cognitifs chez la souris transgénique (Singer et coll., 2005). Cette approche *in vivo* souligne le potentiel thérapeutique d'une telle approche. Une autre étude intéressante a consisté à bloquer l'accessibilité de BACE1 pour la β APP en développant des anticorps dirigés contre le site β de coupure de la protéine β APP (Arbel et coll., 2005). Cette approche a été validée par le fait que les auteurs ont montré que les anticorps s'associaient effectivement avec la β APP et que ceci se traduisait par une diminution de la production intracellulaire et extracellulaire de peptide A β . L'intérêt de cette approche encore expérimentale est de s'affranchir du fait que BACE1 puisse couper d'autres substrats, de garder fonctionnelle l'enzyme pour ses fonctions ne concernant pas la β APP, et de ne pas nécessiter la conception difficile et problématique d'inhibiteurs spécifiques de cette enzyme.

Inhibiteurs de la γ -sécrétase

L'activité γ -sécrétase est un terme générique qui englobe deux types d'activités enzymatiques, l'une dépendante (Herreman et coll., 2000 ; Zhang et coll., 2000) et l'autre indépendante des présénilines (PS) (Armogida et coll., 2001 ; Wilson et coll., 2003 ; Lai et coll., 2006). La γ -sécrétase dépendante des PS est en réalité un complexe multiprotéique de haut poids moléculaire comprenant au moins quatre protéines distinctes dont la biologie est extrêmement complexe (De Strooper, 2003) et dont on pense que le core enzymatique correspond aux PS elles-mêmes. La γ -sécrétase libérant l'extrémité C-terminale du peptide A β est une cible théorique primordiale si l'on veut bloquer la surproduction de ce peptide. Toutefois, la stratégie visant à bloquer ce complexe enzymatique s'est rapidement avérée problématique. En effet, l'inactiva-

tion génique des PS est létale *in utero* (De Strooper et coll., 1998). Ceci est dû à la spécificité large de ce complexe pour toute une série de substrats dont certains nécessitent une coupure par la γ -sécrétase pour exprimer une fonction vitale pour l'organisme. Ainsi, on pense que l'invalidation des PS est létale parce qu'elle abolit la coupure de Notch (De Strooper et coll., 1999), une protéine transmembranaire dont le fragment intracellulaire (NICD ou *Notch IntraCellular Domain*) libéré par la γ -sécrétase migre vers le noyau où il régule la transcription de gènes impliqués dans le contrôle de l'embryogénèse (Kopan et Goate, 2000). On connaît maintenant plus de trente substrats du complexe γ -sécrétase dépendant des PS. Les problèmes putatifs de toxicité d'inhibiteurs de la γ -sécrétase n'ont toutefois pas découragé tous les acteurs industriels et très récemment, Siemers et ses collaborateurs (2006) ont décrit un inhibiteur (LY450139) et étudié sa toxicité. Les auteurs ne rapportent pas de toxicité marquée mais il faut souligner que l'essai clinique était de très court terme. Enfin, aucune différence significative des taux de A β dans le liquide céphalo-rachidien n'a été rapportée (Siemers et coll., 2006).

Modulateurs de la γ -sécrétase

De nombreux médiateurs de l'inflammation (protéines du complément activées, cytokines, chémokines...) sont présents dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer et un rôle des processus inflammatoires chroniques dans la pathologie a été avancé (Pratico et Trojanovski, 2000). Il est actuellement difficile de distinguer entre un effet causal de l'inflammation, qui activerait les réponses immunitaires dans la maladie d'Alzheimer, et une simple conséquence de l'apparition des plaques et de la présence exacerbée du peptide A β et/ou des dégénérescences neurofibrillaires. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAIDs ou *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) réduisent généralement les réponses inflammatoires en inhibant la cyclooxygénase (COX). De manière intéressante, dans des cellules transfectées, mais aussi chez l'animal transgénique « Alzheimerisé », certains NSAIDs (ibuprofène, indométhacine, sulindac) peuvent, de manière indépendante de COX et sans affecter la voie Notch, réduire la production de A β 42 (Weggen et coll., 2001). Ceci s'accompagne de l'augmentation d'un autre produit du catabolisme de la β APP, le A β 38 sans affecter la production de A β 40. L'analyse plus exhaustive de l'effet des NSAIDs a compliqué les choses puisque, selon le type cellulaire examiné, des inhibiteurs de COX2 et certains bloqueurs de COX1 augmentent la production de A β 42 sans affecter A β 40 (Gasparini et coll., 2004). Aucun de ces inhibiteurs n'affecte le *processing* de Notch ni ne module les produits C-terminaux dérivés de l'attaque de la β APP par la γ -sécrétase, indiquant que cette enzyme n'était pas directement la cible des NSAIDs. Les NSAIDs dont l'effet sur le peptide A β est indépendant de COX interagiraient avec le complexe γ -sécrétase et moduleraient sa spécificité de coupure, à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont été réalisés ces dernières années pour examiner le potentiel d'anti-inflammatoires variés comme thérapeutique

dans la maladie d'Alzheimer. Ils n'ont pas donné lieu à des conclusions consensuelles. Une méta-analyse impliquant onze études prospectives et non prospectives a montré que la prise de NSAIDs était associée à un risque minoré de développer une maladie d'Alzheimer (Szekely et coll., 2004). En revanche, une étude à court terme a établi que le nimesulide n'avait pas d'effet bénéfique sur les déficits cognitifs (Aisen et coll., 2002). De même, des essais réalisés avec le naproxen (Aisen et coll., 2003) et le rofecoxib (inhibiteur sélectif de COX2) (Reines et coll., 2004) n'ont pas pu établir d'effet bénéfique vis-à-vis des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Les résultats concernant les NSAIDs et, plus généralement les anti-inflammatoires, sont donc encore extrêmement discutés.

Activateurs de l' α -sécrétase

L' α -sécrétase est une protéase impliquée dans la maturation physiologique de la β APP. Son action au milieu de la séquence A β de la β APP conduit théoriquement à diminuer la production du peptide A β . C'est donc une enzyme qui doit être activée pour être bénéfique. La possibilité d'augmenter l'activité α -sécrétase cellulaire a été documentée quand différents groupes ont montré que la coupure α -sécrétase de la β APP était constitutive mais aussi régulée, notamment par la voie de la protéine kinase C (PKC) (pour revue voir : Checler, 1995). Il a été établi que des activateurs de la PKC non seulement augmentaient la coupure α -sécrétase, mais que cela se répercutait par des taux diminués de peptide A β *in vivo* (Savage et coll., 1998). Il faut signaler que les phorbol esters utilisés pour stimuler l' α -sécrétase dans cette étude présentent la particularité d'induire une transformation néoplasique. Le challenge est donc de développer des agents stimulant l' α -sécrétase sans induire de tumeurs. Quelques résultats prometteurs ont été obtenus en ce sens (tableau 5.II). Ainsi, la bryostatine réduit l'accumulation de peptide A β dans le cerveau de souris transgéniques sans effets secondaires immédiats (Etcheberrigaray et coll., 2004).

Tableau 5.II : État d'avancement actuel concernant différentes stratégies thérapeutiques

Stade	Stratégie thérapeutique	Mécanisme ciblé
Abandonné	Immunothérapie active : AN-1792	Vaccin anti-A β intact
Préclinique	Inhibition/blocage de la β - et γ -sécrétase	Réduction de la production de A β
	Activation de l' α -sécrétase : Bryostatine 1	Activation de la protéine kinase C
	Inhibiteur de kinases	Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase I	Inhibition/blocage de la γ -sécrétase	Réduction de la production de A β
Phases I, II et III	Immunothérapie passive	Anticorps monoclonal contre A β
Phases I et II	Immunothérapie active	Vaccin anti-fragments A β couplés à un haptène

Stade	Stratégie thérapeutique	Mécanisme ciblé
	Inhibiteur de kinases	Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase II	Chélation des métaux lourds : Dérivé Clioquinol	Chélation du cuivre et du zinc pour réduire l'agrégation de A β
Phase III	Anti-polymérisation : Tramiprosate (Alzhemed™)	Mimétique de glycosaminoglycane Réduction de A β
	Modulateurs de γ -sécrétase anti-inflammatoire non stéroïdien	Réduction de la production de A β 42
	Œstrogènes, anti-inflammatoire non stéroïdien, antioxydants, statines	Neuroprotection

Activateurs des enzymes de dégradation du peptide amyloïde

Les enzymes de dégradation du peptide amyloïde sont aussi des enzymes dont l'activation peut potentiellement conduire à diminuer les niveaux de peptides A β . Les enzymes majeures participant au catabolisme du peptide A β sont la néprilysine (NEP), l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) et l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) (pour revue voir : Carson et Turner, 2002). La surexpression de ces enzymes conduit à une réduction de peptide A β alors que leur inactivation potentialise généralement son expression. Diverses options peuvent être envisagées concernant l'activation pharmacologique de ces enzymes. Tout d'abord, la conceptualisation d'activateurs peptidiques ou non peptidiques qui peuvent potentialiser de manière allostérique ou non les enzymes ciblées. Un bon activateur devrait présenter plusieurs propriétés essentielles et notamment être :

- métaboliquement stable et biodisponible ;
- être sélectif de l'enzyme visée ;
- ne pas interférer avec des fonctions importantes liées à la dégradation de substrats autres que le peptide amyloïde.

À ce jour, peu de molécules présentant ces propriétés ont été développées. Song et ses collaborateurs (2003) ont montré que divers peptides pouvaient induire des changements conformationnels qui potentialisaient la capacité de l'IDE à hydrolyser le peptide A β , *in vitro*, sans affecter sa capacité à cliver l'insuline. Il faut souligner ici que ces activateurs d'origine peptidique sont donc a priori instables, mais cette étude montre le bien-fondé et la faisabilité d'une stratégie visant à potentialiser les enzymes de dégradation du peptide A β . Une autre approche dérive de l'observation que la transcription de certaines enzymes peut être modulée *in vivo*. Ainsi, Pardossi-Piquard et ses collaborateurs ont pu établir que les AICD (β APP *IntraCellular Domain*), ces fragments dérivés de la coupure γ - et ϵ -sécrétase de la β APP, pouvaient potentialiser la transcription des ARN messagers de la NEP (Pardossi-Piquard et coll., 2005 et 2006). La possibilité d'influer sur la transcription des enzymes de dégradation du peptide A β est nouvelle et potentiellement intéressante, même si elle

se heurte encore à des problèmes théoriques concernant le spectre large des AICD (qui contrôlent notamment le facteur de transcription p53 ; Alves da Costa et coll., 2006) et le fait que la NEP a un spectre pharmacologique large et de nombreux substrats dont les opiacés endogènes (Checler, 1993).

Modulation indirecte de la production du peptide amyloïde

En dehors des enzymes impliquées dans la production et le catabolisme du peptide A β , des approches indirectes peuvent également présenter un intérêt dans les perspectives thérapeutiques.

Agents dépléteurs du cholestérol

L'apolipoprotéine E4 (ApoE4) est un facteur de risque majeur de développement de formes sporadiques tardives de maladie d'Alzheimer (Strittmatter et Roses, 1995 ; Wolozin, 2004). Cette isoforme de l'ApoE est souvent associée à une augmentation des taux sériques de cholestérol et semble impliquée dans la formation de fibrilles amyloïdes (Jarvik et coll., 1995 ; Bales et coll., 1997). Les mécanismes par lesquels le cholestérol augmente les niveaux de peptides A β sont encore mal compris mais plusieurs études indiquent qu'il régulerait négativement l'activité α -sécrétase (Bodowitz et Klein, 1996 ; Racchi et coll., 1997) et, à l'inverse, potentialiserait l'activité des β - et γ -sécrétases (Kalvodova et coll., 2005 ; Sidera et coll., 2005). Ainsi, les inhibiteurs de la synthèse de cholestérol réduisent la voie β -sécrétase *in vitro*. De même, les statines, ces composés qui réduisent le cholestérol dans la membrane, apparemment réduisent aussi la charge en peptide A β *in vivo* (Refolo et coll., 2000). L'intérêt de l'utilisation des statines en thérapeutique a été initialement suggéré par une étude épidémiologique rétrospective montrant que l'utilisation chronique de statines était associée à un risque significativement réduit de développer une démence (Wolozin et coll., 2000). En revanche, le rôle potentiel bénéfique des statines a été récemment remis en question dans une étude examinant l'effet de la pravastatine chez des personnes âgées et qui montrait qu'après trois ans, aucun effet significatif sur les fonctions cognitives ne pouvait être établi (Shepherd et coll., 2002). Les résultats concernant les statines sont donc discutés. Il faut noter que les doses de statines utilisées, notamment dans les approches *in vitro*, sont généralement cent fois supérieures à celles utilisées chez l'homme. De plus, les statines, qui ne passent pas la barrière hématoencéphalique, exercent vraisemblablement leur effet supposé de manière indirecte. Les effets observés peuvent être dus à des effets complexes, compliqués par des altérations de la paroi vasculaire et par une modification de la réponse inflammatoire.

Substituts hormonaux

Les œstrogènes sont utilisés comme traitement suppléatif chez les femmes post-ménopausées, notamment afin de prévenir l'ostéoporose. De manière

intéressante, les œstrogènes sont des hormones pléiotropes qui peuvent aussi être impliquées dans les processus de neuroprotection puisqu'ils protègent contre les processus de mort cellulaire, présentent des propriétés anti-inflammatoires et exercent des effets antioxydants (Asthana et coll., 1997). Ces observations ont conduit des auteurs à s'interroger sur le potentiel protecteur des œstrogènes contre les déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer. Une étude a notamment montré sur un échantillon restreint de 20 femmes post-ménopausées ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer, que l'application de 17β -œstradiol pendant huit semaines augmentait significativement l'attention et la mémoire (Asthana et coll., 2001). Dans une autre étude réalisée chez des femmes post-ménopausées dont un groupe avait reçu un traitement hormonal substitutif, les taux de peptides $A\beta$ ont été mesurés après traitement par le 17β -œstradiol et il a été montré que seules les femmes non traitées répondaient au traitement par une baisse des taux de peptide $A\beta$, supportant l'idée que l'effet de l'œstradiol sur la production de peptide $A\beta$ ne se produit que sur les femmes post-ménopausées naïves de tout traitement suppléatif (Baker et coll., 2003). La possibilité que les œstrogènes modulent directement la maturation physiopathologique de la β APP a été étayée par une étude montrant que ces hormones réduisaient la production de peptide $A\beta$ dans des cultures primaires de neurones (Xu et coll., 1998). Il apparaît cependant que de nombreuses études exhaustives ne permettent pas de conclure à un effet significatif des œstrogènes sur la formation du peptide $A\beta$. Ainsi, dans une étude comportant près de 8 000 patients atteints de diverses affections incluant des démences, les auteurs n'ont pas pu établir que les taux endogènes élevés d'œstrogènes étaient corrélés à une baisse des risques de développer une démence (Geerlings et coll., 2003). Parmi d'autres, l'étude du groupe de Thal a montré qu'un groupe de femmes ménopausées et hystérectomisées traitées à la prémarine voyait ses taux plasmatiques d'œstradiol augmentés mais sans que ceci n'influe sur une amélioration du score cognitif (Thal et coll., 2003a). La tendance actuelle est plutôt réservée vis-à-vis du traitement suppléatif aux œstrogènes mais d'autres études devraient apporter leur lot d'éléments permettant d'apprécier le potentiel de cette thérapeutique.

Modulation de la polymérisation du peptide amyloïde

Il existe plusieurs stratégies visant à bloquer la polymérisation du peptide $A\beta$ et donc son agrégation. Deux drogues candidates, le tramiprosate (AlzhemedTM) et le clioquinol, sont actuellement en cours d'essai clinique (tableau 5.II).

Chélateurs de métaux

Les processus d'agrégation sont amplifiés par les ions métalliques lourds et, en conséquence, les chélateurs de ces ions particuliers ont la propriété de

retarder la polymérisation. Le clioquinol est un agent utilisé depuis longtemps pour traiter les affections parasitaires du tractus gastrointestinal. Il a été démontré que le clioquinol était capable de réduire la fibrillation du peptide A β *in vitro* (Raman et coll., 2005) et de baisser les niveaux de ce peptide chez la souris transgénique (Cherny et coll., 2001). Une étude encore restreinte mais intéressante examinant l'effet du clioquinol sur des patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante à très modérée a établi une corrélation entre le traitement et des améliorations cognitives très rapidement après le début du traitement. De plus, cette amélioration était accompagnée par une modification des taux plasmatiques de A β (Ritchie et coll., 2003). Cette étude semble indiquer que certains des symptômes observés dans la maladie d'Alzheimer sont effectivement liés à la présence de peptide A β . Ces résultats prometteurs sont à modérer puisque le clioquinol s'est avéré toxique et a été retiré du marché il y a quelques années. Cependant, une étude récente semble indiquer que le clioquinol, sans présenter de toxicité, stabiliserait plus qu'il n'améliorerait l'impression globale clinique (Ibach et coll., 2005). Il faut noter que ces derniers travaux concernent deux familles traitées à long terme par le clioquinol. La piste reste donc prometteuse avec le potentiel de développement de chélateurs de métaux dépourvus d'effets secondaires toxiques.

Anti-agrégants

Une autre piste consiste à inhiber la polymérisation du peptide A β en interférant avec les éléments moléculaires environnementaux propices et favorisant cette agrégation. Ainsi, il a été montré que les glycosaminoglycanes (GAG) favorisaient l'agrégation du peptide A β (Gervais et coll., 2006). En effet, le peptide A β utilise un domaine de liaison aux GAG localisé dans sa séquence pour s'en servir de « trame » moléculaire pour son agrégation. Il faut donc imaginer des agents mimant ce domaine de liaison et faisant compétition entre le peptide A β et les GAG pour parvenir à bloquer l'agrégation GAG-dépendante du peptide A β . AlzhemedTM (ou tramiprosate) a été développé dans cette optique et des études *in vitro* ont montré que le but initial était atteint puisque l'Alzhemed bloque la fibrillation du peptide A β , *in vitro* (Gervais et coll., 2001) et dans le cerveau de souris transgéniques (Gervais, 2004). AlzhemedTM est bien toléré, n'est pas toxique et présente une bonne biodisponibilité dans le cerveau. Les niveaux plasmatiques de A β 42 baissent de manière dose-dépendante au cours d'un traitement de trois mois et l'état cognitif est stabilisé quand on s'adresse à des patients ayant une forme modérée de maladie d'Alzheimer. AlzhemedTM est de toutes les stratégies « anti-amyloïdes » actuelles, la molécule candidate la plus avancée (tableau 5.II). Le médicament est actuellement en phase III et une étude réalisée aux États-Unis et au Canada prévoit un traitement pendant 18 mois avec une ou deux doses. D'après des informations récentes, 338 patients seraient encore dans l'essai après 12 mois.

Les quelques autres possibilités d'empêcher l'agrégation du peptide A β dérivent d'observations anciennes et quelquefois empiriques comme l'utilisation du rouge Congo et de certains de ses dérivés, cette molécule bien connue des histologistes qui se lie *in situ* aux dépôts amyloïdes (Klunk et coll., 1998). D'autres molécules dont le mécanisme d'action est encore inconnu préviennent l'agrégation du peptide A β comme l'iodo-déoxydoxorubicine. Enfin, plus rationnellement, il a été synthétisé des analogues peptidiques du peptide A β . Ceux-ci se heurtent aux problèmes de stabilité catabolique inhérents à ces peptides qui sont la cible de protéases nombreuses à spectre pharmacologique et spécificité larges.

Antioxydants

L'intérêt pour les événements liés au stress oxydant est relativement récent. Il y a de nombreuses évidences que des processus de stress oxydant interviennent avant le début des symptômes de la maladie d'Alzheimer (Perry et coll., 2003 ; Ghanbari et coll., 2004 ; Migliore et coll., 2005). Il existe plusieurs types d'antioxydants, lesquels sont répertoriés ci-dessous.

Antioxydants métaboliques

Les antioxydants métaboliques sont généralement des co-facteurs d'enzymes impliqués dans la production cellulaire d'énergie. L'ubiquinol, un dérivé de l'ubiquinone qui est synthétisée normalement dans la mitochondrie, est un puissant antioxydant qui a fait l'objet de plusieurs études cliniques. Des améliorations significatives, dépendantes de la dose employée, ont été observées dans une étude multicentrique impliquant 450 patients. Ces améliorations notées au niveau de tests neuropsychiatriques ont persisté après deux années de traitement (Gutzmann et Hadler, 1998). Dans une autre étude, 300 patients présentant une maladie d'Alzheimer avec démence légère à modérée ont été traités pendant six mois à l'idebenone (30 mg ou 90 mg trois fois par jour) et une amélioration significative de l'ADAS (*Alzheimer's disease assessment scale*) et de l'ADAS-cog (*ADAS-cognitive subscale*) a été notée (Weyer et coll., 1997). À l'inverse, Thal et ses collaborateurs ont réalisé une étude portant sur des patients de 50 ans et plus, présentant un MMSE (*Mini Mental State Examination*) (annexe 2) entre 12 et 25. Les sujets ont été traités deux fois par jour avec des doses variées d'idebenone pendant un an. Les auteurs n'ont pas noté d'amélioration significative du déclin cognitif (Thal et coll., 2003b).

Deux autres antioxydants métaboliques ont fait l'objet d'essais cliniques : l'acide α -lipoiïque, un coenzyme des pyruvate et α -cétoglutarate déshydrogénases mitochondriales, et l'acétyl L-carnitine, un transporteur de groupes acétyls à travers la membrane interne mitochondriale. Ces deux études n'ont pas permis d'établir de manière définitive un effet bénéfique de ces agents. Ainsi, l'acide α -lipoiïque stimule la pyruvate déshydrogénase dans la démence vascu-

laire mais apparemment pas dans la maladie d'Alzheimer (Frolich et coll., 2004). D'autre part, l'acétyl L-carnitine apporte un bénéfice ténu dans l'impression clinique globale de patients déments sans que cela soit confirmé lors d'évaluations objectives variées (Hudson et Tabet, 2003).

Antioxydants directs

Les antioxydants directs ont la capacité d'interagir directement avec les radicaux oxygénés. Ils peuvent physiquement s'associer aux radicaux libres indépendamment des enzymes nécessaires à leur production. Cette classe d'antioxydants inclut notamment les vitamines, les flavonoïdes, les terpénoïdes et même le 17β -œstradiol (ce qui pourrait expliquer certains effets protecteurs des œstrogènes). La vitamine E et la selegiline (un inhibiteur de monoamine oxydase) ont été rapportées comme bénéfiques chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer modérément sévère en retardant notamment la progression vers le stade sévère, sans effet synergique des deux agents pharmacologiques (Sano et coll., 1997). Deux autres études ont confirmé l'effet bénéfique d'un régime supplémenté en vitamines C et E sur la détérioration cognitive (Engelhart et coll., 2002 ; Morris et coll., 2002). Plus récemment, une étude prospective a établi que l'utilisation de vitamines E et C était associée à une réduction de l'incidence et de la prévalence de maladie d'Alzheimer (Zandi et coll., 2004). Comme souvent malheureusement, il existe des études menant à des résultats contradictoires. Ainsi, une étude a montré que l'ingestion de vitamine E était non seulement sans bénéfice pour les patients, mais au contraire, le groupe traité à la vitamine présentait après 12 mois, une détérioration cognitive plus importante que le groupe « témoin » traité au donépézil (Petersen et coll., 2005).

Antioxydants indirects

Les antioxydants indirects n'ont pas d'effet antioxydant *per se* mais concourent à réduire ou empêcher les radicaux libres. Parmi ces agents, on retrouve les chélateurs de métaux lourds et notamment, le clioquinol décrit précédemment comme un anti-agrégant. Le seul essai clinique concernant le clioquinol a été décrit ci-dessus.

Neuroprotection

Il existe de nombreux travaux indiquant que la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une perte neuronale et d'une altération de l'architecture synaptique, et il est notoire que les facteurs de croissance protègent de la mort neuronale et de la toxicité amyloïde. Le NGF (*Nerve Growth Factor*) cible plus particulièrement la transmission cholinergique (Levi-Montalcini, 1987). Ainsi le NGF améliore l'atrophie cholinergique et les troubles comportementaux associés chez le rat âgé (Fischer et coll., 1987), et réduit la dégénérescence cholinergique induite par lésion chez le macaque (Tuszynski

et coll., 1990). Le NGF se trouve donc, théoriquement au moins, être un bon candidat pour une approche de thérapie génique. La difficulté est de délivrer sélectivement assez de NGF pour protéger les neurones des zones cérébrales lésées sans induire les effets secondaires particulièrement importants observés dans le cas d'une application périphérique (le NGF ne passe pas la barrière hématoencéphalique), et notamment la douleur et la perte de poids. La première étude d'application *ex vivo* de NGF chez huit malades présentant une maladie d'Alzheimer à un stade modéré a établi une absence de toxicité à 22 mois, ainsi qu'une amélioration dans l'évolution du déclin cognitif (Tuszynski et coll., 2005). Ces premiers résultats concernant une approche de thérapie génique sont encourageants mais attendent confirmation sur des cohortes plus importantes. Il est toutefois peu probable qu'une stratégie visant uniquement la transmission cholinergique soit une manière de « guérir » la maladie d'Alzheimer mais cette approche, de façon concomitante aux approches anti-amyloïdiques, pourrait s'avérer complémentaire, particulièrement aux stades précoces ou modérés de la maladie d'Alzheimer.

Autres approches

Les autres approches concernent essentiellement la capacité à interférer avec les dégénérescences neurofibrillaires (activateurs de phosphatases, inhibiteurs de kinases) ou à prévenir la surproduction de peptide amyloïde et les troubles associés par des approches de vaccination.

Immunothérapie

Comme cela a été évoqué par ailleurs, il existe certaines formes familiales de la maladie d'Alzheimer qui ont permis l'identification de mutations sur les gènes du précurseur du peptide A β (protéine APP) et des présénilines (Chartier-Harlin et coll., 2004 ; Hardy, 2006). Le développement de souris transgéniques en utilisant différentes constructions a permis de disposer de modèles expérimentaux reflétant en partie la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer comme les dépôts amyloïdes et la mort neuronale. Il est donc possible de tester un certain nombre de stratégies thérapeutiques comme l'immunothérapie sur ces modèles (Bloom et coll., 2005 ; Games et coll., 2006) (tableau 5.II).

Immunothérapie anti-A β active

En 1999, Dale Schenk et ses collaborateurs ont injecté à des souris transgéniques PDAPP (avec la mutation APP V717F) le peptide A β 1-42 agrégé afin d'induire une réponse immunitaire (Schenk et coll., 1999). Il s'agit d'une immunothérapie active. Chez les animaux jeunes ne présentant pas encore de dépôts amyloïdes, l'immunisation a fortement diminué, voire pré-

venu l'apparition de dépôts. De même, chez des animaux âgés présentant des dépôts amyloïdes, l'immunisation a fortement réduit la charge amyloïde. L'injection du peptide A β 1-42 agrégé induit donc une réponse à la fois préventive et curative (Schenk et coll., 2004). Ces résultats ont pu être reproduits dans de nombreux laboratoires même si l'effet observé n'était pas toujours aussi flagrant. Il est clair qu'en fonction du type de peptide utilisé, de son mode d'administration, de la pathologie amyloïde et du modèle utilisé, l'efficacité du traitement peut varier (Holtzman et coll., 2002 ; Gelinass et coll., 2004 ; Schenk et coll., 2004 ; Schenk, 2006).

Immunothérapie anti-A β passive

Il a été aussi montré que l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide A β , appelée immunothérapie passive, peut également mimer l'effet de l'immunothérapie active. Ainsi, l'injection périphérique (intra-péritonéale) d'anticorps anti-A β chez les mêmes animaux transgéniques que ceux utilisés précédemment a le même effet de clairance des dépôts amyloïdes (Bard et coll., 2000 ; DeMattos et coll., 2001). Les anticorps qui sont dirigés vers les régions amino-terminale et médiane du peptide sont plus efficaces que ceux dirigés vers le domaine carboxy-terminal (Bard et coll., 2000 ; DeMattos et coll., 2001 ; Bard et coll., 2003). Les raisons de ces observations restent à établir. L'effet de l'immunothérapie passive n'est pas seulement lié à l'épitope du peptide A β reconnu mais aussi à l'isotype de l'immunoglobuline utilisée (Bard et coll., 2003 ; Bussiere et coll., 2004). Enfin, comme pour l'immunothérapie active, l'efficacité est meilleure chez les animaux jeunes que chez les animaux âgés (Bard et coll., 2000 ; Das et coll., 2001 ; Wilcock et coll., 2004b ; Hartman et coll., 2005).

Des anticorps anti-A β ont également été directement injectés en intracrânien. Les anticorps sont injectés soit dans le parenchyme cérébral, soit dans l'espace cérébro-ventriculaire. De cette façon, l'effet obtenu est plus important puisque les dépôts amyloïdes disparaissent quelques jours après l'injection (Bacsikai et coll., 2001 ; Bacsikai et coll., 2002 ; Wilcock et coll., 2003 ; Oddo et coll., 2004 ; Wilcock et coll., 2004a). L'efficacité de cette clairance des dépôts amyloïdes est liée à la spécificité de l'anticorps utilisé et peut persister plusieurs semaines dans la région injectée (Lombardo et coll., 2003).

Mécanismes de l'immunothérapie

Les mécanismes sous-jacents à cette clairance des dépôts amyloïdes dans le cerveau des animaux transgéniques suite à l'immunothérapie sont encore mal compris. Les expériences initiales de l'immunothérapie passive périphérique ont montré que certains anticorps étaient retrouvés liés aux dépôts amyloïdes. Ces observations suggéraient qu'un faible pourcentage d'anticorps passe la barrière hémato-encéphalique. Certains anticorps dirigés contre la partie amino-terminale du peptide A β peuvent faciliter la phagocytose des dépôts amyloïdes par la microglie par un mécanisme médié par des récepteurs au

fragment Fc (Bard et coll., 2000 et 2003). D'autres expériences d'immunothérapie passive centrale ont montré un mécanisme de clairance Fc-indépendant en utilisant soit des fragments F(ab) dirigés contre la partie amino-terminale du peptide A β (Bacsikai et coll., 2002), soit des animaux où les récepteurs Fc sont invalidés (Das et coll., 2003). Au total, la clairance des dépôts amyloïdes, après immunothérapie active ou passive, passe vraisemblablement par deux mécanismes dépendants ou non de la microglie.

Certains anticorps dirigés contre le térapeptide amino-terminal EFRH du peptide A β avaient montré leur capacité à désagréger les fibrilles amyloïdes (Frenkel et coll., 1998, 1999 et 2004). Ils ont montré leur efficacité en immunothérapie passive suggérant qu'ils permettent la clairance des dépôts par des mécanismes similaires de « catalyse » des fibrilles A β (Frenkel et coll., 2000a et b ; Solomon, 2001 et 2002 ; Solomon et Frenkel, 2002 ; Solomon, 2005).

Par ailleurs, DeMattos et ses collaborateurs ont utilisé un anticorps contre la partie médiane du peptide A β dont l'efficacité sur la clairance des dépôts est excellente (DeMattos et coll., 2001). Pourtant, cet anticorps ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et ne se lie pas aux dépôts amyloïdes. Après injection périphérique de cet anticorps, il a été observé une nette augmentation de la concentration plasmatique du peptide A β corrélée à la densité de dépôts amyloïdes présents dans le cerveau des animaux transgéniques utilisés. Ceci a conduit à l'hypothèse de « l'effet siphon périphérique » (*peripheral sink hypothesis*) où les anticorps anti-A β périphériques trappent le peptide A β circulant, déplaçant ainsi l'équilibre existant entre les formes centrales et circulante de A β vers le compartiment périphérique (DeMattos et coll., 2001 ; DeMattos et coll., 2002).

Enfin, une immunisation transcutanée contre le peptide A β permet de générer une réponse immunitaire avec production d'anticorps anti-A β conduisant à la réduction des dépôts amyloïdes cérébraux sans réaction inflammatoire (infiltration des lymphocytes T) (Nikolic et coll., 2007).

Quel que soit le mécanisme d'action, l'immunothérapie permet de diminuer la charge amyloïde dans le cerveau des souris transgéniques. Les fonctions cognitives et la fonction neuronale sont-elles pour autant améliorées ?

Conséquences fonctionnelles de l'immunothérapie chez l'animal

Après immunisation active, la disparition des dépôts amyloïdes chez les souris transgéniques APP a conduit à une amélioration de leurs performances dans des tâches de mémoire spatiale (Janus et coll., 2000 ; Morgan et coll., 2000). De même, l'immunothérapie passive chez des animaux transgéniques âgés, bien qu'ayant un faible effet sur la diminution de la charge amyloïde, permet une nette amélioration des fonctions cognitives (Dodart et coll., 2002 ; Kotilinek et coll., 2002). D'autres paramètres biologiques liés à la cognition sont également améliorés par l'immunothérapie, comme la potentialisation à long terme (Hartman et coll., 2005, Klyubin

et coll., 2005) et l'intégrité synaptique (Buttini et coll., 2005) ou encore la diminution de neurites dystrophiques (Lombardo et coll., 2003; Brenda et coll., 2005) et la pathologie tau (Oddo et coll., 2004).

Essais cliniques chez l'homme

Les différentes études d'immunothérapie active et passive réalisées chez les souris transgéniques montrent une baisse de la pathologie amyloïde et une amélioration des fonctions cognitives. Ces approches permettent d'imaginer des stratégies thérapeutiques chez l'homme. La première tentative a été réalisée par *Elan Pharmaceuticals* et Wyeth en 2001 par une approche d'immunisation active avec un peptide A β 42 agrégé (AN1792) (Schenk, 2002). Malgré une bonne tolérance dans les études préliminaires de phase I, l'essai clinique a été arrêté en phase 2 après que 6 % des patients aient développé une méningo-encéphalite (Orgogozo et coll., 2003). La majorité des patients n'a reçu qu'une à deux doses sur les quatre initialement prévues. Chez les patients vaccinés en ce début de phase II, un grand nombre a présenté des titres élevés d'anti-A β sérique (Hock et coll., 2002 ; Hock et coll., 2003 ; Bayer et coll., 2005). Les premiers résultats sur le statut cognitif d'un faible échantillonnage de patients étaient très encourageants (Hock et coll., 2003). Les analyses sur un plus grand nombre de patients montrent un effet chez les individus présentant des titres élevés d'anti-A β sérique (Gilman et coll., 2005 ; Schenk et coll., 2005). Actuellement, 4, 5 ans après avoir reçu leur injection, des patients montrent encore une faible réponse immunitaire. Leur statut cognitif est bien meilleur que chez les témoins. Le rôle de l'adjuvant QS-21 dans les effets secondaires de l'essai AN1792 n'a pas réellement été étudié (Orgogozo et coll., 2003 ; Bayer et coll., 2005 ; Fox et coll., 2005 ; Gilman et coll., 2005). L'efficacité de l'immunothérapie s'est vue plus ou moins confortée par les quelques autopsies réalisées sur des patients ayant fait partie de l'essai clinique AN1792 (Nicoll et coll., 2003 ; Ferrer et coll., 2004 ; Masliah et coll., 2005a ; Nicoll et coll., 2006 ; Bombois et coll., 2007). Les examens post-mortem ont permis de mieux comprendre les mécanismes de clairance des dépôts amyloïdes et les effets secondaires indésirables (encéphalites, microhémorragies...) (Nicoll et coll., 2003 ; Ferrer et coll., 2004). Une infiltration des lymphocytes T a été observée et explique vraisemblablement les encéphalites (Orgogozo et coll., 2003 ; Ferrer et coll., 2004). Ces encéphalites pourraient être amplifiées par une inflammation locale associée à l'angiopathie amyloïde congophile (Gandy et Walker, 2004). Ceci est conforté par des expériences sur des animaux transgéniques où une immunothérapie passive avec des anticorps anti-A β agrégé montre une augmentation par un facteur deux de microhémorragies (Racke et coll., 2005). Ces résultats restent cependant controversés puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans d'autres modèles (Burbach et coll., 2007).

116 Une approche originale d'immunothérapie passive a été également développée à partir d'une préparation d'immunoglobulines G humaines pour

injection intraveineuse (IVIgG). En 2002, Dodel et ses collaborateurs ont montré la présence d'anticorps anti-A β dans une préparation IVIgG. L'injection de cette préparation avait un effet comparable à celui décrit pour l'hypothèse du siphon périphérique avec une augmentation de la concentration plasmatique du peptide A β (Dodel et coll., 2002). Cependant, dans des expériences *in vitro*, Istrin et collaborateurs ont montré un effet direct de cette préparation sur la migration microgliale et la phagocytose des peptides A β (Istrin et coll., 2006). Un essai clinique sur cinq patients a été réalisé en utilisant cette préparation IVIgG (Dodel et coll., 2004). Les résultats étaient encourageants mais ne permettent pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité et les mécanismes impliqués (Fillit, 2004).

Perspectives

Les essais pré-cliniques chez l'animal recherchent une immunothérapie avec moins d'effets secondaires et une approche plus ciblée vers des formes pathologiques du peptide A β . Plus récemment, dans les modèles transgéniques, une diminution des microhémorragies a pu être observée grâce à l'utilisation d'anticorps déglycosylés (Wilcock et coll., 2006) ou d'autres adjuvants (Asuni et coll., 2006). Le ciblage de formes pathologiques du peptide A β est aussi une autre voie prometteuse : il existe des formes agrégées, conformationnelles ou tronquées du peptide A β qui sont autant de cibles thérapeutiques (Sergeant et coll., 2003 ; Glabe et Kaye, 2006 ; Head et coll., 2006 ; Lesne et coll., 2006). La plupart de ces cibles sont en essais pré-cliniques, mais d'autres sont déjà beaucoup plus avancées.

Actuellement, de nombreux essais cliniques ont repris chez l'homme avec des immunothérapies actives et passives. Il est impossible de les citer tous, mais en voici quelques exemples.

Chez les pionniers Elan/Wyeth, une immunothérapie active avec l'ACC-001 permet la production d'anticorps capables d'agir directement au niveau cérébral. Une stratégie d'immunothérapie passive est également prometteuse avec l'AAB-002 dont l'entrée en phase III a été annoncée en juin 2007. L'AAB-002 (bapineuzumab) est un anticorps humanisé anti-A β capable d'éliminer les dépôts amyloïdes (3D6, Bacskai et coll., 2002)¹⁰.

Chez Roche, l'immunothérapie passive est en cours avec le R1450, un anti-A β capable de favoriser la clairance des dépôts amyloïdes, en phase I¹¹.

Chez Novartis/Cytos Biotechnology, une stratégie d'immunisation active avec l'ImmunodrugTM CAD106, une structure mixte qui est composée du porteur appelé ImmunodrugTM Qb et un fragment du peptide A β est en phase I¹².

10. http://www.elan.com/research_development/Alzheimers/

11. <http://www.rocche-trials.com/patient/studies/catp10064.html>

12. http://www.cytos.com/default3.asp?text=products_trials.asp&bot=bot_products.htm

Chez Eli Lilly, l'anticorps monoclonal m266, à l'origine de l'hypothèse du syphon périphérique, a été humanisé. Il est actuellement en phase I sous la dénomination LY2062430¹³.

Chez Pfizer/Rinat, une immunothérapie passive a été choisie avec le RN1219 qui cible un épitope situé dans un domaine plus carboxy-terminal du peptide A β . Il y a encore peu d'information sur l'avancement de l'essai clinique.

En résumé, l'immunothérapie est sans doute l'innovation thérapeutique qui porte le plus d'espoir dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Le concept d'immunothérapie pour soigner une affection du système nerveux central trouve donc ses premiers arguments grâce aux résultats obtenus dans la maladie d'Alzheimer et voit déjà des extensions potentielles aux maladies à prions (Solomon, 2002 ; Wisniewski et coll., 2002 ; Sadowski et Wisniewski, 2004) ou les alpha-synucléinopathies (Masliah et coll., 2005b).

Mécanismes d'agrégation de Tau et stratégies thérapeutiques

Curieusement, les mécanismes conduisant à l'agrégation des protéines Tau restent très hypothétiques. Plusieurs mécanismes peuvent conduire à cette agrégation dans la maladie d'Alzheimer. Il y a tout d'abord la phosphorylation (Sergeant et coll., 2005) et un changement dans l'équilibre des isoformes de Tau (Glatz et coll., 2006). Une stratégie pourrait cibler la régulation des facteurs d'épissage. Cependant, quel que soit le mécanisme impliqué dans l'agrégation de Tau, le point commun est la phosphorylation anormale des protéines Tau agrégées. L'absence de modèles animaux a longtemps handicapé le développement de stratégies thérapeutiques pour la DNF. Les progrès récents dans ce domaine vont permettre des avancées plus rapides (Delacourte et Buée, 2005). Il existe maintenant des modèles animaux où la pathologie affecte principalement l'hippocampe et les fonctions cognitives (Schindowski et coll., 2006) et non plus les fonctions motrices comme c'était le cas dans les premiers modèles décrits (Lewis et coll., 2000) (tableau 5.III).

L'ensemble de ces modèles permet de mieux comprendre les mécanismes d'agrégation des protéines Tau et d'envisager une approche thérapeutique (Churcher, 2006).

La phosphorylation exacerbée des protéines Tau pourrait donc être une nécessité à l'agrégation de Tau. Elle pourrait être liée à une perturbation du métabolisme du glucose, une altération dans le fonctionnement du protéasome, une anomalie dans le mécanisme d'apoptose neuronale et enfin à une

perte de liaison aux microtubules suivie d'un gain d'affinité pour d'autres polyanions qui catalyseraient son agrégation. Si la phosphorylation est considérée comme un événement majeur de l'agrégation des protéines Tau, d'autres modifications post-traductionnelles ou conformationnelles sont également suspectées. La compréhension des mécanismes d'agrégation est un objectif majeur pour développer des stratégies thérapeutiques innovantes : inhibiteurs de kinases, activateurs de phosphatases ou autres régulateurs de la phosphorylation (cis/trans isomérase, N-acétyl glucosamine transférases...), agents anti-agrégatifs... (Buée et Delacourte, 2006). Dans cette liste non exhaustive, il est possible aujourd'hui d'évoquer quelques pistes.

Tableau 5.III : Modèles Tau transgéniques

Références	Promoteur	Mutation	Début de la pathologie Tau	pTau dans la moelle épinière	Troubles moteurs
Lewis et coll., 2000	PrP	P301L	5 mois	5 mois	6,5 mois
Santacruz et coll., 2005	CamK II (inductible)	P301L	2,5 mois	Pas à 2,5 mois	9,5 mois
Gotz et coll., 2001	Thy1.2	P301L	3 mois	3 mois	oui
Allen et coll., 2002	Thy1.2	P301S	5 mois	5 mois	oui
Schindowski et coll., 2006	Thy1.2	G272V/ P301S	3 mois	Très faible à 3 et 6 mois	Non jusqu'à 18 mois

Les conséquences de la phosphorylation anormale des protéines Tau sont une perturbation de la stabilité des microtubules et une perte de transport axonal (Mandelkow et coll., 2003). Des dérivés du taxol, permettant de stabiliser les microtubules, ont donc été proposés dans le traitement des tauopathies (Zhang et coll., 2005). Leur utilisation en clinique est néanmoins fort peu probable puisque ces drogues ont de nombreux effets indésirables. De plus, certaines tauopathies présentent une surexpression de protéines Tau 4R favorisant la stabilité des microtubules. Il est donc difficile de comprendre comment le taxol ne va pas avoir les mêmes effets délétères.

La phosphorylation anormale des protéines Tau favoriserait l'agrégation en filaments. L'utilisation d'inhibiteurs de kinases représente donc une voie prometteuse avec l'utilisation du lithium ou d'inhibiteurs de GSK3 β (Protéine kinase de Tau 1 ou TPKI) pour ralentir la progression de la DNF (Bhat et coll., 2004 ; Noble et coll., 2005). Des résultats similaires ont été obtenus pour des inhibiteurs de MAPK (Le Corre et coll., 2006) ou cdk5 (Tsai et coll., 2004). De même, la compréhension de la régulation exercée par les phosphatases et les prolyl isomérase est cruciale pour influencer les mécanismes de déphosphorylation de Tau (Hamdane et coll., 2002 et 2006 ; Lu et coll., 2003 ; Iqbal et Grundke-Iqbal, 2005 ; Smet et coll., 2004 et 2005a et b).

Enfin, les interactions protéines Tau-protéines Tau peuvent aider au développement d'agents intercalants inhibant leur agrégation (Pickhardt et coll., 2005a et b). Depuis peu, il est possible de suivre l'agrégation des protéines directement par spectroscopie RMN et d'identifier les séquences peptidiques impliquées (Lippens et coll., 2006). Ces travaux permettent de proposer des agents intercalants qui empêchent l'agrégation de Tau et ouvrent de nouvelles approches thérapeutiques pour les tauopathies (Necula et coll., 2005 ; Khlistunova et coll., 2006).

Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : nouvelles perspectives d'aide au diagnostic

L'identification des acteurs et la compréhension des mécanismes impliqués dans l'étiopathogénèse de la maladie d'Alzheimer ont permis d'identifier des marqueurs biologiques de la pathologie. Actuellement, dans les centres experts et les réseaux spécialisés, les dosages dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de trois biomarqueurs sont explorés pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer : les protéines Tau totales, les protéines Tau hyperphosphorylées (phospho-Tau) et le peptide A β 1-42. Utilisés séparément, chacun des trois dosages a une sensibilité et une spécificité supérieures à 80 % pour détecter la maladie d'Alzheimer. Associés, ils permettent, lorsque deux paramètres au moins sur trois sont modifiés, de prédire chez des patients atteints de troubles cognitifs légers l'évolution vers une maladie d'Alzheimer avec une spécificité supérieure à 90 %. Ils restent cependant insuffisants pour faire le diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer avec une autre démence. Pour cela, d'autres marqueurs devront être développés.

Dosages des marqueurs peptide amyloïde, Tau et phospho-Tau dans le LCR

Pour les trois marqueurs, des techniques de dosage immunoenzymatiques de type sandwich (Elisa) sont commercialisées. Les plus couramment utilisées sont celles de la société belge Innogenetics¹⁴.

De nombreuses études ont montré que les concentrations du peptide A β 1-42 baissaient dans le LCR de patients atteints de maladie d'Alzheimer. Le peptide insoluble s'accumulerait dans les plaques séniles et ne passerait plus dans le LCR des malades. À partir de 16 études incluant au total plus de 650 patients présentant une maladie d'Alzheimer et 500 sujets témoins, la sensibilité moyenne de ce test était de 86 %, et la spécificité moyenne pour distinguer les sujets atteints des témoins était de 89 % (Blennow, 2004).

Les concentrations de protéines Tau dans le LCR reflètent l'intensité de la dégénérescence neuronale et/ou du dommage neuronal. Dans le LCR, la protéine Tau n'est pas complète et apparaît sous forme protéolysée (Sjogren et coll., 2001). La technique Elisa permet de détecter la majeure partie de ces fragments de protéine Tau dans le LCR (Blennow, 2004). Ce marqueur a été évalué dans plus de 50 études et une augmentation significative de ses concentrations dans le LCR des patients atteints de maladie d'Alzheimer a été démontrée. La sensibilité moyenne établie à partir de 20 études incluant au total plus de 2 000 patients ayant une maladie d'Alzheimer et 1 000 sujets témoins était de 86 % et la spécificité moyenne pour distinguer les malades Alzheimer des témoins de 91 % (Blennow, 2004). Cependant, on observe une augmentation modérée des concentrations de Tau dans le LCR de sujets non déments en fonction de l'âge (Burger née Buch et coll., 1999). De ce fait, l'âge du patient doit être considéré lorsque ce dosage est utilisé à des fins diagnostiques. L'étude de Burger née Buch préconise d'utiliser la valeur du seuil pathologique à 260 pg/ml de protéines Tau totales dans le LCR, valeur établie par Kurz et coll. (1998).

De nombreux sites de phosphorylation pathologiques ont été identifiés sur les protéines Tau. Des tests Elisa ont été développés pour détecter la protéine phospho-Tau dans le LCR des patients. Les épitopes les plus étudiés sont : la P-Thr181, la P-Thr231 et la P-Ser 199. Il semble qu'isolément, ils discriminent de la même façon les sujets atteints de maladie d'Alzheimer des témoins (Hampel et coll., 2004) : une augmentation des concentrations en P-Tau a été trouvée chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer avec tous les tests. Les valeurs du seuil pathologique dépendent des tests utilisés ; la sensibilité moyenne établie à partir de 13 études incluant au total plus de 1 000 malades Alzheimer et plus de 500 sujets témoins était de 81 % et la spécificité de 91 % (Blennow, 2004).

La combinaison de deux ou trois marqueurs permet d'améliorer les performances diagnostiques de ces tests et d'atteindre alors des sensibilités et spécificités supérieures à 90 % (Blennow, 2004). La grande majorité des études ont évalué la corrélation des biomarqueurs avec la maladie d'Alzheimer sur la base d'un diagnostic utilisant uniquement des critères cliniques et paracliniques comme l'imagerie cérébrale ou la neuropsychologie. Toutefois, on sait que les corrélations entre les diagnostics cliniques et autopsiques pour la maladie d'Alzheimer varient de 67 % à 90 % selon les centres (Lopez et coll., 2000). Aussi, ces biomarqueurs reflètent-ils vraiment les modifications cérébrales associées à la maladie d'Alzheimer ? Plusieurs études ont établi effectivement la corrélation des taux de peptide A β et protéine Tau avec les lésions neurofibrillaires et les plaques amyloïdes observées à l'examen *post mortem* (Strozyk et coll., 2003 ; Grossman et coll., 2005). La sensibilité et la spécificité de ces tests atteignent alors 80 %.

Ces tests, basés sur des techniques immunoenzymatiques de type Elisa, sont automatisables. Par ailleurs, le développement de nouvelles techniques de

dosage utilisant la technologie Luminex® permet la quantification simultanée de plusieurs marqueurs et va encore faciliter les analyses (Olsson et coll., 2005). Enfin, le coût de la mesure de la combinaison des trois marqueurs est de 3 à 4 fois inférieur à celui d'une IRM ou d'une débitmétrie cérébrale. Les critères d'un test utilisable pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont donc remplis.

Les biomarqueurs peuvent être utiles pour le diagnostic prédictif de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'enjeu actuel dans cette pathologie est de pouvoir la diagnostiquer dans sa phase pré-clinique, lorsque les lésions neuropathologiques commencent à se développer. À ce stade, les symptômes sont encore absents ou consistent en des troubles cognitifs légers ou au MCI (*Mild Cognitive Impairment*), qui doivent être distingués de ceux dus au vieillissement. Cette phase pré-clinique s'étalerait sur environ 20 ans. Dans toutes les études portant sur des patients MCI, ceux ayant par la suite évolué vers une maladie d'Alzheimer (sujets dits « convertisseurs ») montrent des concentrations de Tau et phospho-Tau augmentées et des concentrations d'A β diminuées dans le LCR par comparaison à des sujets témoins (Andreasen et Blennow, 2005). Cependant, pour établir un diagnostic différentiel entre un patient MCI qui va progresser vers une maladie d'Alzheimer et ceux qui demeurent stables avec une sensibilité et une spécificité suffisantes (>80 %), il faut au moins deux marqueurs sur trois altérés (Andreasen et Blennow, 2005). Avec la combinaison des trois marqueurs, il est possible d'atteindre une sensibilité de 95 % et une spécificité de 87 % (Hansson et coll., 2006).

Autres marqueurs

Afin d'améliorer le diagnostic précoce et différentiel de la maladie d'Alzheimer, de nouveaux biomarqueurs doivent être validés dans le LCR. Parmi les candidats les plus prometteurs : des formes tronquées de A β , soit en N-terminal comme A β 2-42, A β 11-40, A β 11-42 ou A β 8-42 (Vanderstichele et coll., 2005), soit en C-terminal comme A β 1-16, A β 1-33 ou A β 1-39 (Bibl et coll., 2006). D'autres bons candidats sont les enzymes impliquées dans le métabolisme d'APP (BACE, neprilysine, IDE, ICE), du métabolisme de Tau (ubiquitine) ou des protéines associées aux lésions de la maladie d'Alzheimer (neuromoduline, protéines neurofilamentaires).

Sachant que 500 ml de LCR passent chaque jour dans la circulation sanguine d'un sujet adulte et que dans la maladie d'Alzheimer on observe une altération de la barrière hémato-encéphalique, les perspectives vont conduire vraisemblablement au développement de biomarqueurs dans le sang périphérique. La difficulté du dosage dans le sang réside dans le fait que les concentrations des composants à mesurer sont beaucoup plus faibles. Le peptide A β a été récemment mesuré dans le plasma et seul un suivi longitudinal permettra de conclure sur sa validité diagnostique (van Oijen et coll., 2006). Par ailleurs, une autre étude récente a montré que deux marqueurs sanguins – le précurseur du facteur complément H et l'alpha-2 macroglobuline –

permettent de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer mais la sensibilité et la spécificité de ces tests sont de 60 %, ce qui est encore insuffisant si l'on considère les critères établis par le groupe consensus (Hye et coll., 2006).

En conclusion, une majorité des approches thérapeutiques innovantes sont focalisées sur le dysfonctionnement de l'APP et la cascade amyloïde (anti-amyloïde comme Alzhemed™, inhibiteurs de β - et γ -secrétases et immuno-thérapie). D'autres stratégies, visant la phosphorylation anormale des protéines Tau ou encore leur agrégation, sont d'ores et déjà également prometteuses. Par ailleurs, Tau apparaît comme un bon marqueur pour certaines formes précoces de maladie d'Alzheimer. L'approche biologique de la maladie d'Alzheimer a ainsi bénéficié de ces différentes recherches avec la quantification des protéines Tau totales, phosphorylées et du peptide A β dans le liquide céphalo-rachidien, tandis que d'autres candidats biologiques sont en train d'émerger qui pourraient être utiles au diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

AISEN PS, SCHMEIDLER J, PASINETTI GM. Randomized pilot study of nimesulide treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002, **58** : 1050-1054

AISEN PS, SCHAFER N, GRUNDMAN M, PFEIFFER E, SANO M, et coll. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, **289** : 2819-2826

ALLEN B, INGRAM E, TAKAO M, SMITH MJ, JAKES R, et coll. Abundant tau filaments and monoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci* 2002, **21** : 9340-9351

ALVES DA COSTA C, SUNYACH C, PARDOSSI-PIQUARD R, SEVALLE J, VINCENT B, et coll. Presenilin-dependent γ -secretase-mediated control of p53-associated cell death in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2006, **26** : 6377-6385

ANDREASEN N, BLENNOW K. Csf biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005, **107** : 165-173

ARBEL M, YACOBY I, SOLOMON B. Inhibition of amyloid precursor protein processing by β -secretase through site-directed antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 7718-7723

ARMOGIDA M, PETIT A, VINCENT B, SCARZELLO S, ALVES DA COSTA C, et coll. Endogenous β -amyloid production in presenilin-deficient embryonic mouse fibroblasts. *Nat Cell Biol* 2001, **3** : 1030-1033

ASTHANA S, BAKER LD, TATE PS. Role of oestrogen in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Exp Op Invest Drugs* 1997, **6** : 1203-1209

ASTHANA S, BAKER L, CRAFT S, STANCZYK F, VEITH R, et coll. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 2001, **57** : 605-612

ASUNI AA, BOUTAJANGOUT A, SCHOLTZOVA H, KNUDSEN E, LI YS, et coll. Vaccination of Alzheimer's model mice with abeta derivative in alum adjuvant reduces abeta burden without microhemorrhages. *Eur J Neurosci* 2006, **24** : 2530-2542

BACSKAI BJ, KAJDASZ ST, CHRISTIE RH, CARTER C, GAMES D, et coll. Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy. *Nat Med* 2001, **7** : 369-372

BACSKAI BJ, KAJDASZ ST, MCLELLAN ME, GAMES D, SEUBERT P et coll. Non-Fc-mediated mechanisms are involved in clearance of amyloid-beta in vivo by immunotherapy. *J Neurosci* 2002, **22** : 7873-7878

BAKER L, SAMBAMURTI K, CRAFT S, CHERRIER M, RASKIND M, et coll. 17beta-estradiol reduces plasma Abeta40 for HRT-naive postmenopausal women with Alzheimer disease: a preliminary study. *Am J Geriatr Psych* 2003, **11** : 239-244

BALES KR, VERINA T, DODEL RC, DU Y, ALSTIEL L, et coll. Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid β -peptide deposition. *Nature Genetics* 1997, **17** : 263-264

BARD F, CANNON C, BARBOUR R, BURKE RL, GAMES D, et coll. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000, **6** : 916-919

BARD F, BARBOUR R, CANNON C, CARRETTO R, FOX M, et coll. Epitope and isotype specificities of antibodies to beta-amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 2023-2028

BARTUS RT, DEAN RL, BEER B, LIPPAS AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982, **217** : 408-414

BAYER AJ, BULLOCK R, JONES RW, WILKINSON D, PATERSON KR, et coll. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic abeta42 (An1792) in patients with AD. *Neurology* 2005, **64** : 94-101

BHAT RV, BUDD HAEBERLEIN SL, AVILA J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for Cns therapies. *J Neurochem* 2004, **89** : 1313-1317

BIBL M, MOLLENHAUER B, ESSELMANN H, LEWCZUK P, KLAFKI HW, et coll. Csf amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with lewy bodies and Parkinson's Disease dementia. *Brain* 2006, **129** : 1177-1187

BLENNOW K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004, **1** : 213-225

BLOOM FE, REILLY JF, REDWINE JM, WU CC, YOUNG WG, MORRISON JH. Mouse models of human neurodegenerative disorders: Requirements for medication development. *Arch Neurol* 2005, **62** :185-187

BODOWITZ S, KLEIN WL. Cholesterol modulates α -secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1996, **271** : 4436-4440

- BOMBOIS S, MAURAGE CA, GOMPEL M, DERAMECOURT V, MACKOWIAK-CORDOLIANI MA, et coll. Absence of abeta deposits after immunization in lewy body variant of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2007, **64** : 583-587
- BRENDZA RP, BACSKAI BJ, CIRRITO JR, SIMMONS KA, SKOCH JM, et coll. Anti-abeta antibody treatment promotes the rapid recovery of amyloid-associated neuritic dystrophy in Pdapp Transgenic mice. *J Clin Invest* 2005, **115** : 428-433
- BUÉE L, DELACOURTE A. Tauopathy and Alzheimer Disease: A full degenerating process. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006, **4** : 261-273
- BURBACH GJ, VLACHOS A, GHEBREMEDHIN E, DEL TURCO D, COOMARASWAMY J, et coll. Vessel ultrastructure in App23 transgenic mice after passive anti-abeta immunotherapy and subsequent intracerebral hemorrhage. *Neurobiol Aging* 2007, **28** : 202-212
- BURGER NÉE BUCH K, PADBERG F, NOLDE T, TEIPEL SJ, STUBNER S, et coll. Cerebrospinal fluid Tau protein shows a better discrimination in young old (<70 years) than in old old patients with Alzheimer's disease compared with controls. *Neurosci Lett* 1999, **277** : 21-24
- BUSSIÈRE T, BARD F, BARBOUR R, GRAJEDA H, GUIDO T, et coll. Morphological characterization of thioflavin-S-positive Amyloid plaques in transgenic Alzheimer mice and effect of passive abeta immunotherapy on their clearance. *Am J Pathol* 2004, **165** : 987-995
- BUTTINI M, MASLIAH E, BARBOUR R, GRAJEDA H, MOTTER R, et coll. Beta-amyloid immunotherapy prevents synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005, **25** : 9096-9101
- CAI H, WANG Y, MCCARTHY D, WEN H, BORCHELT DR, et coll. BACE1 is the major β -secretase for generation of A β peptides by neurons. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 233-234
- CARSON JA, TURNER AJ. β -amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metalloproteinases. *J Neurochem* 2002, **81** : 1-8
- CHARTIER-HARLIN MC, ARARIA-GOUMIDI L, LAMBERT JC. Genetic complexity of Alzheimer's disease. *Rev Neurol Paris*, 2004, **160** : 251-255
- CHECLER F. Neuropeptide-degrading peptidases. In : *Methods in neurotransmitters and neuropeptides research*. Part 2. NAGATSU T, PARVEZ H, NAOI M, PARVEZ S (eds). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993 : 375-418
- CHECLER F. Processing of the β -amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995, **65** : 1431-1444
- CHERNY R, ATWOOD C, XILINAS M, GRAY D, JONES W, et coll. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 2001, **30** : 665-676
- CHURCHER I. Tau therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem* 2006, **6** : 579-595
- DAS P, HOWARD V, LOOSBROCK N, DICKSON D, MURPHY MP, GOLDE TE. Amyloid-beta immunization effectively reduces amyloid deposition in Fcrgamma-/- Knock-out Mice. *J Neurosci* 2003, **23** : 8532-8538

DAS P, MURPHY MP, YOUNKIN LH, YOUNKIN SG, GOLDE TE. Reduced effectiveness of abeta1-42 immunization in App transgenic mice with significant amyloid deposition. *Neurobiol Aging* 2001, **22** : 721-727

DE STROOPER B. Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active γ -secretase complex. *Neuron* 2003, **38** : 9-12

DE STROOPER B, SAFTIG P, CRAESSAERTS K, VANDERSTICHELE H, GUHDE G, et coll. Deficiency of presenilin 1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature* 1998, **391** : 387-390

DE STROOPER B, ANNAERT W, CUPERS P, SAFTIG P, CRAESSAERTS K, et coll. A presenilin-1-dependent γ -secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature* 1999, **398** : 518-522

DELACOURTE A, BUÉE L. Animal models of Alzheimer's disease: A road full of pitfalls. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2005, **3** : 261-270

DEMATTOS RB, BALES KR, CUMMINS DJ, DODART JC, PAUL SM, HOLTZMAN DM. Peripheral anti-a beta antibody alters Cns and plasma a beta clearance and decreases brain a beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 8850-8855

DEMATTOS RB, BALES KR, CUMMINS DJ, PAUL SM, HOLTZMAN DM. Brain to plasma amyloid-beta efflux: A measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's Disease. *Science* 2002, **295** : 2264-2267

DODART JC, BALES KR, GANNON KS, GREENE SJ, DEMATTOS RB, et coll. Immunization reverses memory deficits without reducing brain abeta burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2002, **5** : 452-457

DODEL R, HAMPEL H, DEPBOYLU C, LIN S, GAO F, et coll. Human antibodies against amyloid beta peptide: A potential treatment for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002, **52** : 253-256

DODEL RC, DU Y, DEPBOYLU C, HAMPEL H, FROLICH L, et coll. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, **75** : 1472-1474

ENGELHART M, GEERLINGS M, RUITENBERG A, VAN SWIETEN J, HOFMAN A, et coll. Dietary intake of antioxydants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002, **287** : 3223-3229

ETCHEBERRIGARAY R, TAN M, DEWACHTER I, KUIPÉRI C, VAN DER AUWERA I, et coll. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 11141-11146

FERRER I, BOADA ROVIRA M, SANCHEZ GUERRA ML, REY MJ, COSTA-JUSSA F. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2004, **14** : 11-20

FILLIT H. Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 704

FISCHER W, WICTORIN K, BJORKLUND A, WILLIAMS L, VARON S, GAGE F. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 1987, **329** : 65-68

- FOX NC, BLACK RS, GILMAN S, ROSSOR MN, GRIFFITH SG, et coll. Effects of abeta immunization (An1792) on Mri measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **64** : 1563-1572
- FRENKEL D, BALASS M, SOLOMON B. N-Terminal Efrh sequence of Alzheimer's beta-amyloid peptide represents the epitope of its anti-aggregating antibodies. *J Neuroimmunol* 1998, **88** : 85-90
- FRENKEL D, BALASS M, KATCHALSKI-KATZIR E, SOLOMON B. High affinity binding of monoclonal antibodies to the sequential epitope efrh of beta-amyloid peptide is essential for modulation of fibrillar aggregation. *J Neuroimmunol* 1999, **95** : 136-142
- FRENKEL D, KATZ O, SOLOMON B. Immunization against Alzheimer's beta -amyloid plaques via Efrh phage administration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000a, **97** : 11455-11459
- FRENKEL D, SOLOMON B, BENHAR I. Modulation of Alzheimer's beta-amyloid neurotoxicity by site-directed single-chain antibody. *J Neuroimmunol* 2000b, **106** : 23-31
- FRENKEL D, DORI M, SOLOMON B. Generation of Anti-beta-amyloid antibodies via phage display technology. *Vaccine* 2004, **22** : 2505-2508
- FROLICH L, GOTZ M, WEINMULLER M, YODIM M, BARTH N, et coll. (r)-, but not (s)-alpha lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase complex in vascular dementia, but not in Alzheimer dementia. *J Neural Transm* 2004, **111** : 295-310
- FU A-L, ZHANG X-M, SUN M-J. Antisense inhibition of acetylcholinesterase gene expression for treating cognition deficit in Alzheimer's disease model mice. *Brain Res* 2005, **1066** : 10-15
- GAMES D, BUTTINI M, KOBAYASHI D, SCHENK D, SEUBERT P. Mice as models: Transgenic approaches and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006, **9** : 133-149
- GANDY S, WALKER L. Toward modeling hemorrhagic and encephalitic complications of Alzheimer amyloid-beta vaccination in nonhuman primates. *Curr Opin Immunol* 2004, **16** : 607-615
- GASPARINI L, ONGINI E, WENK GL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in Alzheimer's disease: old and new mechanisms of action. *J Neurochem* 2004, **91** : 521-536
- GERLINGS M, LAUNER L, DE JONG F, RUITENBERG A, STIJNEN T, et coll. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2003, **53** : 607-615
- GELINAS DS, DASILVA K, FENILI D, ST GEORGE-HYSLOP P, MCLAURIN J. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 14657-14662
- GERVAIS F, CHALIFOUR R, GARCEAU D, KONG X, LAURIN J, et coll. Glycosaminoglycan mimetics: a therapeutic approach to cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2001, **8** : 28-35
- GERVAIS F, PAQUETTE J, MORISSETTE C, KRZYWKOWSKI P, YU M, et coll. Targeting soluble A β peptide with tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol of Aging* 2006, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.015

GERVAIS F. GAG mimetics: potential to modify underlying disease process in AD. *Neurobiol of Aging* 2004, **25** : S11-12

GHANBARI H, GHANBARI K, HARRIS P, JONES P, KUBAT Z, et coll. Oxidative damage in cultured human olfactory neurons from Alzheimer's disease patients. *Aging Cell* 2004, **3** : 41-44

GILMAN S, KOLLER M, BLACK RS, JENKINS L, GRIFFITH SG, et coll. Clinical effects of abeta immunization (An1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005, **64** : 1553-1562

GLABE CG, KAYED R. Common structure and toxic function of amyloid oligomers implies a common mechanism of pathogenesis. *Neurology* 2006, **66** : S74-78

GLATZ DC, RUJESCU D, TANG Y, BERENDT FJ, HARTMANN AM, et coll. The alternative splicing of Tau exon 10 and its regulatory proteins Clk2 and Tra2-Beta1 changes in sporadic Alzheimer's Disease. *J Neurochem* 2006, **96** : 635-644

GOTZ J, CHEN F, BARMETTLER R, NITSCH RM. Tau filament formation in transgenic mice expressing P3011 Tau. *J Biol Chem* 2001, **276** : 529-534

GROSSMAN M, FARMER J, LEIGHT S, WORK M, MOORE P, et coll. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005, **57** : 721-729

GUTZMANN H, HADLER D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm* 1998, **54** : 301-310

HAMDANE M, SMET C, SAMBO AV, LEROY A, WIERUSZESKI JM, et coll. Pin1: A therapeutic target in Alzheimer neurodegeneration. *J Mol Neurosci* 2002, **19** : 275-287

HAMDANE M, DOUREN P, BRETTEVILLE A, SAMBO AV, FERREIRA S, et coll. Pin1 allows for differential Tau dephosphorylation in neuronal cells. *Mol Cell Neurosci* 2006, **32** : 155-160

HAMPEL H, BUERGER K, ZINKOWSKI R, TEIPEL SJ, GOERNITZ A, et coll. Measurement of phosphorylated Tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: A comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry* 2004, **61** : 95-102

HANSSON O, ZETTERBERG H, BUCHHAVE P, LONDOS E, BLENNOW K, MINTHON L. Association between Csf biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A follow-up study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 228-234

HARDY J. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis: An update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 2006, **9** : 151-153

HARTMAN RE, IZUMI Y, BALES KR, PAUL SM, WOZNIAK DF, HOLTZMAN DM. Treatment with an amyloid-beta antibody ameliorates plaque load, learning deficits, and hippocampal long-term potentiation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005, **25** : 6213-6220

HEAD E, BARRETT EG, MURPHY MP, DAS P, NISTOR M, et coll. Immunization with fibrillar abeta(1-42) in young and aged canines: Antibody generation and characteristics, and effects on Csf and brain abeta. *Vaccine* 2006, **24** : 2824-2834

HERREMAN A, SERNEELS L, ANNAERT W, COLLEN D, SCHOONJANS L, DE STROOPER B. Total inactivation of γ -secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2000, **2** : 461-462

HOCK C, KONIETZKO U, PAPASSOTIROPOULOS A, WOLLMER A, STREFFER J, et coll. Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med* 2002, **8** : 1270-1275

HOCK C, KONIETZKO U, STREFFER JR, TRACY J, SIGNORELL A, et coll. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003, **38** : 547-554

HOLTZMAN DM, BALES KR, PAUL SM, DEMATTOS RB. Abeta immunization and anti-beta antibodies: Potential Therapies for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002, **54** : 1603-1613

HUDSON S, TABEL N. Acetyl-L-carnitine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD003158

HUSSAIN I, POWELL D, HOWLETT DR, TEW DG, MEEK TD, et coll. Identification of a novel aspartic protease (Asp2) as β -secretase. *Mol Cell Neurosci* 1999, **14** : 419-427

HYE A, LYNHAM S, THAMBISETTY M, CAUSEVIC M, CAMPBELL J, et coll. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain* 2006, **129** : 3042-3050

IBACH B, HAEN E, MARIENHAGEN J, HAJAK G. Clioquinol treatment in familial early onset of Alzheimer's disease: a case report. *Pharmacopsychiatry* 2005, **38** : 178-179

IQBAL K, GRUNDKE-IQBAL I. Pharmacological approaches of neurofibrillary degeneration. *Curr Alzheimer Res* 2005, **2** : 335-341

ISTRIN G, BOSIS E, SOLOMON B. Intravenous immunoglobulin enhances the clearance of fibrillar amyloid-beta peptide. *J Neurosci Res* 2006, **84** : 434-443

JANUS C, PEARSON J, MCLAURIN J, MATHEWS PM, JIANG Y, et coll. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000, **408** : 979-982

JARVIK G, WIJSMAN E, KUKULL W, SCHELLENBERG G, YU C, LARSON E. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology* 1995, **45** : 1092-1096

JICK H, ZORNBERG GL, JICK SS, SESHADRI S, DRACHMAN DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000, **356** : 1627-1631. Erratum in: *Lancet* 2001, **357** : 562

KALVODOVA L, KAHYA N, SCHWILLE P, EHEHALT R, VERKADE P, et coll. Lipids as modulators of proteolytic activity of BACE: Involvement of cholesterol, glycosphingolipids, and anionic phospholipids in vitro. *J Biol Chem* 2005, **280** : 36815-36823

KHLISTUNOVA I, BIERNAT J, WANG Y, PICKHARDT M, VON BERGEN M, et coll. Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: Aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem* 2006, **281** : 1205-1214

KITAZUME S, NAKAGAWA K, OKA R, TACHIDA Y, OGAWA K, et coll. *In vivo* cleavage of α 2,6-sialyltransferase by Alzheimer's β -secretase. *J Biol Chem* 2005, **280** : 8589-8595

KLUNK W, DEBNATH M, KOROS A, PETTEGREW J. Chrysamine-G, a lipophilic analogue of congo red, inhibits a beta-induced toxicity in PC12 cells. *Life Sci* 1998, **63** : 1807-1814

KLYUBIN I, WALSH DM, LEMERE CA, CULLEN WK, SHANKAR GM, et coll. Amyloid beta protein immunotherapy neutralizes abeta oligomers that disrupt synaptic plasticity *in vivo*. *Nat Med* 2005, **11** : 556-561

KOPAN R, GOATE A. A common enzyme connects Notch signaling and Alzheimer's disease. *Genes & Development* 2000, **14** : 2799-2806

KOTILINEK LA, BACSKAI B, WESTERMAN M, KAWARABAYASHI T, YOUNKIN L, et coll. Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002, **22** : 6331-6335

KURZ A, RIEMENSCHNEIDER M, BUCH K, WILLOCH F, BARTENSTEIN P, et coll. Tau protein in cerebrospinal fluid is significantly increased at the earliest clinical stage of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998, **12** : 372-377

LAI M-T, CROUTHAMEL M-C, DIMUZIO J, PIETRAK BL, DONOVIEL DB, et coll. A presenilin-independent aspartyl protease prefers the γ -42 site cleavage. *J Neurochem* 2006, **96** : 118-125

LE CORRE S, KLAFKI HW, PLESNILA N, HUBINGER G, OBERMEIER A, et coll. An Inhibitor of Tau hyperphosphorylation prevents severe motor impairments in Tau transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, **103** : 9673-9678

LESNE S, KOH MT, KOTILINEK L, KAYED R, GLABE CG, et coll. A Specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 2006, **440** : 352-357

LEVI-MONTALCINI R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987, **237** : 1154-1162

LEWIS J, MCGOWAN E, ROCKWOOD J, MELROSE H, NACHARAJU P, et coll. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P3011) Tau protein. *Nat Genet* 2000, **25** : 402-405

LIN X, KOELSCH G, WU S, DOWNS D, DASHTI A, TANG J. Human aspartyl protease memapsin 2 cleaves the beta-secretase site of beta-amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 1456-1460

LIPPENS G, SILLEN A, SMET C, WIERUSZESKI JM, LEROY A, et coll. Studying the natively unfolded neuronal Tau protein by solution NMR spectroscopy. *Protein Pept Lett* 2006, **13** : 235-246

LLEO A, GREENBERG S, JH G. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 2006, **57** : 513-533

LOMBARDO JA, STERN EA, MCLELLAN ME, KAJDASZ ST, HICKEY GA, et coll. Amyloid-beta antibody treatment leads to rapid normalization of plaque-induced neuritic alterations. *J Neurosci* 2003, **23** : 10879-10883

LOPEZ OL, BECKER JT, KLUNK W, SAXTON J, HAMILTON RL, et coll. Research evaluation and diagnosis of possible Alzheimer's disease over the last two decades: II. *Neurology* 2000, **55** : 1863-1869

LU KP. Pinning down cell signaling, cancer and Alzheimer's disease. *Trends Biochem Sci* 2004, **29** : 200-209

- LUO Y, BOLON B, KAHN S, BENNETT BD, BABU-KHAN S, et coll. Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's β -secretase, have normal phenotype and abolished β -amyloid generation. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 231-232
- MANDELKOW EM, STAMER K, VOGEL R, THIES E, MANDELKOW E. Clogging of axons by Tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiol Aging* 2003, **24** : 1079-1085
- MASLIAH E, HANSEN L, ADAME A, CREWS L, BARD F, et coll. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2005a, **64** : 129-131
- MASLIAH E, ROCKENSTEIN E, ADAME A, ALFORD M, CREWS L, et coll. Effects of alpha-synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron* 2005b, **46** : 857-868
- MIGLIORE L, FONTANA I, TRIPPI F, COLOGNATO R, COPPEDE F, et coll. Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes of mild cognitive impairment and AD patients. *Neurobiol Aging* 2005, **26** : 567-573
- MORGAN D, DIAMOND DM, GOTTSCHALL PE, UGEN KE, DICKEY C, et coll. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000, **408** : 982-985
- MORRIS M, EVANS D, BIENIAS J, TANGNEY C, BENNETT D, et coll. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002, **287** : 3230-3237
- NECULA M, CHIRITA CN, KURET J. Cyanine dye N744 Inhibits Tau fibrillization by blocking filament extension: Implications for the treatment of tauopathic neurodegenerative diseases. *Biochemistry* 2005, **44** : 10227-10237
- NICOLL JA, WILKINSON D, HOLMES C, STEART P, MARKHAM H, WELLER RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: A case report. *Nat Med* 2003, **9** : 448-452
- NICOLL JA, BARTON E, BOCHE D, NEAL JW, FERRER I, et coll. Abeta species removal after abeta42 immunization. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006, **65** : 1040-1048
- NIKOLIC WV, BAI Y, OBREGON D, HOU H, MORI T, et coll. Transcutaneous beta-amyloid immunization reduces cerebral beta-amyloid deposits without T cell infiltration and microhemorrhage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104** : 2507-2512. Epub 2007 Jan 30
- NOBLE W, PLANEL E, ZEHR C, OLM V, MEYERSON J, et coll. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 6990-6995
- ODDO S, BILLINGS L, KESLAK JP, CRIBBS DH, LAFERLA FM. Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated Tau aggregates via the proteasome. *Neuron* 2004, **43** : 321-332
- OLSSON A, VANDERSTICHELE H, ANDREASEN N, DE MEYER G, WALLIN A, et coll. Simultaneous measurement of beta-amyloid(1-42), total Tau, and phosphorylated Tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the Xmap technology. *Clin Chem* 2005, **51** : 336-345

ORGOGOZO JM, GILMAN S, DARTIGUES JF, LAURENT B, PUEL M, et coll. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after abeta42 immunization. *Neurology* 2003, **61** : 46-54

PARDODOSSI-PIQUARD R, PETIT A, KAWARAI T, SUNYACH C, ALVES DA COSTA C, et coll. Presenilin-dependent transcriptional control of the A β -degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of β APP and APLP. *Neuron* 2005, **46** : 541-554

PARDOSI-PIQUARD R, DUNYS J, YU G, ST GEORGE-HYSLOP P, ALVES DA COSTA C, CHECLER F. Neprilysin activity and expression are controlled by nicastrin. *J Neurochem* 2006, **97** : 1052-1056

PERRY G, CASTELLANI R, SMITH M, HARRIS P, KUBAT Z, et coll. Oxidative damage in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003, **106** : 552-556

PETERSEN R, THOMAS R, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005, **352** : 2379-2388

PICKHARDT M, GAZOVA Z, VON BERGEN M, KHLISTUNOVA I, WANG Y, et coll. Anthraquinones inhibit Tau aggregation and dissolve Alzheimer's paired helical filaments in vitro and in cells. *J Biol Chem* 2005a, **280** : 3628-3635

PICKHARDT M, VON BERGEN M, GAZOVA Z, HASCHER A, BIERNAT J, et coll. Screening for inhibitors of Tau polymerization. *Curr Alzheimer Res* 2005b, **2** : 219-226

PRATICO D, TROJANOVSKI JQ. Inflammatory hypotheses: novel mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration and new therapeutic targets? *Neurobiol Aging* 2000, **21** : 441-445

RACCHI M, BAETTA R, SALVIETTI N, IANNA P, FRANCESCHINI G, et coll. Secretory processing of amyloid precursor protein is inhibited by increase in cellular cholesterol content. *Biochem J* 1997, **322** : 893-898

RACKE MM, BOONE LI, HEPBURN DL, PARSADAINIAN M, BRYAN MT, et coll. Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta. *J Neurosci* 2005, **25** : 629-636.

RAMAN B, BAN T, YAMAGUCHI K, SAKAI M, KAWAI T, et coll. Metal ion-dependent effects of clioquinol on the fibril growth of an amyloid {beta} peptide. *J Biol Chem* 2005, **280** : 16157-16162

REFOLO L, MALESTER B, LAFRANCOIS J, BRYANT-THOMAS T, WANG R, et coll. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000, **7** : 321-331

REINES S, BLOCK G, MORRIS J, LIU G, NESSLY M, et coll. ROFECOXIB: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004, **62** : 66-71

RITCHIE C, BUSH A, MACKINNON A, MACFARLANE S, MASTWYK M, et coll. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003, **60** : 1685-1691

- ROBERDS SL, ANDERSON J, BASI G, BIENKOWSKI MJ, BRANSTETTER DG, et coll. BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary β -secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics. *Hum Mol Gen* 2001, **10** : 1317-1324
- SADOWSKI M, WISNIEWSKI T. Vaccines for conformational disorders. *Expert Rev Vaccines*, 2004, **3** : 279-290
- SANO M, ERNESTO C, THOMAS R, KLAUBER M, SCHAFER K, et coll. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1216-1222
- SANTACRUZ K, LEWIS J, SPIRES T, PAULSON J, KOTILINEK L, et coll. Tau Suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 2005, **309** : 476-481
- SAVAGE M, TRUSKO SP, HOWLAND DS, PINSKER LR, MISTRETTA S, et coll. Turnover of amyloid β -protein in mouse brain and acute reduction of its level by phorbol ester. *J Neurosci* 1998, **18** : 1743-1752
- SCHENK D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: The end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002, **3** : 824-828
- SCHENK D. Treatment of Alzheimer's disease: The beginning of a new era. *Curr Alzheimer Res* 2006, **3** : 177
- SCHENK D, HAGEN M, SEUBERT P. Current progress in beta-amyloid immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2004, **16** : 599-606
- SCHENK D, BARBOUR R, DUNN, W, GORDON G, GRAJEDA H, et coll. Immunization with amyloid-beta attenuates alzheimer-disease-like pathology in the Pdapp mouse. *Nature* 1999, **400** : 173-177
- SCHENK DB, SEUBERT P, GRUNDMAN M, BLACK R. A Beta immunotherapy: Lessons learned for potential treatment of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2005, **2** : 255-260
- SCHINDOWSKI K, BRETTEVILLE A, LEROY K, BEGARD S, BRION JP, et coll. Alzheimer's disease-like Tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated Tau transgenic mouse without any motor deficits. *Am J Pathol* 2006, **169** : 599-616
- SERGEANT N, BOMBOIS S, GHESTEM A, DROBECQ H, KOSTANJEVECKI V, et coll. Truncated beta-amyloid peptide species in pre-clinical Alzheimer's disease as new targets for the vaccination approach. *J Neurochem* 2003, **85** : 1581-1591
- SHEPHERD J, BLAUW G, MURPHY M, BOLLEN E, BUCKLEY B, et coll. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, **360** : 1623-1630
- SIDERA C, PARSONS R, AUSTEN BM. The regulation of β -secretase by cholesterol and statins in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2005, **229-230** : 269-273
- SIEMERS ER, QUINN JF, KAYE J, FARLOW MR, PORSTEINSSON A, et coll. Effects of a γ -secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 2006, **66** : 602-604

SINGER O, MARR RA, ROCKENSTEIN E, CREWS L, COUFAL NG, et coll. Targeting BACE1 with siRNAs ameliorates Alzheimer disease neuropathology in a transgenic model. *Nat Neurosci* 2005, **8** : 1343-1349

SINHA S, ANDERSON JP, BARBOUR R, BASI GS, CACCAVELLO R, et coll. Purification and cloning of amyloid precursor protein β -secretase from human brain. *Nature* 1999, **402** : 537-540

SJOGREN M, DAVIDSSON P, TULLBERG M, MINTHON L, WALLIN A, et coll. Both total and phosphorylated Tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, **70** : 624-630

SMET C, SAMBO AV, WIERUSZESKI JM, LEROY A, LANDRIEU I, et coll. The Peptidyl prolyl Cis/Trans-isomerase Pin1 recognizes the phospho-Thr212-Pro213 site on Tau. *Biochemistry* 2004, **43** : 2032-2040

SMET C, DUCKERT JF, WIERUSZESKI JM, LANDRIEU I, BUÉE L, et coll. Control of protein-protein interactions: Structure-based discovery of low molecular weight inhibitors of the interactions between Pin1 Ww domain and phosphopeptides. *J Med Chem* 2005a, **48** : 4815-4823

SMET C, WIERUSZESKI JM, BUÉE L, LANDRIEU I, LIPPENS G. Regulation of Pin1 peptidyl-prolyl Cis/Trans isomerase activity by its Ww binding module on a multi-phosphorylated peptide of Tau protein. *FEBS Lett* 2005b, **579** : 4159-4164

SOLOMON B. Immunotherapeutic strategies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol* 2001, **20** : 697-703

SOLOMON B. Anti-aggregating antibodies, a new approach towards treatment of conformational diseases. *Curr Med Chem* 2002, **9** : 1737-1749

SOLOMON B. Generation of anti-beta-amyloid antibodies via phage display technology towards Alzheimer's disease vaccination. *Vaccine* 2005, **23** : 2327-2330

SOLOMON B, FRENKEL D. Generation and brain delivery of anti-aggregating antibodies against beta-amyloid plaques using phage display technology. *J Neural Transm Suppl* 2002, **62** : 321-325

SONG E-S, JULIANO MA, JULIANO L, HERSH LB. Substrate activation of insulin-degrading enzyme (insulysin). A potential target for drug development. *J Biol Chem* 2003, **278** : 49789-49794

STRITTMATTER WJ, ROSES AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 4725-4727

STROZYK D, BLENNOW K, WHITE LR, LAUNER LJ. Csf A β 42 Levels Correlate with Amyloid-Neuropathology in a Population-Based Autopsy Study. *Neurology* 2003, **60** : 652-656

SZEKELY CA, THORNE JE, ZANDI PP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004, **23** : 159-169

TAKEDA A, LOVEMAN E, CLEGG A, KIRBY J, PICOT J, et coll. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 17-28

TARIOT P, FARLOW M, GROSSBERG G, GRAHAM S, MCDONALD S, GERGEL I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, **291** : 317-324

THAL L, THOMAS R, MULNARD R, SANO M, GRUNDMAN M, SCHNEIDER L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol* 2003a, **60** : 209-212

THAL L, GRUNDMAN M, BERG J, ERNSTROM K, MARGOLIN R, et coll. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003b, **61** : 1498-1502

TSAI LH, LEE MS, CRUZ J. Cdk5, a Therapeutic target for Alzheimer's disease? *Biochim Biophys Acta* 2004, **1697** : 137-142

TUSZYNSKI MH, U H-S, AMARAL DG, GAGE FH. Nerve growth factor infusion in primate brain reduces lesion-induced cholinergic neuronal degeneration. *J Neurosci* 1990, **10** : 3604-3614

TUSZYNSKI MH, THAL L, PAY M, SALMON DP, U H-S, et coll. A phase I clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer's disease. *Nat Med* 2005, **11** : 551-555

VAN OIJEN M, HOFMAN A, SOARES HD, KOUDSTAAL PJ, BRETILER MM. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: A prospective case-cohort study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 655-660

VANDERSTICHELE H, DE MEYER G, ANDREASEN N, KOSTANJEVECKI V, WALLIN A, et coll. Amino-truncated beta-amyloid42 peptides in cerebrospinal fluid and prediction of progression of mild cognitive impairment. *Clin Chem* 2005, **51** : 1650-1660

VASSAR R, BENNETT BD, BABU-KHAN S, KHAN S, MENDIAZ EA, et coll. β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999, **286** : 735-741

WEGGEN S, ERIKSEN JL, DAS P, SAGI SA, WANG R, et coll. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Ab42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001, **414** : 212-216

WEYER G, BABEJ-DOLLE R, HADLER D, HOFMANN S, HERRMANN W. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 1997, **36** : 73-82

WILCOCK DM, DICARLO G, HENDERSON D, JACKSON J, CLARKE K, et coll. Intracranially administered anti-abeta antibodies reduce beta-amyloid deposition by mechanisms both independent of and associated with microglial activation. *J Neurosci* 2003, **23** : 3745-3751

WILCOCK DM, MUNIREDDY SK, ROSENTHAL A, UGEN KE, GORDON MN, MORGAN D. Microglial activation facilitates abeta plaque removal following intracranial anti-abeta antibody administration. *Neurobiol Dis* 2004a, **15** : 11-20

WILCOCK DM, ROJIANI A, ROSENTHAL A, SUBBARAO S, FREEMAN MJ, GORDON MN, MORGAN D. Passive immunotherapy against abeta in aged App-transgenic mice reverses cognitive deficits and depletes parenchymal amyloid deposits in spite of increased vascular amyloid and microhemorrhage. *J Neuroinflammation* 2004b, **1** : 24

WILCOCK DM, ALAMED J, GOTTSCHALL PE, GRIMM J, ROSENTHAL A, et coll. Deglycosylated anti-amyloid-beta antibodies eliminate cognitive deficits and reduce parenchymal amyloid with minimal vascular consequences in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2006, **26** : 5340-5346

WILLEM M, GARRATT AN, NOVAK B, CITRON M, KAUFMANN S, et coll. Control of peripheral nerve myelination by the beta-secretase BACE1. *Science* 2006, **314** : 664-666

WILSON CA, DOMS RW, LEE VM-Y. Distinct presenilin-dependent and presenilin-independent γ -secretases are responsible for total cellular A β production. *J Neurosci Res* 2003, **74** : 361-369

WISNIEWSKI T, BROWN DR, SIGURDSSON EM. Therapeutics in Alzheimer's and prion diseases. *Biochem Soc Trans* 2002, **30** : 574-578

WOLOZIN B. Cholesterol and the biology of Alzheimers'disease. *Neuron* 2004, **41** : 7-10

WOLOZIN B, KELLMAN W, ROUSSEAU P, CELESIA GG, SIEGEL G. Decreased prevalence of Alzheimer's disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Arch Neurol* 2000, **57** : 1439-1443

XU H, GOURAS GK, GREENFIELD JP, VINCENT B, NASLUND J, et coll. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer β -amyloid peptides. *Nature Medicine* 1998, **4** : 447-451

YAN R, BIENKOWSKI MJ, SHUCK ME, MIAO H, TORY MC, et coll. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease β -secretase activity. *Nature* 1999, **402** : 533-537

ZANDI P, ANTHONY J, KHACHATURIAN A, STONE S, GUSTAFSON D, et coll. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004, **61** : 82-88

ZHANG Z, NADEAU P, SONG W, DONOVIEL D, YUAN M, et coll. Presenilins are required for γ -secretase cleavage of β AAPP and transmembrane cleavage of Notch. *Nat Cell Biol* 2000, **2** : 463-465

ZHANG B, MAITI A, SHIVELY S, LAKHANI F, MCDONALD-JONES G, et coll. Microtubule-binding drugs offset Tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 227-231

6

Neuropsychologie

Depuis une vingtaine d'années, grâce au développement de la neuropsychologie cognitive, à la prise de conscience du problème de santé publique posé par la maladie d'Alzheimer et à l'établissement de critères de diagnostic plus stricts, des progrès considérables ont été faits dans la description des perturbations cognitives associées à cette maladie.

Troubles de la mémoire

Les troubles de mémoire sont particulièrement marqués dans cette affection et en constituent le plus souvent le premier symptôme. Comme le montrent les études épidémiologiques longitudinales (Ritchie et coll., 2001 ; Amieva et coll., 2005) ou celles de patients MCI (*Mild Cognitive Impairment*), ces troubles sont plus sévères chez les patients qui développent rapidement la maladie d'Alzheimer plusieurs années même avant le début de la démence (Nestor et coll., 2004). Les théories actuelles en neuropsychologie considèrent la mémoire comme un ensemble fonctionnel constitué de différents systèmes parmi lesquels la mémoire épisodique est à la fois la plus élaborée et la plus vulnérable (pour revue, Eustache et Desgranges, 2003).

Mémoire épisodique

La mémoire épisodique permet d'enregistrer, de stocker et de récupérer des informations personnellement vécues situées dans leur contexte spatial et temporel d'acquisition (Tulving, 2001). Le rappel d'informations épisodiques requiert un « voyage mental » dans le temps et l'espace et s'accompagne d'un type de conscience particulier, la conscience auto-néotique (conscience de soi). De ce fait, elle joue un rôle majeur dans la construction de l'identité et dans la perception de soi, comme le démontre le sentiment de « vide », de perte d'identité ressenti par les amnésiques sévères.

Dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire épisodique est altérée, comme dans d'autres maladies dégénératives, ou même dans le vieillissement normal, mais la nature de ses perturbations est relativement spécifique de la

maladie d'Alzheimer (pour revues, Laisney et coll., 2004 ; Eustache et coll., 2006).

Les épreuves classiquement utilisées à des fins diagnostiques (rappel libre, rappel indicé, reconnaissance de listes de mots) (tableau 6.I) permettent de mettre en évidence des difficultés à acquérir des informations nouvelles et tentent de distinguer les troubles de l'encodage, du stockage ou de la récupération.

Tableau 6.I : Principaux outils neuropsychologiques

Fonctions cognitives	Outils neuropsychologiques	Caractéristiques de l'outil
Fonctions cognitives générales	MMSE Echelle de Mattis	
Mémoire épisodique	Echelle de mémoire de Wechsler Test de Rappel libre-Rappel indicé 16 items Test d'apprentissage de mots du California Figure de Rey Test des Portes	Rappel d'histoires, apprentissage de paires de mots, reproduction de dessins Apprentissage d'une série de 16 mots (procédure de Grober et Buschke) Apprentissage d'une série de 16 mots appartenant à 4 catégories Reproduction de mémoire d'une figure géométrique complexe Reconnaissance de photographies de portes
Mémoire sémantique/ langage	Déno 80 Fluence verbale (critères sémantiques) Test de connaissances sémantiques	Dénomination d'images Produire oralement le plus grand nombre de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée Questionnaire portant sur les connaissances générales et spécifiques de concepts
Mémoire de travail	Empan de chiffres Paradigme de Brown-Peterson	Répétition de séries croissantes de chiffres Restitution de séries de 3 lettres (ou mots) après un délai occupé par une tâche interférente
Fonctions exécutives	<i>Trail-making test</i> (flexibilité mentale) Stroop (inhibition) Test de Wisconsin	Relier des chiffres et des lettres dans l'ordre en alternant les 2 séries (1 A 2 B 3 C ...) Dénommer la couleur de l'encre avec laquelle des mots (noms de couleur) sont écrits, sachant qu'il y a conflit entre les deux (ex : « rouge » est écrit en vert) Classement de cartes selon différents critères
Capacités visuo-constructives	Copie de la figure de Rey	Copie d'une figure géométrique complexe

Dans la maladie d'Alzheimer, les perturbations se traduisent par des performances déficitaires dans toutes les épreuves. Les capacités d'encodage sont perturbées, comme le montre l'absence d'amélioration notable des performances dans les épreuves de rappel indicé ou de reconnaissance par rapport au rappel libre (Salmon et Lange, 2001). De ce fait, les troubles mnésiques des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont qualifiés « d'authentiques » par opposition aux troubles « apparents » liés par exemple à l'utilisation de stratégies inefficaces ou à des troubles attentionnels qui retentissent sur les performances mnésiques (Grober et Buschke, 1987). Ces difficultés s'expliqueraient principalement par une incapacité à encoder spontanément les caractéristiques sémantiques du matériel à mémoriser (Dalla Barba et Goldblum, 1996 ; Backman et Small, 1998). De plus, les patients ne bénéficient pas ou peu des indices sémantiques fournis lors de l'encodage (Carlesimo et coll., 1998). Le fait que certains patients commettent des erreurs sémantiques suggère qu'ils ont stocké une information insuffisante qui ne leur permet pas de caractériser chaque item de manière unique. Les items peuvent alors être confondus avec d'autres items sémantiquement proches. Certaines données révèlent aussi des troubles du stockage de l'information, engendrant un taux d'oubli plus important après un délai (Bondi et coll., 1994). Enfin, la phase de récupération est elle aussi perturbée. En effet, la présentation d'indices permet, tout du moins au début de la maladie, d'améliorer le rappel du patient sans pour autant parvenir à le normaliser (Lipinska et coll., 1994).

Outre les diminutions de performances, l'aspect qualitatif des productions des patients guide également la démarche diagnostique. Par exemple, les épreuves d'apprentissage de listes de mots sur plusieurs essais font apparaître une phase de plateau dès le deuxième essai. De plus, les patients produisent des intrusions (des mots qui n'appartiennent pas à la liste initiale) en rappel libre et en rappel indicé (Gainotti et Marra, 1994 ; Dalla Barba et Wong, 1995). Les intrusions produites lors de ces deux types de rappel seraient de nature différente. En effet, les intrusions produites en rappel libre n'ont pas de lien avec la catégorie sémantique des mots étudiés alors que celles produites en rappel indicé correspondent souvent aux items prototypiques des catégories proposées en indice (Ergis et coll., 1994). De plus, Desgranges et collaborateurs (2002) ont montré que les intrusions en rappel libre sont corrélées avec le score de fluence verbale et seraient liées à des processus de récupération stratégique. En revanche, les intrusions en rappel indicé seraient suscitées de manière plus automatique en réponse à l'indice proposé. Le nombre de fausses reconnaissances produites par les patients atteints de maladie d'Alzheimer est soit plus faible soit plus important que chez les témoins, selon les paradigmes utilisés (Budson et coll., 2002 ; Gallo et coll., 2004, pour revue).

Dans les consultations mémoire, l'une des épreuves les plus utilisées pour évaluer la mémoire épisodique est le test dérivé d'une procédure mise au point par Grober et Buschke intitulée « le rappel libre – rappel indicé

16 items » (Van Der Linden, 2004). Ce test repose sur le principe de la profondeur de l'encodage (le sujet est invité à effectuer un traitement sémantique sur les mots qui lui sont présentés) et sur celui de la spécificité de l'encodage (les indices fournis lors de la récupération sont les mêmes que lors de l'encodage). Il permet de mettre en évidence des troubles de l'encodage (les indices sont peu efficaces et la reconnaissance est déficitaire), du stockage (taux d'oubli accentué) et de la récupération (amélioration partielle des performances grâce aux indices). Ce test a fait les preuves de sa sensibilité et de sa spécificité lors d'une étude comparative entre sujets témoins et patients atteints de maladie d'Alzheimer (Ergis et coll., 1994) et il apporte des arguments intéressants dans le diagnostic différentiel avec les autres démences (Pasquier et coll., 2001).

La procédure de Grober et Buschke présente cependant des limites puisque le fait de fournir des indices catégoriels au sujet lors de l'encodage des items empêche l'étude de ses capacités d'encodage spontané. Les épreuves d'apprentissage de mots sans consignes spécifiques au moment de l'encodage permettent à l'inverse d'évaluer ces capacités et sont surtout intéressantes si elles proposent plusieurs conditions d'encodage (Eustache et coll., 2000). Ainsi, Schrijnemaekers et coll. (2006) ont réalisé une étude longitudinale, sur 2 à 3 ans, avec une épreuve d'apprentissage de 12 mots appartenant à 3 catégories sémantiques, sans donner de consigne particulière au moment de l'encodage. Ils montrent un effet d'apprentissage chez les sujets sains, et non chez les patients MCI, particulièrement chez ceux qui par la suite développeront la maladie d'Alzheimer (convertisseurs) ; ceci reflète, selon les auteurs, l'absence de stratégies efficaces de mémorisation. De plus, des effets plafonds ont parfois été observés au test de Grober et Buschke, ce qui nuit à la discrimination entre les groupes. C'est la raison pour laquelle un nouveau test de mémoire épisodique a été élaboré, le « *double memory test* » (Buschke et coll., 1995), test de rappel indicé composé de deux parties comportant chacune 64 mots, répartis en 16 catégories. Ce test, à la fois sensible et spécifique (Buschke et coll., 1997), a inspiré un test en langue française, le RI 48, (rappel indicé sur 48 items) qui présente les mêmes qualités métrologiques que le test original (Ivanoiu et coll., 2005).

Dans la maladie d'Alzheimer, la mémorisation de matériel visuel est également déficitaire, comme le montrent les études réalisées avec le test des portes (Greene et coll., 1996), ou le DMS48, test de reconnaissance mis au point par Barbeau et coll. (2004). Des épreuves de mémorisation conjuguée d'informations factuelles et spatiales, par exemple des visages situés dans des emplacements précis, sont recommandées par certains auteurs (Nestor et coll., 2004 ; Clague et coll., 2005 ; Dudas et coll., 2005).

Outre les difficultés à acquérir des informations nouvelles, les patients atteints de maladie d'Alzheimer éprouvent des difficultés à restituer des souvenirs personnels. Cette dimension peut être explorée par la méthode des mots indices ou à l'aide de questionnaires de mémoire autobiographique,

comme celui de Kopelman et coll. (1989), traduit par Van Der Linden et ses collaborateurs, ou le TEMPau (test épisodique de mémoire du passé autobiographique ; Piolino et coll., 2000). Le principe général est d'évaluer la capacité à rappeler des événements autobiographiques spécifiques en fonction de plusieurs (trois ou cinq) périodes de vie. Les troubles sont importants dès le début de la maladie (Nestor et coll., 2002 ; Fromholt et coll., 2003) et retentissent sur le sentiment d'identité des patients (Addis et Tippett, 2004). En début de maladie, il existe un gradient de Ribot caractérisé par une meilleure préservation des souvenirs anciens par rapport aux souvenirs récents (Thomas-Antérion et coll., 2000 ; Piolino et coll., 2003 ; Eustache et coll., 2004 ; Sartori et coll., 2004 ; Ivanoiu et coll., 2006 ; Meeter et coll., 2006). Toutefois, le gradient temporel semble dû à la sémantisation des souvenirs anciens, tandis que les souvenirs strictement épisodiques, situés dans le temps et l'espace, riches de détails et empreints d'un sentiment de reviviscence, sont altérés, quelle que soit la période de vie explorée.

L'étude de la conscience auto-noétique, associée à la mémoire épisodique, est relativement rare dans la maladie d'Alzheimer. Elle est pourtant possible grâce au paradigme R/K (pour « *remember/know* », ou « je me souviens/je sais ») associé à une tâche de reconnaissance classique ou à des questionnaires autobiographiques. Dans les deux cas, après production de sa réponse, le sujet est invité à dire s'il se souvient véritablement de l'item ou de l'événement ou s'il sait simplement que l'item était présent ou que l'événement s'est produit. Les quelques études publiées (Dalla Barba, 1997 ; Piolino et coll., 2003 ; Rauchs et coll., 2006) montrent que les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont tendance à fournir moins de réponses R (même s'ils en donnent encore), et surtout qu'ils ont des difficultés à les justifier, c'est-à-dire à rapporter des détails contextuels permettant de préciser leurs réponses. En quelque sorte, les patients peuvent avoir l'impression de revivre l'événement initial sans pour autant pouvoir accéder à l'ensemble des détails contextuels qui entourent l'événement.

Au total, dans la maladie d'Alzheimer, le déficit de mémoire épisodique se manifeste quelle que soit la tâche employée. Plusieurs études se sont intéressées à la mémoire épisodique des patients MCI, pour déterminer les capacités les plus perturbées ou celles permettant de prédire une évolution vers la maladie d'Alzheimer (Arnaiz et Almkvist, 2003 ; Spaan et coll., 2003 ; Chételat et coll., 2005). Plusieurs auteurs ont souligné l'intérêt du rappel différé (Tierney et coll., 1996 ; Petersen et coll., 1999 ; Artero et Ritchie, 2003), mais certains ont montré que le rappel immédiat (Jacobs et coll., 1995) était aussi un bon prédicteur du déclin. De même, des perturbations du rappel indicé (Grober et coll., 2000 ; Boeve et coll., 2003 ; Ivanoiu et coll., 2005 ; Traykov et coll., 2005 ; et, pour revues, Dubois et Albert, 2004 ; Gauthier et coll., 2006), mais aussi du rappel libre (Howieson et coll., 1997 ; Backman et Small, 1998) et de la reconnaissance (Backman et coll., 2001), de la mémoire verbale (Chen

et coll., 2000 ; Elias et coll., 2000 ; Small et coll., 2000) et de la mémoire non verbale (Berent et coll., 1999 ; Petersen et coll., 1999 ; Swainson et coll., 2001 ; Kawas et coll., 2003 ; Blackwell et coll., 2004) ont été mises en évidence chez des patients MCI. Le déficit de reconnaissance se manifeste davantage dans les épreuves de reconnaissance oui/non que dans les épreuves à choix forcé, ce qui s'expliquerait par l'implication de processus stratégiques dans les premières et de processus de familiarité dans les secondes (Westerberg et coll., 2006). Il semble donc difficile de conclure, la diversité des résultats étant liée à l'hétérogénéité des populations étudiées et des tâches employées. Une étude récente présente l'intérêt d'avoir étudié un groupe de patients MCI amnésiques, strictement sélectionnés selon les critères de Petersen et coll. (2001) avec plusieurs types de tâches de mémoire épisodique (Perri et coll., 2005). La plupart des scores des patients sont déficitaires : l'apprentissage de listes de mots reliés sémantiquement ou non, l'effet de primauté (rappel des premiers mots de la liste), la reconnaissance des mots et le rappel d'une histoire ou d'une figure géométrique. La mesure qui s'avère à la fois la plus sensible et la plus spécifique est le rappel différé d'une liste de mots reliés sémantiquement, ce qui peut s'expliquer par la difficulté des patients à organiser les items à mémoriser par catégorie sémantique.

Mémoire sémantique

La mémoire sémantique correspond à la mémoire des mots, des concepts, des connaissances sur le monde ainsi que des connaissances générales sur soi-même, c'est-à-dire la sémantique personnelle, indépendamment de leur contexte d'acquisition. Elle est perturbée très tôt dans la maladie d'Alzheimer (Perry et coll., 2000), alors qu'elle résiste bien aux effets de l'âge, ce qui fait de son atteinte un argument précieux en faveur d'une maladie neurodégénérative. Les troubles de la mémoire sémantique se manifestent dans le langage spontané par un discours vague et par des circonlocutions. Le manque du mot est particulièrement net dans les tâches de dénomination qui révèlent un trouble parfois compensé dans le langage courant ; dans ces épreuves, les patients produisent fréquemment des réponses super-ordonnées (du type « animal » pour « tigre ») et des paraphrasies sémantiques (« lion » pour « tigre »). Les troubles concernent aussi la connaissance des personnes célèbres (Thompson et coll., 2002 ; Delazer et coll., 2003 ; Estevez-Gonzalez et coll., 2004).

Ces perturbations peuvent traduire soit un simple trouble de l'accès au lexique (le patient ne trouve pas le mot précis mais conserve la signification des concepts), soit une perte des concepts eux-mêmes. Selon l'hypothèse du trouble de l'accès (Ober et Shenaut, 1999), l'intégrité des connaissances pourrait être mise en évidence avec des épreuves qui ne requièrent pas l'utilisation de stratégies ou de capacités attentionnelles. L'hypothèse du trouble central (Salmon et coll., 1999) reflèterait une détérioration des représentations sémantiques.

142 La distinction entre trouble de l'accès et trouble central de la mémoire

sémantique, parfois difficile à établir, peut s'appuyer sur les critères suivants (Shallice, 1988) : l'atteinte centrale se traduit notamment par une constance des erreurs sur les mêmes items d'une épreuve à l'autre et lors d'examens répétés ; les attributs des concepts sont perturbés en priorité, alors que les connaissances générales sont préservées. Ainsi, le patient peut ne plus savoir que le pelage d'un tigre est bigarré de rayures, qu'un lion porte une crinière, tout en sachant qu'il s'agit d'animaux sauvages. L'hypothèse de la dégradation de la mémoire sémantique trouve des arguments dans des études extensives utilisant des épreuves différentes (dénomination, désignation, définition) dans des modalités différentes (visuelle, verbale) pour évaluer l'intégrité des mêmes concepts (Hodges et coll., 1992b ; Rogers et coll., 2006). Le déficit du stock sémantique est confirmé par les études ayant utilisé des paradigmes d'amorçage sémantique afin d'évaluer l'intégrité du réseau sémantique.

Le phénomène d'amorçage sémantique correspond à une facilitation du traitement (diminution du temps de réponse ou du nombre d'erreurs) d'un item cible (lion) lorsqu'il est précédé d'un item amorce qui lui est sémantiquement relié (tigre). L'étude des effets d'amorçage sémantique permet une évaluation implicite et directe de la mémoire sémantique. Les résultats des études ayant utilisé ce paradigme sont, à première vue, hétérogènes (Giffard et coll., 2005). Certains auteurs révèlent chez les patients des effets d'amorçage inférieurs à ceux de la population témoin (Silveri et coll., 1996), alors que d'autres ont rapporté des performances comparables (Chenery et coll., 1994 ; Nakamura et coll., 2000 ; Martins et Lloyd, 2006) ou même supérieures (hyperamorçage) (Chertkow et coll., 1994 ; Bell et coll., 2001 ; Duong et coll., 2006). L'hyperamorçage, initialement difficile à interpréter, a été clarifié par l'étude transversale et longitudinale de Giffard et coll. (2001, 2002). Ce phénomène survient essentiellement au début de la maladie, lorsque les connaissances sémantiques commencent à se dégrader, perdant d'abord leurs attributs spécifiques. En perdant les attributs qui permettent de les distinguer, les connaissances proches sémantiquement seraient confondues (le tigre et le lion deviennent un même félin), amplifiant ainsi l'effet d'amorçage. À un stade plus avancé, lorsque les concepts se dégradent dans leur intégralité, les effets d'amorçage deviennent inférieurs à ceux des sujets témoins. Le stade de la démence est donc un déterminant majeur pour l'ampleur des effets d'amorçage sémantique.

L'examen de la mémoire sémantique peut s'appuyer sur des épreuves classiquement utilisées dans le domaine de l'aphasie, comme la dénomination d'images ou la fluence verbale (tableau 6.1), mais également sur des épreuves plus spécifiques, telles le *Pyramid and Palm Tree Test* (Howard et Patterson, 1992) ou certains sous-tests de la batterie de Birmingham (Riddoch et Humphreys, 1993) ou du Protocole d'évaluation des gnosies visuelles (Agniel et coll., 1994). Le test des fluences verbales (évoquant de mots à partir d'un critère) constitue l'une des mesures les plus sensibles des déficits sémantiques. Toutefois, il s'agit d'une tâche complexe qui met en jeu non seulement des

connaissances sémantiques mais aussi d'autres composantes cognitives comme l'attention et la mémoire de travail. L'utilisation combinée d'une tâche de fluence à critère sémantique (noms d'animaux) et d'une tâche à critère orthographique (mots qui commencent par la lettre P) permet de mieux comprendre la nature des perturbations. En effet, les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent des performances déficitaires pour les deux types de fluence, mais leurs troubles sont plus importants en fluence catégorielle qu'en fluence orthographique (voir la méta-analyse de Henry et coll., 2004). Or, ces deux épreuves requièrent les mêmes capacités d'attention et de mémoire de travail et la première implique davantage la mémoire sémantique, suggérant que les troubles de la mémoire sémantique expliquent en priorité ce profil de performances.

La fluence sémantique est d'ailleurs perturbée très tôt dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer, puisque des déficits ont été mis en évidence dans des études épidémiologiques plusieurs années avant l'apparition de la démence (Weingartner et coll., 1993 ; Elias et coll., 2000 ; Chen et coll., 2000 et 2001), jusqu'à 9 ans avant (Amieva et coll., 2005) ou chez des patients MCI (Visser et coll., 2000 et 2001 ; Artero et Ritchie, 2003) et sont prédictifs du déclin cognitif (Chételat et coll., 2005). Chez les patients MCI, ceci a été montré grâce à des analyses de groupes (comparaison de performances de groupes de patients à celles de sujets sains, ou régression entre des performances initiales de patients et performances ultérieures), alors qu'au niveau individuel, même si leurs performances peuvent être inférieures à la moyenne, elles ne sont pas pathologiques. La diminution de la fluence verbale a été mise en évidence tant avec des épreuves classiques (noms d'animaux) qu'avec une épreuve de fluence sémantique personnelle qui consiste à énumérer des noms de personnes connues à différentes époques de la vie (Chételat et coll., 2005). L'analyse des types de réponses fournies lors de ces épreuves renseigne également sur la nature des perturbations : les sujets sains regroupent leurs réponses par sous-catégories sémantiques (les animaux de la ferme, puis du zoo...), alors que les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Troyer et coll., 1998 ; Gomez et White, 2006) et MCI (Murphy et coll., 2006) font des regroupements sémantiques de moins grande taille, ce qui témoigne de l'atteinte de leur mémoire sémantique.

D'autres troubles de la mémoire sémantique ont été mis en évidence dans des groupes de patients MCI (Swainson et coll., 2001 ; Storandt et coll., 2002 ; Blackwell et coll., 2004 ; Hodges et coll., 2006 ; Adlam et coll., 2006 ; Chételat et coll., 2005, pour revue) et s'avèrent être parmi les meilleurs indices prédictifs du déclin cognitif ultérieur. Ces troubles semblent se manifester d'abord dans les épreuves explicites de mémoire sémantique avant de toucher les épreuves implicites, comme le suggère l'étude récente de Duong et coll. (2006) montrant des perturbations dans les épreuves de dénomination et de connaissances sémantiques, mais une préservation des effets d'amorçage sémantique chez les patients MCI.

Mémoire de travail

La mémoire de travail est également un système de mémoire précocement perturbé dans la maladie d'Alzheimer. En référence au modèle de mémoire de travail proposé par Baddeley et ses collaborateurs (Baddeley, 1986), les différentes composantes sont atteintes de façon inégale. Les performances aux tâches d'empan auditivo-verbal sont généralement abaissées (Desgranges et coll., 1996 ; Collette et coll., 1999) (tableau 6.I). L'effet de récence (ou tendance à restituer préférentiellement les derniers mots d'une liste) peut également être perturbé, mais pas au tout début de la maladie (Perri et coll., 2005). Quelques épreuves censées évaluer le calepin visuo-spatial indiquent une baisse des performances (Orsini et coll., 1988), mais celle-ci pourrait ne pas être spécifique à une déficience de la voie visuo-spatiale, mais secondaire à une atteinte de « l'administrateur central ». Cette atteinte retentirait sur toutes les sous-composantes de la mémoire de travail, l'administrateur central étant responsable du déploiement stratégique des ressources attentionnelles. De nombreux travaux utilisant des paradigmes divers ont bien mis en évidence cette perturbation de l'administrateur central. Plusieurs épreuves reposent sur le principe de la double tâche et testent la capacité du sujet à maintenir à court terme des informations, tout en allouant son attention à un traitement cognitif concurrent. Différentes adaptations du paradigme de Brown-Peterson ont été utilisées : le principe général est de rappeler des informations (courte série de lettres, de syllabes...) après un bref délai (ne dépassant pas 30 secondes), occupé par une tâche interférente (par exemple compter à rebours de deux en deux), empêchant ainsi la répétition de l'information à mémoriser. Un trouble sévère est observé dans cette tâche chez les patients Alzheimer, même après un court délai de rétention (Kalpouzos et coll., 2005 ; Sebastian et coll., 2006). Collette et coll. (1999) ont confirmé que les patients souffrant de maladie d'Alzheimer sont rapidement déficitaires dans les paradigmes exigeant la réalisation simultanée de deux tâches, ainsi que lors de la manipulation de l'information stockée en mémoire de travail, comme dans l'épreuve α -span qui consiste à restituer dans l'ordre alphabétique une petite série de mots présentés dans le désordre. Cette atteinte de l'administrateur central doit donc être considérée comme l'une des perturbations cognitives fondamentales de la maladie d'Alzheimer, qui se répercute sur de multiples tâches (Belleville et coll., 2003).

Autres systèmes de mémoire

Toutes trois précocement perturbées dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et la mémoire de travail sont des systèmes de mémoire de haut niveau sur un plan ontogénétique et phylogénétique (Eustache et Desgranges, 2003). La pathologie affecte donc en priorité les systèmes de mémoire les plus élaborés. En revanche, les systèmes de plus bas niveau, qui mettent en jeu des processus automatiques, semblent

plus résistants, tout du moins aux premiers stades de l'affection. Il en est ainsi du système de représentations perceptives, qui sous-tend les effets d'amorçage perceptif, et de la mémoire procédurale.

Les effets d'amorçage perceptif, quand ils sont mesurés avec des épreuves adaptées, sont préservés dans la maladie d'Alzheimer (par exemple, Park et coll., 1998 ; Willems et coll., 2002 ; Ballesteros et Reales, 2004). Ce résultat ne doit pas être confondu avec les données concernant l'amorçage sémantique qui est au contraire généralement perturbé. Les résultats plus inconstants obtenus avec diverses épreuves, comme les tâches classiques consistant à compléter des mots, le sont vraisemblablement parce que ces épreuves évaluent des processus très divers : amorçage perceptif et conceptuel, mais aussi composantes explicites de la mémoire.

Les résultats concernant la mémoire procédurale sont variables selon les tâches utilisées. Les capacités à acquérir des aptitudes perceptivo-motrices (comme le *rotor test*) sont le plus souvent préservées (Eslinger et Damasio, 1986 ; Heindel et coll., 1989 ; Bondi et Kaszniak, 1991 ; Bondi et coll., 1993 ; Desgranges et coll., 1996 ; Deweer et coll., 1994 ; Dick et coll., 1995, 1996, 2000 et 2003). Les études portant sur l'apprentissage de procédures perceptivo-verbales, comme la lecture en miroir (Grober et coll., 1992 ; Deweer et coll., 1993, 1994 et 1996) ou cognitives (Grafman et coll., 1990 ; Hirono et coll., 1996), rapportent des résultats plus mitigés, dépendant de la complexité de la tâche. Cowles et coll. (2003) ont par exemple rapporté le cas d'un patient violoniste ayant pu apprendre à jouer un air nouveau. En fait, la mémoire procédurale, par elle-même, n'est pas perturbée dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, mais la présence de divers troubles cognitifs (mémoire épisodique, mémoire de travail...) gêne les premières phases de l'apprentissage, avant que celui-ci ne soit automatisé (Beaunieux et coll., 2006). En revanche, les procédures acquises de longue date, comme jouer d'un instrument, faire des puzzles complexes, jouer au bridge sont relativement résistantes à la maladie (Beatty et coll., 1994 et 1997).

Attention et fonctions exécutives

Les données de la littérature convergent vers une atteinte des fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer (Duke et Kaszniak, 2000 ; Albert et coll., 2001 ; Perry et Hodges, 2003). Leur perturbation est souvent précoce, et peut se manifester à un stade prédéméntiel. La détection et l'évaluation des troubles exécutifs sont un enjeu important compte tenu des répercussions très larges dans la vie quotidienne des patients. Qui plus est, une atteinte des fonctions exécutives peut gêner la prise de conscience des déficits par le patient, ce qui peut compromettre toute tentative de prise en charge. Stokholm et coll. (2006) ont recherché des troubles exécutifs dans

un groupe de 36 patients atteints de maladie d'Alzheimer à l'aide de 7 tests. Les déficits étaient variables d'un patient à l'autre, mais présents chez 76 % d'entre eux à au moins un test. Le test des estimations cognitives (estimations du poids d'un éléphant, de la longueur du cou d'une girafe ou de la colonne vertébrale humaine, par exemple) a montré des perturbations dans la maladie d'Alzheimer, attribuées à leur difficulté à maintenir des informations sémantiques en mémoire de travail pour réaliser la tâche (Levinoff et coll., 2006). L'épreuve de catégorisation de cartes de Wisconsin est parfois utilisée et se révèle sensible, y compris dans le MCI (Nagahama et coll., 2003), mais elle présente l'inconvénient d'être « multidéterminée », ce qui conduit parfois à lui préférer le recours à des tâches plus simples, impliquant des fonctions exécutives « de base », comme la flexibilité mentale ou la capacité d'inhibition. Des perturbations de la flexibilité mentale ont été mises en évidence chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et MCI, à l'aide du *Trail Making test* (Van der Flier et coll., 2002) (tableau 6.I). Des diminutions des capacités d'inhibition ont été montrées à l'aide du test de Hayling (qui demande de compléter des phrases en évitant les automatismes) et du test de *Stroop* (Belleville et coll., 2006). De façon intéressante, Duong et coll. (2006) ont montré que le déficit à une tâche de *Stroop* chez des patients MCI n'apparaissait que dans une condition impliquant un traitement sémantique, mais pas dans la condition classique. Amieva et collaborateurs (2004) ont souligné le contraste entre l'atteinte des processus d'inhibition volontaires et la préservation des processus d'inhibition automatiques.

Troubles instrumentaux

Les fonctions instrumentales, telles que le langage ou les praxies, sont également altérées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Langage

Les troubles du langage font partie intégrante de la symptomatologie de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les différents aspects du langage ne sont pas touchés dans les mêmes proportions. Les troubles lexico-sémantiques sont marqués, contrastant avec une relative intégrité de la phonologie, de la morphologie et de la syntaxe (Martin et Fedio, 1983 ; Murdoch et coll., 1987). Lorsque la démence est encore légère, les troubles sont dominés par un manque du mot. Au stade de démence modérée, le manque du mot est de plus en plus présent, les paraphasies sémantiques, les persévérations d'un élément (syllabe ou mot) ou d'un thème sont de plus en plus nombreuses. La compréhension orale devient déficiente et l'écriture contient des paraphrasies. À un stade sévère, les

patients peuvent être mutiques ou conserver une production restreinte à l'écholalie ou aux palilalies.

Les épreuves de dénomination d'images comme la Deno 80 (Deloche et Hannequin, 1997) sont particulièrement informatives car elles mettent en évidence le manque du mot qui constitue un signe fréquent et parfois précoce de l'affection. Des batteries comprenant de nombreuses images bien contrôlées selon différents paramètres (familiarité, complexité visuelle, canonicité...) sont utiles pour étudier les effets « catégorie-spécifiques » qui peuvent être observés dans la maladie d'Alzheimer (Gaillard et coll., 1998 ; Zannino et coll., 2006 et 2007).

L'examen du langage écrit revêt un intérêt tout particulier, d'une part parce que certaines perturbations sont précoces et, d'autre part, parce qu'elles sont relativement spécifiques. Dans la maladie d'Alzheimer, la lecture de mots est généralement préservée jusqu'à un stade avancé de l'évolution, même si la compréhension est parfois altérée. L'écriture peut au contraire être précocement perturbée. La plupart des études adoptant une approche cognitive se sont intéressées aux processus centraux (voies lexicale et phonologique), et rapportent une prédominance de troubles lexicaux avec des difficultés à écrire des mots irréguliers ou non transparents sur le plan des correspondances phonème-graphème. L'altération des processus périphériques (système allographique et patrons moteurs graphiques) a été moins décrite car peu étudiée (Platel et coll., 1993 ; Hughes et coll. 1997 ; Venneri et coll., 2002). Les patients présentant des troubles périphériques ont tendance à écrire en lettres majuscules d'imprimerie et à mélanger cursives minuscules et majuscules d'imprimerie au sein d'un même mot (Eustache et Lambert, 1996, pour revue). Bien que l'atteinte de la voie lexico-sémantique soit considérée comme la forme la plus fréquente en début de maladie, suivie par les troubles périphériques, cette succession des troubles n'est pas systématique (Luzzatti et coll., 2003 ; Lambert et coll., sous presse). L'écriture sous dictée de mots réguliers, irréguliers ou de non-mots ainsi que de lettres isolées est particulièrement pertinente pour explorer ces différentes perturbations.

Praxies

L'apraxie fait partie de la sémiologie classique de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, elle a donné lieu à beaucoup moins de travaux que les troubles de la mémoire et du langage.

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent des difficultés à réaliser des gestes sur ordre, tels que des pantomimes ou des gestes d'utilisation d'objets (Foundas et coll., 1999), avec utilisation de parties de leur corps comme objet (Kato et coll., 2001). Mozaz et coll. (2006) ont mis en évidence des difficultés à réaliser des gestes transitifs (par exemple, geste de planter un clou), ainsi qu'à reconnaître les gestes corrects parmi des distracteurs. Toutes

ces perturbations ont été mises sur le compte de l'apraxie idéomotrice qui se caractérise par l'incapacité d'exécuter un geste à la demande, alors que le patient peut effectuer ce même geste spontanément. Ce terme fait référence à une terminologie ancienne mais toujours employée. Pourtant, les déficits de reconnaissance s'inscrivent dans le cadre de troubles du système conceptuel, tel qu'il est défini par le modèle de Roy et Square (1985), distinguant système conceptuel et système de production. Le premier fournit la représentation abstraite de l'action et le second permet sa réalisation effective. Le système conceptuel est évalué au moyen d'épreuves de détection de gestes corrects parmi des réalisations erronées alors que l'évaluation du système de production invite le patient à exécuter certains gestes, le plus souvent sur imitation. Dans la maladie d'Alzheimer, le système conceptuel est perturbé (Ochipa et coll., 1992 ; Schwartz et coll., 2000). Les deux systèmes sont souvent altérés chez les mêmes patients, mais il peut exister des dissociations (Blondel et coll., 2001). L'apraxie de l'habillement constitue également une perturbation fréquemment observée dans la maladie d'Alzheimer aux stades relativement avancés de l'évolution.

L'apraxie constructive est un syndrome fréquent et souvent précoce dans la maladie d'Alzheimer (Guerin et coll., 2002). Elle peut se manifester dès l'exécution du dessin sur ordre oral, ce qui reflète souvent des troubles de conceptualisation (voir par exemple le dessin d'une horloge, Rouleau et coll., 1996) ou bien prédominer en copie, voire prendre la forme d'un phénomène d'accolement au modèle, ou *closing-in* (Kwak, 2004). Des troubles visuo-constructifs ont aussi été mis en évidence dans des groupes de patients MCI (Backman, 1998 ; Storandt et coll., 2002 ; Artero et Ritchie, 2003).

En conclusion, les travaux réalisés ces dernières années sur la maladie d'Alzheimer ont permis une description précise des perturbations cognitives et de leurs substrats cérébraux. Ces perturbations sont dominées par les troubles de différents systèmes de mémoire, tout particulièrement la mémoire épisodique dont la nature précise est mieux connue et ensuite la mémoire sémantique et la mémoire de travail. Elles touchent aussi les fonctions exécutives, le langage et les praxies. Ces études insistent également sur les capacités qui sont plus longtemps préservées, comme la mémoire procédurale ou les effets d'amorçage perceptif.

Les travaux les plus récents visent à mettre en évidence les troubles les plus précoces en étudiant des patients MCI amnésiques. Même si ces patients sont rares, leur étude, et surtout celle des patients qui par la suite développent la maladie d'Alzheimer, a permis de mettre en évidence des troubles cognitifs qui surviennent bien avant le stade de démence. Ces connaissances permettent un diagnostic plus précoce de la maladie et, en conséquence, une meilleure prise en charge des patients, un enjeu fondamental à l'heure actuelle où les thérapeutiques en développement contre la maladie d'Alzheimer sont de plus en plus ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

ADDIS DR, TIPPETT LJ. Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory* 2004, **12** : 56-74

ADLAM AL, BOZEAT S, ARNOLD R, WATSON P, HODGES JR. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2006, **42** : 675-684

AGNIEL A, JOANETTE Y, DOYON B, DUCHEIN C. Protocole Montréal-Toulouse d'Examen des Gnosies Visuelles (PEGV) et des Gnosies Auditives (PEGA). Ortho-Edition, Isbergues, 1992

ALBERT MS, MOSS MB, TANZI R, JONES K. Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc* 2001, **7** : 631-639

AMIEVA H, PHILLIPS LH, DELLA SS, HENRY JD. Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain* 2004, **127** : 949-964

AMIEVA H, JACQMIN-GADDA H, ORGOGOZO JM, LE CARRET N, HELMER C, et coll. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005, **128** : 1093-1101. Epub 2005 Mar 17

ARNAIZ E, ALMKVIST O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003, **179** : 34-41

ARTERO S, RITCHIE K. The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting. *Aging Ment Health* 2003, **7** : 251-258

BACKMAN L. The link between knowledge and remembering in Alzheimer's disease. *Scand J Psychol* 1998, **39** : 131-139

BACKMAN L, SMALL BJ. Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 1998, **13** : 267-276

BACKMAN L, SMALL BJ, FRATIGLIONI L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 2001, **124** : 96-102

BADDELEY A, LOGIE R, BRESSI S, DELLA SS, SPINNLER H. Dementia and working memory. *Q J Exp Psychol A* 1986, **38** : 603-618

BALLESTEROS S, REALES JM. Intact haptic priming in normal aging and Alzheimer's disease: evidence for dissociable memory systems. *Neuropsychologia* 2004, **42** : 1063-1070

BARBEAU E, DIDIC M, TRAMONI E, FELICIAN O, JOUBERT S, et coll. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004, **62** : 1317-1322

BARBERGER-GATEAU P, FABRIGOULE C, DARTIGUES JF. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005, **128** : 1093-1101

BEATTY WW, WINN P, ADAMS RL, ALLEN EW, WILSON DA, et coll. Preserved cognitive skills in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1994, **51** : 1040-1046

BEATTY WW, BRUMBACK RA, VONSATTEL JP. Autopsy-proven Alzheimer disease in a patient with dementia who retained musical skill in life. *Arch Neurol* 1997, **54** : 1448

BEAUNIEUX H, HUBERT V, WITKOWSKI T, PITEL AL, ROSSI S, et coll. Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory* 2006, **14** : 521-539

BELL EE, CHENERY HJ, INGRAM JC. Semantic priming in Alzheimer's dementia: evidence for dissociation of automatic and attentional processes. *Brain Lang* 2001, **76** : 130-144

BELLEVILLE S, ROULEAU N, VAN DER LINDEN M, COLLETTE F. Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology* 2003, **17** : 69-81

BELLEVILLE S, ROULEAU N, VAN DER LINDEN M. Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2006, **62** : 113-119

BERENT S, GIORDANI B, FOSTER N, MINOSHIMA S, LAJINESS-O'NEILL R, et coll. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1999, **33** : 7-16

BLACKWELL AD, SAHAKIAN BJ, VESEY R, SEMPLE JM, ROBBINS TW, HODGES JR. Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **17** : 42-48

BLONDEL A, DESGRANGES B, DE LS, V, SCHAEFFER S, BENALI K, et coll. Disorders in intentional gestural organization in Alzheimer's disease: combined or selective impairment of the conceptual and production systems? *Eur J Neurol* 2001, **8** : 629-641

BOEVE B, MCCORMICK J, SMITH G, FERMAN T, RUMMANS T, et coll. Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology* 2003, **60** : 477-480

BONDI MW, KASZNAK AW. Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991, **13** : 339-358

BONDI MW, KASZNAK AW, RAPCSAK SZ, BUTTERS MA. Implicit and explicit memory following anterior communicating artery aneurysm rupture. *Brain Cogn* 1993, **22** : 213-229

BONDI MW, SALMON DP, BUTTERS N. Neuropsychological features of memory disorders in Alzheimer's disease. In : Alzheimer disease. TERRY R, KATZMAN R, BICK K (eds). Raven Press, New York, 1994 : 41-63

BUDSON AE, SITARSKI J, DAFFNER KR, SCHACTER DL. False recognition of pictures versus words in Alzheimer's disease: the distinctiveness heuristic. *Neuropsychology* 2002, **16** : 163-173

BUSCHKE H, SLIWINSKI M, KUSLANSKY G, LIPTON RB. Aging, encoding specificity, and memory change in the Double Memory Test. *J Int Neuropsychol Soc* 1995, **1** : 483-493

BUSCHKE H, SLIWINSKI MJ, KUSLANSKY G, LIPTON RB. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* 1997, **48** : 989-997

CARLESIMO GA, MAURI M, GRACEFFA AM, FADDA L, LOASSES A, et coll. Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients

with Alzheimer's disease: evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998, **20** : 14-29

CHEN P, RATCLIFF G, BELLE SH, CAULEY JA, DEKOSKY ST, GANGULI M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000, **55** : 1847-1853

CHEN P, RATCLIFF G, BELLE SH, CAULEY JA, DEKOSKY ST, GANGULI M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 853-858

CHENERY HJ, INGRAM JC, MURDOCH BE. The effect of repeated prime-target presentation in manipulating attention-induced priming in persons with dementia of the Alzheimer's type. *Brain Cogn* 1994, **25** : 108-127

CHERTKOW H, BUB D, BERGMAN H, BRUEMMER A, MERLING A, ROTHFLEISCH J. Increased semantic priming in patients with dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994, **16** : 608-622

CHÉTELAT G, EUSTACHE F, VIADER F, DE LS V, PELERIN A, et coll. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005, **11** : 14-25

CLAGUE F, DUDAS RB, THOMPSON SA, GRAHAM KS, HODGES JR. Multidimensional measures of person knowledge and spatial associative learning: can these be applied to the differentiation of Alzheimer's disease from frontotemporal and vascular dementia? *Neuropsychologia* 2005, **43** : 1338-1350.

COLLETTE F, VAN DER LINDEN M, BECHET S, SALMON E. Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1999, **37** : 905-918

COWLES A, BEATTY WW, NIXON SJ, LUTZ LJ, PAULK J, et coll. Musical skill in dementia: a violinist presumed to have Alzheimer's disease learns to play a new song. *Neurocase* 2003, **9** : 493-503

DALLA BG. Recognition memory and recollective experience in Alzheimer's disease. *Memory* 1997, **5** : 657-672

DALLA BG, WONG C. Encoding specificity and intrusion in Alzheimer's disease and amnesia. *Brain Cogn* 1995, **27** : 1-16

DALLA BG, GOLDBLUM MC. The influence of semantic encoding on recognition memory in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1996, **34** : 1181-1186

DELAZER M, SEMENZA C, REINER M, HOFER R, BENKE T. Anomia for people names in DAT – evidence for semantic and post-semantic impairments. *Neuropsychologia* 2003, **41** : 1593-1598

DELOCHE G, HANNEQUIN D. Test de dénomination orale d'images (DO80). ECPA, Paris, 1997

DESGRANGES B, EUSTACHE F, RIOUX P, DE LS, V, LECHEVALIER B. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex* 1996, **32** : 387-412

DESGRANGES B, BARON JC, GIFFARD B, CHETELAT G, LALEVEE C, et coll. The neural basis of intrusions in free recall and cued recall: a PET study in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2002, **17** : 1658-1664

DEWEER B, PILLON B, MICHON A, DUBOIS B. Mirror reading in Alzheimer's disease: normal skill learning and acquisition of item-specific information. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993, **15** : 789-804

DEWEER B, ERGIS AM, FOSSATI P, PILLON B, BOLLER F, et coll. Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex* 1994, **30** : 113-126

DICK MB, NIELSON KA, BETH RE, SHANKLE WR, COTMAN CW. Acquisition and long-term retention of a fine motor skill in Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 1995, **29** : 294-306

DICK MB, SHANKLE RW, BETH RE, CK-MUEHLKE C, COTMAN CW, KEAN ML. Acquisition and long-term retention of a gross motor skill in Alzheimer's disease patients under constant and varied practice conditions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1996, **51** : 103-111

DICK MB, HSIEH S, CK-MUEHLKE C, DAVIS DS, COTMAN CW. The variability of practice hypothesis in motor learning: does it apply to Alzheimer's disease? *Brain Cogn* 2000, **44** : 470-489

DICK MB, HSIEH S, BRICKER J, CK-MUEHLKE C. Facilitating acquisition and transfer of a continuous motor task in healthy older adults and patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2003, **17** : 202-212

DUBOIS B, ALBERT ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004, **3** : 246-248

DUDAS RB, CLAGUE F, THOMPSON SA, GRAHAM KS, HODGES JR. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005, **43** : 1266-1276

DUKE LM, KASZNAK AW. Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. *Neuropsychol Rev* 2000, **10** : 75-99

DUONG A, WHITEHEAD V, HANRATTY K, CHERTKOW H. The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2006, **44** : 1928-1935

ELIAS MF, BEISER A, WOLF PA, AU R, WHITE RF, D'AGOSTINO RB. The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* 2000, **57** : 808-813

ERGIS AM, VAN DER LINDEN M, DEWEER B. L'exploration des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Rev Neuropsychol* 1994, **4** : 47-68

ESLINGER PJ, DAMASIO AR. Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior. *J Neurosci* 1986, **6** : 3006-3009

ESTEVEZ-GONZALEZ A, GARCIA-SANCHEZ C, BOLTES A, OTERMIN P, PASCUAL-SEDANO B, et coll. Semantic knowledge of famous people in mild cognitive

impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **17** : 188-195

EUSTACHE F, LAMBERT J. Neuro-cognitive models of spelling and Alzheimer disease: mutual clarification. *Rev Neurol Paris*, 1996, **152** : 658-668

EUSTACHE F, DESGRANGES B. Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire: Entre théorie et pratique clinique. In : Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques. MEULEMANS T, DESGRANGES B, ADAM S, EUSTACHE F (eds). Solal, Marseille, 2003 : 9-45

EUSTACHE F, PIOLINO P, DESGRANGES B, GUILLERY B, GAILLARD MJ, HANNEQUIN D. The assessment of long-term memory and semantic knowledge. *Rev Neurol (Paris)* 2000, **156** : 739-757

EUSTACHE F, PIOLINO P, GIFFARD B, VIADER F, DE LS, V, BARON JC, et coll. "In the course of time": a PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain* 2004, **127** : 1549-1560

EUSTACHE F, GIFFARD B, RAUCHS G, CHETELAT G, PIOLINO P, DESGRANGES B. Alzheimer's disease and human memory. *Rev Neurol Paris* 2006, **162** : 929-939

FOUNDAS AL, MACAULEY BL, RAYMER AM, MAHER LM, ROTH LJ, HEILMAN KM. Ideomotor apraxia in Alzheimer disease and left hemisphere stroke: limb transitive and intransitive movements. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999, **12** : 161-166

FROMHOLT P, MORTENSEN DB, TORPDAHL P, BENDER L, LARSEN P, RUBIN DC. Life-narrative and word-cued autobiographical memories in centenarians: comparisons with 80-year-old control, depressed, and dementia groups. *Memory* 2003, **11** : 81-88

GAILLARD MJ, GIRARD C, LEMARCHAND M, EUSTACHE F, HANNEQUIN D. Effet catégorie-spécifique en dénomination dans la maladie d'Alzheimer. In : Actualités sur la maladie d'Alzheimer. TOUCHON J, RITCHIE K, GÉLY-NARGEOT M (eds). Solal, Marseille, 1998 : 321-328

GAINOTTI G, MARRA C. Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994, **16** : 65-78

GALLO DA, SULLIVAN AL, DAFFNER KR, SCHACTER DL, BUDSON AE. Associative recognition in Alzheimer's disease: evidence for impaired recall-to-reject. *Neuropsychology* 2004, **18** : 556-563

GAUTHIER S, REISBERG B, ZAUDIG M, PETERSEN RC, RITCHIE K, et coll. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006, **367** : 1262-1270

GIFFARD B, DESGRANGES B, NORE-MARY F, LALEVEE C, DE LS, V, et coll. The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease: new insights from hyperpriming effects. *Brain* 2001, **124** : 1522-1532

GIFFARD B, DESGRANGES B, NORE-MARY F, LALEVEE C, BEAUNIEUX H, et coll. The dynamic time course of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: clues from hyperpriming and hypoprimering effects. *Brain* 2002, **125** : 2044-2057

GIFFARD B, DESGRANGES B, EUSTACHE F. Semantic memory disorders in Alzheimer's disease: clues from semantic priming effects. *Curr Alzheimer Res* 2005, **2** : 425-434

- GOMEZ RG, WHITE DA. Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Clin Neuropsychol* 2006, **21** : 771-775
- GRAFMAN J, WEINGARTNER H, NEWHOUSE PA, THOMPSON K, LALONDE F, et coll. Implicit learning in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 1990, **23** : 94-101
- GREENE JD, BADDELEY AD, HODGES JR. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia* 1996, **34** : 537-551
- GROBER E, BUSCHKE H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987, **3** : 13-36
- GROBER E, AUSUBEL R, SLIWINSKI M, GORDON B. Skill learning and repetition priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1992, **30** : 849-858
- GROBER E, LIPTON RB, HALL C, CRYSTAL H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000, **54** : 827-832
- GUERIN F, BELLEVILLE S, SKA B. Characterization of visuoconstructional disabilities in patients with probable dementia of Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002, **24** : 1-17
- HEINDEL WC, SALMON DP, SHULTS CW, WALICKE PA, BUTTERS N. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 1989, **9** : 582-587
- HENRY JD, CRAWFORD JR, PHILLIPS LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004, **42** : 1212-1222
- HIRONO N, MORI E, IKEJIRI Y, IMAMURA T, SHIMOMURA T, et coll. Procedural memory in patients with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1996, **8** : 210-216
- HODGES JR, SALMON DP, BUTTERS N. Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia* 1992, **30** : 301-314
- HODGES JR, ERZINCIOGLU S, PATTERSON K. Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a very-long-term follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, **21** : 380-391
- HOWARD D, PATTERSON K. Pyramids and palm trees tests: A test of semantic access from words and pictures. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, 1992
- HOWIESON DB, DAME A, CAMICIOLO R, SEXTON G, PAYAMI H, KAYE JA. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1997, **45** : 584-589
- HUGHES JC, GRAHAM N, PATTERSON K, HODGES JR. Dysgraphia in mild dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia* 1997, **35** : 533-545
- IVANOIU A, ADAM S, VAN DER LINDEN M, SALMON E, JUILLERAT AC, et coll. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol* 2005, **252** : 47-55

- IVANOIU A, COOPER JM, SHANKS MF, VENNERI A. Patterns of impairment in autobiographical memory in the degenerative dementias constrain models of memory. *Neuropsychologia* 2006, **44** : 1936-1955
- JACOBS DM, SANO M, DOONEIEF G, MARDER K, BELL KL, STERN Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995, **45** : 957-962
- KALPOUZOS G, EUSTACHE F, DE LS V, VIADER F, CHETELAT G, DESGRANGES B. Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *J Neurol* 2005, **252** : 548-558
- KATO M, MEGURO K, SATO M, SHIMADA Y, YAMAZAKI H, et coll. Ideomotor apraxia in patients with Alzheimer disease: why do they use their body parts as objects? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001, **14** : 45-52
- KAWAS CH, CORRADA MM, BROOKMEYER R, MORRISON A, RESNICK SM, et coll. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* 2003, **60** : 1089-1093
- KOPELMAN MD, WILSON BA, BADDELEY AD. The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989, **11** : 724-744
- KWAK YT. "Closing-in" phenomenon in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *BMC Neurol* 2004, **4** : 3
- LAISNEY M, GIFFARD B, EUSTACHE F. Semantic memory in Alzheimer's disease: contributions of semantic priming. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004, **2** : 107-115
- LAMBERT J, GIFFARD B, NORE F, DE LA SAYETTE V, PASQUIER F, EUSTACHE F. Central and peripheral Agraphia in Alzheimer's disease: From the case Auguste D. to a cognitive neuropsychology approach. *Cortex* (sous presse)
- LEVINOFF EJ, PHILLIPS NA, VERRET L, BABINS L, KELNER N, et coll. Cognitive estimation impairment in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2006, **20** : 123-132
- LIPINSKA B, BACKMAN L, MANTYLA T, VIITANEN M. Effectiveness of self-generated cues in early Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994, **16** : 809-819
- LUZZATTI C, LAIACONA M, AGAZZI D. Multiple patterns of writing disorders in dementia of the Alzheimer type and their evolution. *Neuropsychologia* 2003, **41** : 759-772
- MARTIN A, FEDIO P. Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain Lang* 1983, **19** : 124-141
- MARTINS CA, LLOYD-JONES TJ. Preserved conceptual priming in Alzheimer's disease. *Cortex* 2006, **42** : 995-1004
- MEETER M, EIJSACKERS EV, MULDER JL. Retrograde amnesia for autobiographical memories and public events in mild and moderate Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006, **28** : 914-927
- MOZAZ M, GARAIGORDOBIL M, GONZALEZ ROTH LJ, ANDERSON J, CRUCIAN GP, HELLMAN KM. Posture recognition in Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2006, **62** : 241-245

- MURDOCH BE, CHENERY HJ, WILKS V, BOYLE RS. Language disorders in dementia of the Alzheimer type. *Brain Lang* 1987, **31** : 122-137
- MURPHY KJ, RICH JB, TROYER AK. Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2006, **12** : 570-574
- NAGAHAMA Y, OKINA T, SUZUKI N, MATSUZAKI S, YAMAUCHI H, et coll. Factor structure of a modified version of the wisconsin card sorting test: an analysis of executive deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, **16** : 103-112
- NAKAMURA H, NAKANISHI M, HAMANAKA T, NAKAAKI S, YOSHIDA S. Semantic priming in patients with Alzheimer and semantic dementia. *Cortex* 2000, **36** : 151-162
- NESTOR PJ, GRAHAM KS, BOZEAT S, SIMONS JS, HODGES JR. Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2002, **40** : 633-654
- NESTOR PJ, SCHELTENS P, HODGES JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004, **10** (suppl) : S34-S41
- OBER BA, SHENAUT GK. Well-organized conceptual domains in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1999, **5** : 676-684
- OCHIPA C, ROTH LJ, HEILMAN KM. Conceptual apraxia in Alzheimer's disease. *Brain* 1992, **115** : 1061-1071
- ORSINI A, TROJANO L, CHIACCHIO L, GROSSI D. Immediate memory spans in dementia. *Percept Mot Skills* 1988, **67** : 267-272
- PARK SM, GABRIELI JD, REMINGER SL, MONTI LA, FLEISCHMAN DA, et coll. Preserved priming across study-test picture transformations in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1998, **12** : 340-352
- PASQUIER F, GRYMONTREZ L, LEBERT F, VAN DER LINDEN M. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 2001, **7** : 161-171
- PERRI R, CARLESIMO GA, SERRA L, CALTAGIRONE C. Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005, **27** : 1033-1055
- PERRY RJ, WATSON P, HODGES JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000, **38** : 252-271
- PERRY RJ, HODGES JR. Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurosci* 2003, **18** : 221-226
- PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999, **56** : 303-308

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, MOHS RC, MORRIS JC, et coll. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001, **58** : 1985-1992

PIOLINO P, DESGRANGES B, EUSTACHE F. La mémoire autobiographique: théorie et pratique. Solal, Marseille, 2000

PIOLINO P, DESGRANGES B, BELLIARD S, MATUSZEWSKI V, LALEVEE C, et coll. Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain* 2003, **126** : 2203-2219

PLATEL H, LAMBERT J, EUSTACHE F, CADET B, DARY M, et coll. Characteristics and evolution of writing impairment in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1993, **31** : 1147-1158

RAUCHS G, PIOLINO P, MEZENGE F, LANDEAU B, LALEVEE C, et coll. Auto-noetic consciousness in Alzheimer's disease: Neuropsychological and PET findings using an episodic learning and recognition task. *Neurobiol Aging* 2006 [epub]

RIDDOCH M, HUMPHREYS G. Birmingham Object Recognition Battery (B.O.R.B.). Hove: Lawrence Erlbaum Associates, 1993

RITCHIE K, ARTERO S, TOUCHON J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001, **56** : 37-42

ROGERS TT, IVANOIU A, PATTERSON K, HODGES JR. Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology* 2006, **20** : 319-335

ROULEAU I, SALMON DP, BUTTERS N. Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain Cogn* 1996, **31** : 17-34

ROY E, SQUARE P. Common considerations in study of limb, verbal and oral apraxia. In : Neuropsychological studies of apraxia and related disorders. ROY E (ed). Elsevier, Amsterdam, 1985 : 111-161

SALMON DP, LANGE KL. Cognitive screening and neuropsychological assessment in early Alzheimer's disease. *Clin Geriatr Med* 2001, **17** : 229-254

SALMON DP, HEINDEL WC, LANGE KL. Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of Alzheimer's disease: implications for the integrity of semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc* 1999, **5** : 692-703

SARTORI G, SNITZ BE, SORCINELLI L, DAUM I. Remote memory in advanced Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2004, **19** : 779-789

SCHRIJNEMAEKERS AM, DE JAGER CA, HOGERVORST E, BUDGE MM. Cases with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease fail to benefit from repeated exposure to episodic memory tests as compared with controls. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006, **28** : 438-455

SCHWARTZ RL, ADAIR JC, RAYMER AM, WILLIAMSON DJ, CROSSON B, et coll. Conceptual apraxia in probable Alzheimer's disease as demonstrated by the Florida Action Recall Test. *J Int Neuropsychol Soc* 2000, **6** : 265-270

SEBASTIAN MV, MENOR J, ELOSUA MR. Attentional dysfunction of the central executive in AD: evidence from dual task and perseveration errors. *Cortex* 2006, **42** : 1015-1020

- SHALLICE T. From neuropsychology to mental structure. Cambridge University Press, Cambridge, 1988
- SILVERI MC, MONTELEONE D, BURANI C, TABOSSI P. Automatic semantic facilitation in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996, **18** : 371-382
- SMALL JA, KEMPER S, LYONS K. Sentence repetition and processing resources in Alzheimer's disease. *Brain Lang* 2000, **75** : 232-258
- SPAAN PE, RAAIJMAKERS JG, JONKER C. Alzheimer's disease versus normal ageing: a review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003, **25** : 216-233
- 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
- STORANDT M, GRANT EA, MILLER JP, MORRIS JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002, **59** : 1034-1041
- SWAINSON R, HODGES JR, GALTON CJ, SEMPLE J, MICHAEL A, et coll. Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, **12** : 265-280
- THOMAS-ANTERION C, JACQUIN K, LAURENT B. Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, **11** : 100-106
- THOMPSON SA, GRAHAM KS, PATTERSON K, SAHAKIAN BJ, HODGES JR. Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology* 2002, **16** : 344-358
- TIERNEY MC, SZALAI JP, SNOW WG, FISHER RH, NORES A, et coll. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996, **46** : 661-665
- TRAYKOV L, BAUDIC S, RAOUX N, LATOUR F, RIEU D, et coll. Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci* 2005, **229-230** : 75-79
- TROYER AK, MOSCOVITCH M, WINOCUR G, LEACH L, FREDMAN M. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1998, **4** : 137-143
- TULVING E. Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001, **356** : 1505-1515
- VAN DER FLIER WM, VAN DEN HEUVEL DM, WEVERLING-RIJNSBURGER AW, SPILT A, BOLLEN EL, et coll. Cognitive decline in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage. *Neurology* 2002, **59** : 874-879
- VAN DER LINDEN M. L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Solal, Marseille, 2004
- VENNERI A, PESTELL SJ AND CAFFARRA P. Independent representations for cursive and print style: Evidence from dysgraphia in Alzheimer's disease. *Cogn Neuropsychol* 2002, **19** : 387-400

VISSER PJ, VERHEY FR, PONDS RW, CRUTS M, VAN BROECKHOVEN CL, JOLLES J. Course of objective memory impairment in non-demented subjects attending a memory clinic and predictors of outcome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 363-372

VISSER PJ, VERHEY FR, PONDS RW, JOLLES J. Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *Int Psychogeriatr* 2001, **13** : 411-423

WEINGARTNER HJ, KAWAS C, RAWLINGS R, SHAPIRO M. Changes in semantic memory in early stage Alzheimer's disease patients. *Gerontologist* 1993, **33** : 637-643

WESTERBERG CE, PALLER KA, WEINTRAUB S, MESULAM MM, HOLDSTOCK JS, et coll. When memory does not fail: familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2006, **20** : 193-205

WILLEMS S, ADAM S, VAN DER LINDEN M. Normal mere exposure effect with impaired recognition in Alzheimer's disease. *Cortex* 2002, **38** : 77-86

ZANNINO GD, PERRI R, PASQUALETTI P, CALTAGIRONE C, CARLESIMO GA. (Category-specific) semantic deficit in Alzheimer's patients: the role of semantic distance. *Neuropsychologia* 2006, **44** : 52-61

ZANNINO GD, PERRI R, CALTAGIRONE C, CARLESIMO GA. Category-specific naming deficit in Alzheimer's disease: The effect of a display by domain interaction. *Neuropsychologia* 2007, **45** : 1832-1839

7

Imagerie cérébrale¹⁵

Auparavant considérée comme un moyen d'exclure une pathologie curable lors de l'établissement du diagnostic de maladie d'Alzheimer, l'imagerie cérébrale s'avère aujourd'hui d'un grand intérêt d'un point de vue fondamental, car elle contribue à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie. De plus, elle devrait devenir un outil d'importance sur le plan clinique, en particulier dans le diagnostic précoce et la prédiction de l'évolution des troubles (Scheltens et Korf, 2000 ; Devous, 2002 ; Bastos Leite et coll., 2004 ; Norfray et Provenzale, 2004 ; Zamrini et coll., 2004 ; pour revues sur l'ensemble de ces méthodes).

Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer conduisent au dysfonctionnement et à la mort des neurones qui se traduisent au niveau macroscopique par une altération de l'activité cérébrale et une atrophie du cerveau. Ces altérations macroscopiques peuvent désormais être étudiées *in vivo*, grâce à la tomographie par émission de positons (TEP) et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les modifications fonctionnelles qui concernent surtout le cortex associatif postérieur contrastent avec les altérations structurales qui touchent en premier lieu la région hippocampique. Cette discordance entre les deux profils d'atteinte cérébrale suggère des hypothèses qui trouvent un support dans les études d'activation en IRM fonctionnelle (IRMf) et en TEP ainsi que dans les études en IRM du tenseur de diffusion (DTI pour *Diffusion Tensor Imaging*) qui s'intéressent à la connectivité entre les différentes structures. Ces études permettent également de mieux comprendre le rôle des altérations cérébrales dans l'apparition des troubles cognitifs et les mécanismes compensatoires, qui diffèrent selon le stade de la maladie. Enfin, grâce au développement de nouveaux marqueurs, il est maintenant possible de marquer *in vivo* les atteintes neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.

15. Ce chapitre a été rédigé avec la participation de Marine Fouquet et Nicolas Villain, doctorants dans l'unité Inserm E 0218 de Caen.

Profil d'atrophie dans la maladie d'Alzheimer

Le profil d'atrophie dans la maladie d'Alzheimer est maintenant bien décrit grâce à l'IRM anatomique. Cette technique d'imagerie cérébrale permet d'étudier les modifications de densité et de volume de substance grise, donc l'atrophie, à partir d'images anatomiques acquises en trois dimensions. Les premières études en IRM anatomique se sont focalisées sur le lobe temporal interne, cible privilégiée des dégénérescences neurofibrillaires et impliqué dans les troubles de la mémoire qui dominent le tableau clinique de la maladie d'Alzheimer. Grâce à une analyse visuelle (Scheltens et coll., 1997 ; Korf et coll., 2004) ou à la méthode des régions d'intérêt (ROIs) (Du et coll., 2001), qui consiste à tracer le contour de la région manuellement, l'atrophie de cette structure, et plus particulièrement de l'hippocampe et du cortex entorhinal, a été mise en évidence dans la maladie d'Alzheimer dès le stade léger (Scheltens et coll., 2002 ; Chételat et Baron, 2003a ; pour revues). L'altération structurale de cette région est déjà présente au stade pré-démontiel de MCI et elle semble distinguer, parmi les patients atteints de MCI (*Mild Cognitive Impairment*), ceux qui évoluent vers une maladie d'Alzheimer (« convertisseurs ») des « non convertisseurs » avec une efficacité variable selon les études (Mosconi et coll., 2007, pour revue).

La méthode d'analyse visuelle qui peut s'appuyer sur une échelle de taux d'atrophie en plusieurs points peut sembler facile à utiliser (Korf et coll., 2004), mais il s'agit d'une méthode subjective, qui demande de l'expertise et ne permet pas d'obtenir des données quantitatives du degré d'atrophie. La méthode des ROIs présente aussi des limites, dans la mesure où leur délimitation dépend de l'expertise de l'observateur. L'ensemble de ces méthodes ne permet pas d'étudier l'atrophie cérébrale de manière exhaustive et objective. Une méthode automatique et reproductible a donc été employée pour analyser l'ensemble du cerveau, voxel par voxel (*Voxel Based Morphometry*, VBM). Cette méthode, utilisée pour la première fois dans un groupe important de patients par Baron et coll. (2001), puis par de nombreux autres auteurs (Ohnishi et coll., 2001 ; Burton et coll., 2002 ; Frisoni et coll., 2002 ; Good et coll., 2002 ; Boxer et coll., 2003 ; Busatto et coll., 2003 ; Gee et coll., 2003 ; Karas et coll., 2003 ; Grossman et coll., 2004 ; Zahn et coll., 2005 ; Bozzali et coll., 2006 ; Kawachi et coll., 2006 ; Shiino et coll., 2006 ; Xie et coll., 2006) a montré que l'atrophie s'étendait au-delà du lobe temporal interne. Ainsi, à un stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer, l'atrophie touche non seulement la région hippocampique, mais aussi le cortex temporo-pariétal, le cortex cingulaire postérieur et le précuneus. L'atrophie d'autres structures est parfois observée, comme le cortex cingulaire antérieur, le cortex frontal, le thalamus, les noyaux caudés et les putamen ou l'insula. Chez des patients atteints de MCI, les études VBM ont également mis en évidence une atrophie du lobe temporal interne, ainsi que d'autres régions cérébrales (Chételat et coll., 2002 ; Karas et coll., 2004 ; Pennanen et coll., 2005). La perte de

substance grise y est cependant moins marquée dans le MCI que dans la maladie d'Alzheimer (Chételat et coll., 2002 ; Karas et coll., 2004). Enfin, l'atrophie du cortex entorhinal (Hirata et coll., 2005), de l'hippocampe, des gyri parahippocampique et fusiforme, du cortex cingulaire postérieur et du précuneus (Chételat et coll., 2005a) est plus importante chez les convertisseurs que chez les non convertisseurs. Des études récentes ont tenté de spécifier la partie de la région hippocampique la plus atrophiée. Ainsi, l'atteinte du champ CA1 de l'hippocampe semble plus marquée chez les convertisseurs que chez les non convertisseurs (Apostolova et coll., 2006) et être le meilleur indice prédictif du déclin cognitif chez des patients à risque (Csernansky et coll., 2005).

En résumé, l'atrophie évolue avec la sévérité de la maladie d'Alzheimer, du lobe temporal interne au néocortex, de façon superposable à la progression topographique des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) (Duyckaerts et coll., 1998 ; Delacourte et coll., 1999). L'estimation de l'atrophie hippocampique varie entre 20 et 52 % dans la maladie d'Alzheimer et entre 11 et 23 % dans le MCI (Chételat et Baron, 2003). Son pouvoir discriminant est estimé à environ 70 à 80 % selon les études sur la maladie d'Alzheimer à un stade léger (Chételat et Baron, 2003). La combinaison de mesures améliore la discrimination entre les patients et les sujets sains. Ceci a été montré en combinant des mesures d'atrophie de l'hippocampe et de l'amygdale (Lehéricy et coll., 1994 ; Hampel et coll., 2002), ou du cortex entorhinal et du néocortex temporal (Killiany et coll., 2000).

Profil d'atteinte fonctionnelle

Des modifications fonctionnelles de certaines structures cérébrales ont été mises en évidence en utilisant la TEP au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-¹⁸FDG) ou la TEMP (tomographie d'émission monophotonique) au ^{99m}Tc-HMPAO (HéxaMéthyl Propylène Amine Oxime) ou au ^{99m}Tc-ECD (*EthylCysteine Dimer*) chez des patients au repos. Ces techniques mesurent des paramètres qui varient localement avec l'activité neuronale, et permettent donc l'étude de l'activité fonctionnelle du cerveau au niveau régional. La TEMP mesure le débit sanguin cérébral, tandis que la TEP-¹⁸FDG au repos, plus sensible, mesure la consommation cérébrale de glucose, paramètre qui reflète principalement l'activité synaptique. Cette technique permet ainsi de visualiser et de quantifier les modifications fonctionnelles locales dues soit à la perte synaptique locale, soit à un dysfonctionnement synaptique, invisible en imagerie structurale, induit par des désordres biochimiques ou reflétant l'effet à distance de lésions d'autres structures (par dysconnexion).

Le profil d'atteinte fonctionnelle dans la maladie d'Alzheimer est relativement constant à travers les études utilisant la méthode des ROIs ou la méthode SPM (*Statistical Parametric Mapping*) qui explore l'ensemble du

cerveau de façon objective (Matsuda, 2001 ; Herholz, 2003 ; Nestor et coll., 2004 ; Mosconi, 2005 ; pour revues). Ainsi, sur le plan régional, l'hypométabolisme ou l'hypoperfusion du cortex temporo-pariétal et du gyrus cingulaire postérieur, constitue l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente (Minoshima et coll., 1997 ; Kawachi et coll., 2006 ; voir Demetriades, 2002, pour revue). La baisse du métabolisme s'étend ensuite au cortex frontal (Desgranges et coll., 1998a ; Alexander et coll., 2002 ; Nestor et coll., 2003b ; Zahn et coll., 2005), mais le métabolisme du cortex primaire moteur et sensoriel, des noyaux gris centraux et du cervelet est relativement préservé (figure 7.1). Ce profil métabolique est en accord avec l'altération des fonctions cognitives et la préservation des fonctions sensorimotrices observées chez la majorité des patients.

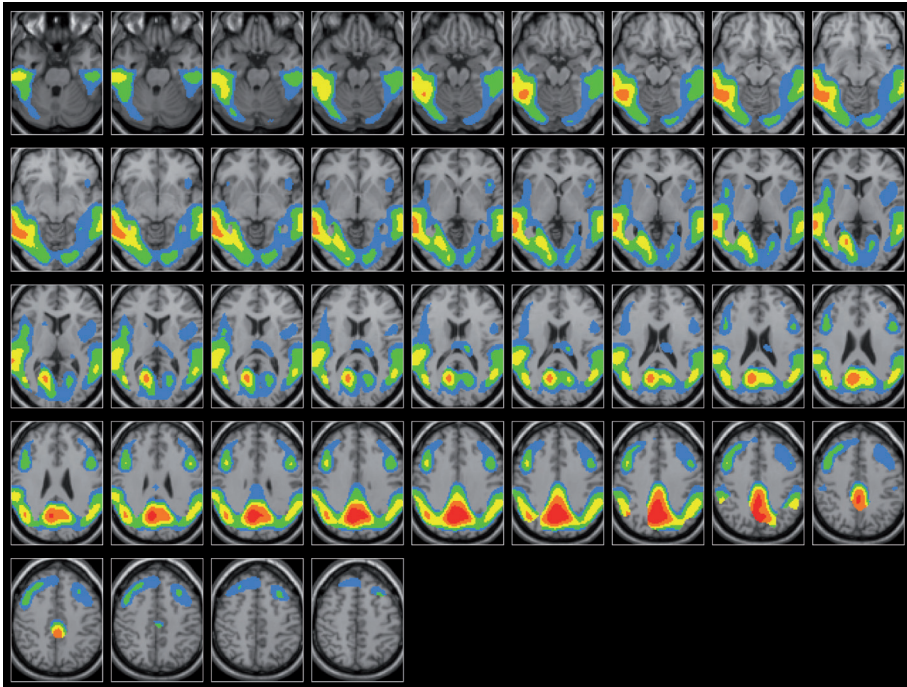


Figure 7.1 : Hypométabolisme chez 40 patients atteints de maladie d'Alzheimer (données de l'Unité Inserm E 0218 de Caen)

Les zones colorées sont significativement hypométaboliques (du rouge, hypométabolisme élevé au bleu, hypométabolisme faible, $p < 0,001$ non-corrige pour les comparaisons multiples). L'hypométabolisme prédomine dans le gyrus cingulaire postérieur et le néocortex postérieur, mais il n'apparaît pas au niveau de la région hippocampique.

qui présentent un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer, qu'ils soient âgés (Reiman et coll., 1996) ou jeunes (Reiman et coll., 2004). Les patients atteints de MCI, comparés à des sujets sains, présentent aussi un hypométabolisme (Chételat et coll., 2003b ; Nestor et coll., 2003b) ou une hypoperfusion (Hirao et coll., 2005) au niveau de cette région. De plus, son atteinte est plus importante chez les convertisseurs que chez les non convertisseurs (Huang et coll., 2002 ; Chételat et coll., 2003b ; Drzezga et coll., 2003 ; Hirao et coll., 2005), mais c'est le dysfonctionnement du cortex temporo-pariétal qui différencie le mieux ces deux populations de patients MCI, que ce soit en TEP-¹⁸FDG (Arnaiz et coll., 2001 ; Chételat et coll., 2003b ; Drzezga et coll., 2003 ; Mosconi et coll., 2004 ; Anchisi et coll., 2005) ou en TEMP (Huang et coll., 2003 ; Hirao et coll., 2005). De plus, l'hypométabolisme du cortex temporo-pariétal chez les convertisseurs a été montré à l'échelle individuelle (Nestor et coll., 2003a). Il permettrait de distinguer les convertisseurs des non convertisseurs avec une efficacité de 100 % (Chételat et coll., 2003b) et serait prédictif du déclin cognitif ultérieur (Chételat et coll., 2005b).

Une asymétrie nette au niveau de l'atteinte du cortex temporo-pariétal est rapportée dans la plupart des études en TEP-¹⁸FDG, qui impliquent préférentiellement, voire exclusivement, l'hémisphère droit dans le MCI (Chételat et coll., 2003b ; Drzezga et coll., 2003 ; Mosconi et coll., 2004) ou dans la maladie d'Alzheimer à un stade léger (Nagahama et coll., 2003 ; Kawachi et coll., 2006 ; Chételat et coll., 2006, pour revue). Ce résultat suggère que lorsque l'hypométabolisme temporo-pariétal touche l'hémisphère droit, les patients sont à un stade débutant de la maladie d'Alzheimer, alors que lorsqu'il s'étend à l'hémisphère gauche, les patients sont à un stade plus sévère de la maladie. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées afin de rendre compte de ce phénomène. Premièrement, l'hémisphère droit pourrait être plus sensible aux atteintes fonctionnelles, il serait donc touché en premier. Les troubles cognitifs seraient alors encore mineurs, voire compensés par le recrutement d'autres régions cérébrales. L'hémisphère gauche ne serait altéré d'un point de vue fonctionnel que plus tard dans l'évolution de la maladie, induisant des troubles cognitifs plus notables. Deuxièmement, cette prédominance de l'atteinte droite pourrait refléter un biais lié aux tests utilisés pour diagnostiquer les patients. En effet, les évaluations sont principalement basées sur les capacités verbales, et seraient donc plus sensibles aux perturbations de l'hémisphère gauche, par opposition aux capacités visuo-spatiales, davantage sous-tendues par l'hémisphère droit. Par conséquent, une atteinte temporo-pariétale droite s'accompagnerait de déficits mineurs lors des évaluations, tandis qu'une atteinte équivalente à gauche induirait des troubles plus faciles à détecter par les tests, les patients n'étant alors pas diagnostiqués MCI, mais maladie d'Alzheimer probable.

Par ailleurs, alors que l'atteinte structurale de l'hippocampe est précoce et marquée, son atteinte fonctionnelle est loin d'être constamment observée,

ce qui constitue un véritable paradoxe, et suscite des débats dans la littérature (Ishii et coll., 1998 ; Desgranges et coll., 2004 ; Chételat et coll., 2006, pour revues). Ainsi, elle n'a pas été mise en évidence dans une étude portant sur près de 400 patients (Herholz et coll., 2002). De façon paradoxale, une hypoperfusion de cette région a été mise en évidence en TEMP (Desgranges et coll., 2004, pour revue), mais il pourrait s'agir d'un artefact dû à l'« effet de volume partiel » c'est-à-dire à la sous-estimation de l'activité synaptique pour certaines régions de petite taille ou atrophiques due aux faibles résolutions spatiales de ces techniques d'imagerie (et donc plus importantes avec la TEMP), comme le suggère l'étude de Matsuda et coll. (2002). Des méthodes permettent actuellement de corriger cet effet, en TEP, comme en TEMP. Ainsi, Ibanez et coll. (1998) et Bokde et coll. (2001) ont montré dans la maladie d'Alzheimer une persistance de l'hypométabolisme temporo-pariétal et cingulaire postérieur après avoir corrigé les valeurs de consommation de glucose de l'effet de volume partiel. À l'inverse, Matsuda et coll. (2002) ont montré que l'hypodébit hippocampique observé avant correction des effets de volume partiel disparaissait après cette correction. D'autres questions méthodologiques ont été soulevées, par exemple la méthode des régions d'intérêt détecte mieux l'hypométabolisme de l'hippocampe que la méthode SPM (Nestor et coll., 2003b ; Mosconi et coll., 2005 ; Edison et coll., 2007). L'effet de différents facteurs méthodologiques a été testé dans une étude récente qui montre un hypométabolisme hippocampique grâce à l'approche voxel par voxel (Mevel et coll., sous presse). Quoi qu'il en soit, lorsqu'un dysfonctionnement de l'hippocampe est détecté, il est toujours moins important que dans les régions corticales, il n'est jamais le plus précoce et il est plus facile à mettre en évidence chez les patients atteints de démence modérée que légère (Kogure et coll., 2000 ; Kitayama et coll., 2001 ; Mosconi, 2005).

L'hypométabolisme de l'hippocampe serait plus fréquent chez les patients porteurs du gène de l'APOE4 ayant débuté leur maladie avant l'âge de 65 ans (Hirono et coll., 2002). Plusieurs autres études se sont intéressées à l'influence de ce facteur sur les perturbations du métabolisme cérébral, et convergent vers des atteintes plus marquées chez les patients « à début précoce ». Selon les études, l'altération concerne le cortex frontal (Kim et coll., 2005 ; Kalpouzos et coll., 2005), le cortex pariétal (Sakamoto et coll., 2002 ; Kim et coll., 2005 ; Kalpouzos et coll., 2005), les noyaux gris (Kim et coll., 2005), ou le cortex cingulaire postérieur (Salmon et coll., 2000 ; Sakamoto et coll., 2002). Ces différences existent même lorsque les groupes sont appariés en termes de sévérité de la maladie, ce qui suggère l'existence de « réserves cognitives » qui leur permettraient de compenser en partie leurs déficits. L'altération plus importante chez les sujets jeunes est également en accord avec l'hypothèse d'un déclin plus rapide chez ces patients (Kim et coll., 2005).

En résumé, le profil d'atteinte fonctionnelle est dominé par l'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur et temporo-pariétal. Des études récentes

ont souligné la similitude entre ce profil d'altération fonctionnelle et le « réseau à l'état de base » (REB) mis en évidence par l'étude des désactivations observées lors de tâches cognitives chez le sujet sain (Buckner et coll., 2005). Ce REB serait constitué d'un ensemble de régions, plus activées au repos que lors de sollicitations cognitives, et sous-tendrait le fonctionnement « par défaut » du cerveau (Gusnard et coll., 2001 ; Greicius et coll., 2004 ; Fouquet et coll., sous presse, pour revue).

La sensibilité de la TEP aux altérations cérébrales de la maladie d'Alzheimer est estimée à plus de 90 % et sa spécificité à plus de 70 % (Silverman et coll., 2001), voire davantage (Herholz, 2003 ; Devous, 2002 ; Small, 2004, pour revues). La supériorité de la TEP sur les performances neuropsychologiques, mais également sur les mesures d'atrophie en IRM ou de perfusion en TEMP est bien établie (Drzezga et coll., 2003 ; Zamrini et coll., 2004 ; Chételat et coll., 2005b ; Hirao et coll., 2005 ; Kawachi et coll., 2006).

Discordance entre les profils

À un stade débutant de la maladie, le dysfonctionnement des régions cingulaire postérieure et temporo-pariétale contraste donc avec l'atrophie de la région hippocampique. Les hypothèses avancées afin d'expliquer cette discordance suggèrent d'une part un phénomène de dysconnexion et, d'autre part des mécanismes de compensation fonctionnelle (Chételat et coll., 2006). Plus précisément, les DNF et l'atrophie au niveau de la région hippocampique pourraient induire l'altération fonctionnelle des régions qui lui sont connectées, comme les cortex cingulaire postérieur et temporo-pariétal, par dysconnexion. Cette hypothèse, déjà avancée par Minoshima et coll. (1997), est étayée par les résultats d'une étude chez le babouin attestant de l'hypométabolisme des cortex temporo-pariétal et cingulaire postérieur après une lésion par neurotoxines au niveau du cortex entorhinal (Meguro et coll., 1999), et d'une étude chez l'homme montrant une corrélation entre l'hypométabolisme de la région temporo-pariétale et l'atrophie de l'hippocampe (Meguro et coll., 2001). La mise en évidence de corrélations significatives entre la densité de substance grise au niveau de l'hippocampe et l'activité du cortex cingulaire postérieur lors d'une tâche de mémoire (Garrido et coll., 2002 ; Rémy et coll., 2005) va également dans ce sens. Quant à la relative préservation fonctionnelle de la région hippocampique, elle pourrait résulter d'une compensation fonctionnelle liée à la plasticité élevée de cette région. Une augmentation de la neurogenèse (Jin et coll., 2004) ainsi qu'un rétrocontrôle cholinergique positif (DeKosky et coll., 2002) hippocampiques ont effectivement été mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer. Cette idée trouve également un support dans les travaux récents de Dickerson et coll. (2005), réalisés en IRMf chez des patients atteints de MCI qui présentent des

activations hippocampiques plus importantes que chez les sujets sains (voir infra). Les auteurs interprètent ces activations accrues comme une réponse compensatoire à la survenue de la maladie. La nature exacte de ces phénomènes reste à déterminer : modifications du couplage neuro-vasculaire liées à la maladie ou véritable compensation fonctionnelle reposant sur l'expansion des synapses restantes et le recrutement (voire la formation) de nouveaux neurones. Ces arguments indirects permettent d'appuyer les hypothèses proposées pour interpréter la discordance entre les atteintes structurales et fonctionnelles, mais elle reste encore mal comprise.

Liens avec les troubles cognitifs

Deux types d'approche permettent d'étudier le rôle des altérations cérébrales dans les troubles cognitifs.

Corrélations cognitivo-morphologiques et cognitivo-métaboliques

Cette approche qui consiste à établir des liens entre des altérations cérébrales et des troubles neuropsychologiques, a pour objectif d'identifier les régions cérébrales dont le dysfonctionnement est responsable de troubles cognitifs spécifiques (Desgranges et coll., 2004, pour revue). Des liens entre l'atrophie de l'hippocampe et des déficits de mémoire épisodique antérograde (Deweert et coll., 1995 ; Pantel et coll., 2004) et rétrograde (Gilboa et coll., 2005) ont ainsi été mis en évidence chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, à l'aide de la méthode des ROIs. Chez des patients atteints de MCI, l'analyse voxel par voxel a également montré des corrélations significatives entre la densité de substance grise de l'hippocampe et des scores de mémoire épisodique (Chételat et coll., 2003a). Grossman et coll. (2004) ont aussi montré des liens entre des performances de dénomination d'images et la densité de substance grise dans le lobe temporal antérieur gauche.

L'approche corrélative a surtout été utilisée avec des mesures métaboliques, à l'aide de la méthode ROIs (Perani et coll., 1993) et de la méthode SPM (Desgranges et coll., 1998b et 2002 ; Chételat et coll., 2003a ; Lekeu et coll., 2003 ; Eustache et coll., 2001 et 2004 ; Teipel et coll., 2006 ; Rauchs et coll., sous presse). Ces travaux ont montré que le dysfonctionnement de différentes régions cérébrales était responsable des troubles de différents systèmes de mémoire (Desgranges et coll., 1998). Les troubles précoces de la mémoire épisodique sont sous-tendus par le dysfonctionnement de la région hippocampique (Eustache et coll., 2001 et 2004 ; Lekeu et coll., 2003), tandis que les troubles de la mémoire sémantique sont liés au dysfonctionnement du cortex temporal gauche (Desgranges et coll., 1998 ; Hirono et coll., 2001). Dans la maladie d'Alzheimer à un stade modéré, cette approche a

aussi permis de souligner l'existence de mécanismes compensatoires mis en jeu dans une tâche de mémoire épisodique. Ces mécanismes seraient soutenus par des régions néocorticales temporales, normalement dévolues à la mémoire sémantique (Desgranges et coll., 2002). Chez des patients atteints de MCI, une étude a montré que les troubles de l'encodage et de la récupération semblent dépendre de deux structures cérébrales différentes, respectivement l'hippocampe et le gyrus cingulaire postérieur (Chételat et coll., 2003a) (figure 7.2), deux structures-clés dans le fonctionnement normal de la mémoire épisodique (voir Cabeza et Nyberg, 2000, pour revue). D'autres déficits cognitifs ont été mis en relation avec des troubles de la perfusion ou du métabolisme, notamment la dyscalculie et le métabolisme du cortex temporal et pariétal gauches (Hirono et coll., 1998).

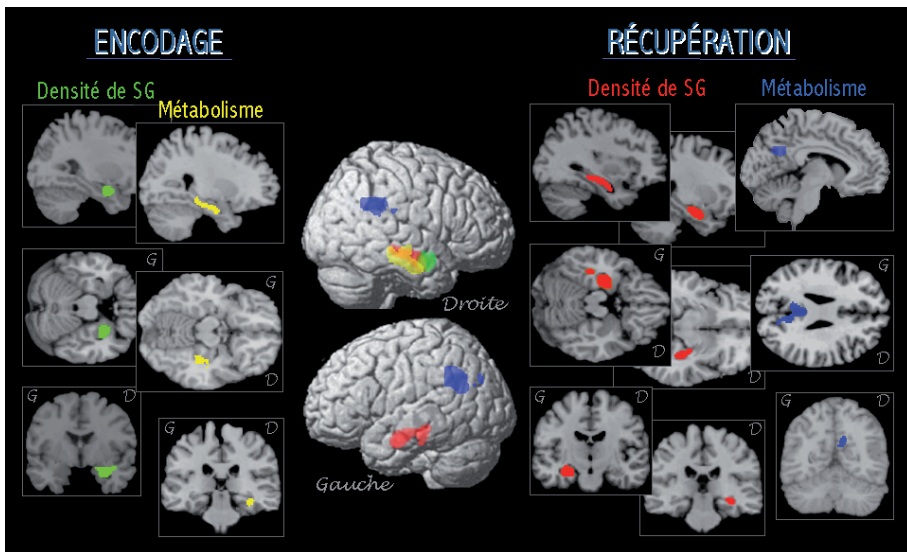


Figure 7.2 : Corrélations positives entre les performances d'encodage (à gauche) et de récupération (à droite), d'une part, et la densité de substance grise et le métabolisme, d'autre part, chez des patients atteints de MCI (d'après Chételat et coll., 2003a)

Les résultats de ces analyses, réalisées à l'aide du logiciel SPM-99, ont été projetés sur des coupes sagittales, axiales et coronales, ainsi que sur des vues tridimensionnelles d'une IRM standard.

Études en activation

La plupart des études d'activation en TEP ou en IRMf effectuées dans le cadre de la maladie d'Alzheimer s'intéressent à la mémoire épisodique, mesurant les modifications de l'activité cérébrale pendant l'encodage, ou pendant la récupération d'informations. En dépit de résultats parfois discordants, une première

observation consensuelle émerge : la diminution des activations hippocampiques, tant lors de l'encodage que lors de la récupération (Desgranges et Eustache, 2005 ; Fouquet et coll., sous presse, pour revues) chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins (Bäckman et coll., 1999 ; Rombouts et coll., 2000 ; Kato et coll., 2001 ; Garrido et coll., 2002 ; Grön et coll., 2002 ; Machulda et coll., 2003 ; Sperling et coll., 2003 ; Dickerson et coll., 2005 ; Golby et coll., 2005 ; Pariente et coll., 2005 ; Rémy et coll., 2005 ; Starr et coll., 2005 ; Celone et coll., 2006 ; Hämäläinen et coll., sous presse). Cette hypoactivation semble réellement témoigner d'une altération fonctionnelle puisqu'elle est retrouvée même lorsque les différences de volume hippocampique sont contrôlées entre les groupes (Dickerson et coll., 2005).

Chez des patients à risque accru de développer la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire des sujets asymptomatiques porteurs d'au moins un allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (Bookheimer et coll., 2000 ; Bondi et coll., 2005 ; Han et coll., 2007), des sujets porteurs de cet allèle et présentant une histoire familiale de maladie d'Alzheimer sporadique (Fleisher et coll., 2005 ; Bassett et coll., 2006 ; Johnson et coll., 2006b) ou des patients atteints de MCI (Dickerson et coll., 2004 et 2005 ; Celone et coll., 2006 ; Hämäläinen et coll., sous presse ; Kircher et coll., sous presse), l'activité de la région hippocampique semble au contraire augmentée, par rapport à des sujets témoins à l'occasion de tâches de mémoire épisodique. De plus, Bookheimer et coll. (2000) et Dickerson et coll. (2004) ont montré le caractère prédictif de l'hyperactivité hippocampique sur le déclin cognitif ultérieur des sujets.

Cette hyperactivation hippocampique aux stades précoces de la maladie demeure néanmoins controversée puisque plusieurs études ont montré, lors de tâches de mémoire épisodique, des activations hippocampiques équivalentes entre les groupes (Sandström et coll., 2006 ; Heun et coll., 2007) ou au contraire inférieures chez les sujets à risque (Machulda et coll., 2003 ; Grön et coll., 2004 ; Johnson et coll., 2006a ; Lind et coll., 2006 ; Trivedi et coll., 2006). L'hétérogénéité des résultats s'explique en partie par la diversité des méthodologies employées ainsi que par des différences de stade de la maladie. En effet, l'hyperactivation hippocampique compensatoire pourrait être transitoire et se manifester uniquement à un stade précoce. Cette activité pourrait par la suite chuter en dessous de celle des témoins avec l'évolution de la maladie (Prvulovic et coll., 2005). Deux travaux récents semblent confirmer cette hypothèse. Celone et coll. (2006) ont montré que des patients atteints de MCI dont les performances cognitives sont plus altérées présentent une hypoactivation hippocampique du même niveau que celle des patients atteints de la maladie d'Alzheimer alors que des MCI dont les performances cognitives sont moins altérées présentent au contraire une hyperactivation hippocampique. Dans une étude de cas portant sur des sujets d'une famille porteuse d'une mutation génétique d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer, Mondadori et coll. (2006) rapportent quant à eux une hyperactivation hippocampique chez un sujet jeune dont les perfor-

mances cognitives sont normales et une hypoactivation de l'hippocampe chez un sujet de 45 ans qui remplissait les critères diagnostiques de MCI amnésique.

Un deuxième résultat émerge des études d'activation dans la maladie d'Alzheimer : l'augmentation des activations, principalement situées dans le cortex frontal et supposées sous-tendre les mécanismes compensatoires. Des augmentations d'activations frontales sont effectivement très souvent rapportées (Grady et coll., 1993 ; Becker et coll., 1996 ; Woodard et coll., 1998 ; Bäckman et coll., 1999 ; Garrido et coll., 2002 ; Grön et coll., 2002 ; Grossman et coll., 2003 ; Sperling et coll., 2003 ; Hao et coll., 2005 ; Pariente et coll., 2005 ; Rémy et coll., 2005 ; Starr et coll., 2005 ; Xie et coll., 2005a ; Yetkin et coll., 2006). Elles pourraient s'expliquer par l'atteinte plus tardive de cette région cérébrale, et sont souvent considérées comme le témoin de la mise en œuvre plus importante des ressources attentionnelles et/ou des fonctions exécutives par les patients pour effectuer la même tâche que les sujets âgés sains. L'hyperactivation de la région frontale a également été mise en évidence chez des patients MCI, lors de tâches de mémoire épisodique (Heun et coll., 2007), de mémoire de travail (Wishart et coll., 2006) ou de tâche attentionnelle (Rosano et coll., 2005).

Cependant, les différences observées entre patients Alzheimer et sujets sains sont parfois de faible amplitude, notamment en cas de contrôle de la différence de complexité des tâches (Gould et coll., 2005), voire inexistantes ou en faveur des sujets sains (Saykin et coll., 1999 ; Stern et coll., 2000 ; Kato et coll., 2001 ; Schröder et coll., 2001 ; Elgh et coll., 2003 ; Golby et coll., 2005). Dans certaines études, l'hyperactivation frontale n'est observée qu'à un stade prédéméntiel et le sens de la différence s'inverse au stade de démence (Celone et coll., 2006 ; Hämäläinen et coll., sous presse). Ces résultats soulignent les difficultés et limites des simples comparaisons de groupe pour mettre en évidence les phénomènes de compensation cérébrale. De plus, dans la plupart des études, l'efficacité des « mécanismes compensatoires » n'était pas établie et semblait pour le moins insuffisante, puisque le niveau moyen de performance des patients était inférieur à celui des témoins. Quelques études ont pourtant conforté cette hypothèse en montrant d'une part une corrélation négative entre le volume hippocampique et l'activité corticale au sein du lobe frontal (Johnson et coll., 2000 ; Garrido et coll., 2002 ; Rémy et coll., 2005) et d'autre part des corrélations positives entre les activations frontales et les performances mnésiques (Rémy et coll., 2005, voir aussi Grady et coll., 2003 ; Golby et coll., 2005).

En résumé, au stade précoce de la maladie, la région hippocampique semble être le siège de modifications fonctionnelles compensatoires, tandis qu'à un stade plus avancé, les mécanismes compensatoires seraient pris en charge par des régions néocorticales, principalement frontales, parfois pariétales (Pariente et coll., 2005 ; Wishart et coll., 2006). Les résultats concernant les autres régions cérébrales sont plus divergents, aucune altération fonctionnelle

cérébrale n'étant retrouvée de manière consensuelle. Quelques études rapportent cependant des activations plus faibles chez les patients au niveau du cortex cingulaire postérieur lors de tâches d'encodage (Gould et coll., 2005 ; Rémy et coll., 2005) ou de récupération (Johnson et coll., 2006a ; Ries et coll., 2006) en mémoire. Une hyperactivation de cette région a également été observée chez des sujets porteurs du gène de l'APOE4 (Han et coll., 2007) ou des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Sperling et coll., 2003). De plus, le défaut d'activation de cette région apparaît dépendant de la tâche, puisqu'elle s'active normalement lors d'une tâche d'auto-évaluation à partir d'adjectifs fournis et non lors de la récupération mnésique des adjectifs (Ries et coll., 2006).

Enfin, il faut garder à l'esprit que l'activité neuronale mesurée par l'imagerie cérébrale fonctionnelle en activation reste une mesure indirecte. En effet, le signal enregistré n'est que le reflet des modifications vasculaires à proximité des neurones activés. Ainsi, D'Esposito et coll. (2003) rappellent qu'il faut rester prudent car les modifications observées en imagerie fonctionnelle hémodynamique pourraient également témoigner d'altérations du couplage neuro-vasculaire liées à la maladie d'Alzheimer. De fait, les dépôts amyloïdes extraneuronaux caractéristiques de la maladie sont aussi présents au niveau vasculaire et pourraient ainsi interférer avec le couplage neuro-vasculaire (Iadecola, 2004). L'imagerie cérébrale en activation est donc un outil précieux dans l'étude de la maladie d'Alzheimer puisqu'elle permet de mieux comprendre le rôle des altérations cérébrales dans les troubles cognitifs et de mettre en évidence les compensations fonctionnelles mises en place par les patients. Toutefois, les observations demeurent hétérogènes et de nombreux aspects restent à préciser et à comprendre.

Études en IRM du tenseur de diffusion

Le développement de l'IRM du tenseur de diffusion (DTI), depuis le milieu des années 1980, offre la possibilité d'étudier l'intégrité structurale des fibres de la substance blanche et permet ainsi d'étudier la connectivité fonctionnelle de différentes régions cérébrales. La DTI est une technique qui repose sur les propriétés intrinsèques des mouvements de l'eau (Le Bihan et coll., 2001). Dans un tissu, la diffusion des molécules d'eau ne se fait pas de façon aléatoire mais elle est contrainte par différents facteurs environnants (les membranes cellulaires, les fibres axonales et diverses macromolécules). Leur diffusion dans la substance blanche, riche en fibres axonales, correspond donc à une diffusion anisotrope qui peut être caractérisée en DTI, grâce à deux indices de cette diffusion anisotrope : la diffusivité qui évalue le taux de diffusion indépendamment de la direction, et l'anisotropie qui estime la « directionnalité » de la diffusion. Ainsi, une modification de ces indices indique une altération de l'intégrité des fibres de la substance blanche et

donc de la communication entre les régions qu'elles relient. Ces mesures permettent d'aboutir à la construction d'une cartographie des différents faisceaux composant la substance blanche (tractographie). La maladie d'Alzheimer entraîne une démyélinisation et une perte axonale. Ces lésions entraînent une diminution de l'anisotropie et une augmentation de la diffusivité dans la substance blanche qui connecte les cortex associatifs (corps calcaux, substance blanche des lobes temporaux, frontaux et pariétaux), et au niveau de la substance blanche du système limbique. Ainsi, la majorité des études montrent une atteinte des fibres au niveau du splénium du corps calcaux qui connecte les cortex associatifs postérieurs (Rose et coll., 2000 ; Bozzali et coll., 2002 ; Takahashi et coll., 2002 ; Head et coll., 2004 ; Naggara et coll., 2006 ; Zhang et coll., 2007). L'altération de la partie postérieure du cingulum, qui connecte la région hippocampique au cortex cingulaire postérieur, a également été montrée (Takahashi et coll., 2002 ; Yoshiura et coll., 2002), y compris à un stade pré-démontiel (Zhang et coll., 2007). De plus, l'indice d'anisotropie dans cette région serait corrélé au volume de l'hippocampe (Xie et coll., 2005b), ainsi qu'aux performances mnésiques (Fellgiebel et coll., 2005). Les résultats de ces études sont particulièrement intéressants dans la mesure où ils renforcent l'hypothèse d'une dysconnexion entre l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur, avancée pour expliquer l'atteinte fonctionnelle précoce de cette région (voir supra).

Les résultats au niveau de l'hippocampe sont contradictoires : préservé (Choi et coll., 2005) ou atteint (Fellgiebel et coll., 2004 ; Xie et coll., 2006), mais ils convergent vers une atteinte des faisceaux de la région parahippocampique (Rose et coll., 2006 ; Zhang et coll., 2007), en particulier, de la voie perforante, qui relie le cortex entorhinal à l'hippocampe, cette atteinte étant corrélée avec les scores de mémoire (Kalus et coll., 2006). L'atrophie de la région temporale interne caractéristique de la maladie d'Alzheimer s'accompagne donc d'une vulnérabilité des fibres hippocampiques et parahippocampiques. Les faisceaux hippocampiques sont également atteints chez les patients atteints de MCI (Fellgiebel et coll., 2004 ; Muller et coll., 2005) ainsi que les fibres du cortex parahippocampique (Zhang et coll., 2007), notamment entorhinal (Rose et coll., 2006), la voie perforante en particulier (Kalus et coll., 2006). Là encore, ces atteintes sont corrélées aux faibles performances de rappel mnésique (Muller et coll., 2005 ; Kalus et coll., 2006).

Ainsi, la DTI est une technique sensible à des altérations précoces qui ne sont pas mises en évidence en IRM anatomique et qui participeraient aux déficits cognitifs. La DTI pourrait aussi présenter un intérêt diagnostique puisque Kantarci et coll. (2005) ont montré, chez des patients atteints de MCI, que l'indice de diffusivité dans l'hippocampe était un bon indice prédictif de la conversion vers la maladie d'Alzheimer. Enfin, certains résultats obtenus en DTI apportent des arguments qui étayaient l'hypothèse d'une dysconnexion entre les régions hippocampique et cingulaire postérieure suggérée par les résultats en imagerie fonctionnelle au repos. La DTI apparaît

donc comme une technique complémentaire pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Imagerie moléculaire

De nouveaux marqueurs TEP permettant le marquage *in vivo* des atteintes neuropathologiques (DNF et/ou plaques séniles) ont été récemment développés. Plusieurs études ont ainsi été réalisées chez l'homme (Shoghi-Jadid et coll., 2002 ; Klunk et coll., 2004 ; Small et coll., 2006). Klunk et collaborateurs (2004) ont réalisé une étude en TEP avec un nouveau traceur, le ^{11}C -PIB, qui marque de façon relativement sélective les dépôts β -amyloïdes. Leurs résultats et ceux d'autres études convergent vers une localisation préférentielle de ce traceur dans les régions corticales, surtout frontales, temporo-pariétales et cingulaires postérieures, en contraste avec une faible localisation dans la région hippocampique (Kempainen et coll., 2006 ; Edison et coll., 2007). Selon l'étude récente de Ziolkko et coll. (2006), les mesures de rétention du PIB seraient plus efficaces que celles de la consommation de glucose pour différencier un groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer et un groupe de sujets sains. Dans la première étude longitudinale réalisée à l'aide de cette technique, Engler et coll. (2006) ont montré qu'alors que la consommation cérébrale de glucose a diminué d'environ 20 % entre deux examens TEP-FDG réalisés à deux ans d'intervalle, le taux de rétention du PIB n'a pas augmenté, suggérant l'existence d'une phase de plateau assez tôt dans l'évolution de la maladie. Cette étude montre également des corrélations significatives avec des performances mnésiques, dans le sens attendu, positives avec la consommation de glucose et négatives avec le taux de rétention du PIB (voir aussi Edison et coll., 2007). Selon Klunk et collaborateurs (2006), ces résultats pourraient cependant être influencés par la progression du taux d'atrophie, qui accentue la diminution de la consommation de glucose alors qu'elle aurait plutôt tendance à diminuer le taux de rétention du PIB. De plus, il existe une importante variabilité inter-individuelle, qui ne permet pas de généraliser ces résultats. En effet, la rétention du PIB a augmenté chez plus de la moitié des patients, mais ceci est masqué par les résultats moyens du groupe. Deux publications portant sur un petit groupe de patients atteints de MCI (dont plusieurs sont les mêmes) montrent que certains patients se comportent comme des sujets sains et d'autres comme des patients atteints de maladie Alzheimer (Lopresti et coll., 2005 ; Price et coll., 2005). Mintun et coll. (2006) ont de plus mis en évidence des anomalies de la rétention du PIB chez quelques sujets sains, ce qui, selon eux, pourrait augurer une évolution ultérieure vers la maladie d'Alzheimer, qui reste toutefois à confirmer. Ainsi, ce marqueur présente un intérêt majeur dans l'étude de la maladie d'Alzheimer, y compris à un stade très précoce, même s'il est limité par son absence de

sensibilité pour l'atteinte de la région hippocampique, épargnée par les dépôts amyloïdes au début de la maladie (De Leon et Klunk, 2006, pour revue).

Shoghi-Jadid et coll. (2002) ont utilisé un autre traceur, le ^{18}F -FDDNP, qui marque à la fois les DNF et les dépôts β -amyloïdes. Les auteurs montrent une accumulation importante de ce marqueur dans la région hippocampique, une bonne superposition des zones de fixation du ^{18}F FDNP et des zones d'hypométabolisme mises en évidence par le ^{18}F FDG ainsi qu'une corrélation négative entre l'accumulation de ce marqueur et le degré global d'atteinte cognitive, ainsi que des troubles de la mémoire épisodique. La localisation préférentielle de ce marqueur ainsi que son lien avec les troubles cognitifs suggèrent qu'il reflète au moins la pathologie Tau (Lockhart, 2006). Une étude récente publiée par la même équipe (Small et coll., 2006) montre que ce marqueur est plus puissant que le FDG pour différencier des groupes de patients atteints de MCI ou de maladie d'Alzheimer et des sujets témoins. Ces résultats prometteurs laissent entrevoir l'intérêt de ces marqueurs non seulement pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, mais aussi dans le domaine de la recherche thérapeutique.

En conclusion, les différentes méthodes d'imagerie cérébrale ont conduit à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et des liens entre anomalies cérébrales et expression clinique. L'imagerie cérébrale fonctionnelle est la plus puissante en terme de diagnostic précoce et de prédiction du déclin cognitif. Même si les résultats obtenus à partir de groupes de patients ne sont pas encore applicables au niveau individuel, ils ont mis l'accent sur des anomalies qui peuvent faire craindre un pronostic péjoratif. L'imagerie apparaît supérieure aux autres méthodes (Chételat et coll., 2005b ; Zamrini et coll., 2004), mais la combinaison des approches d'imagerie et de neuropsychologie est recommandée car elle s'avère plus efficace que le recours à une seule technique (Kitayama et coll., 2001 ; Huang et coll., 2003 ; Cabranes et coll., 2004 ; Chong et Sahadevan, 2005, pour revue). Il serait cependant inutile de multiplier les mesures. Les indices les plus efficaces sont l'atrophie de la région hippocampique (s'étendant à une autre région), l'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur et temporo-pariétal associés à des troubles « authentiques » de la mémoire épisodique.

De nouvelles méthodes d'imagerie se développent actuellement pour mettre en évidence les troubles de la connectivité entre les régions et les anomalies de la substance blanche, et pour étudier *in vivo* la distribution régionale des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires, mais leur application clinique n'est pas immédiate. Des études, réalisées en électrophysiologie, ont montré des anomalies du tracé EEG (Koenig et coll., 2005 ; Babiloni et coll., 2006), ou des potentiels évoqués (Olichney et coll., 2002 ; Phillips et coll., 2004 ; Missonier et coll., 2005 ; Olichney et coll., 2006). D'autres études ont

utilisé la spectroscopie pour détecter des perturbations du fonctionnement neuronal (Norfray et Provenzale, 2004, pour revue ; Modrego et coll., 2005), y compris dans le MCI (Ackl et coll., 2005). Les résultats sont cependant difficiles à appliquer au niveau individuel, car non spécifiques.

De nombreux articles concluent sur les perspectives d'application au diagnostic précoce, quelle que soit la méthode d'imagerie employée, notamment l'IRMf, et même l'imagerie moléculaire. Quelques études suggèrent même la possibilité de détecter des anomalies cérébrales chez des sujets sains susceptibles de répondre ensuite aux critères de MCI (de Leon et Klunk, 2006, pour revue). Cependant, compte tenu des contraintes expérimentales imposées par de tels protocoles (élaboration du paradigme, groupe témoins, coûts...), il est difficile d'imaginer leur faisabilité en routine. À l'heure actuelle, c'est l'imagerie morphologique en IRM qui reste la plus facile à mettre en œuvre. Sa contribution devrait encore s'intensifier avec l'automatisation de techniques de traitement d'image permettant de visualiser l'atrophie cérébrale dans des régions jouant un rôle crucial dans la survenue des troubles cognitifs. Parmi les autres méthodes, la TEP pourrait jouer un rôle important sur le plan clinique dans les années à venir, en particulier en cas de diagnostic difficile.

BIBLIOGRAPHIE

ACKL N, ISING M, SCHREIBER YA, ATIYA M, SONNTAG A, AUER DP. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005, **384** : 23-28

ALEXANDER GE, CHEN K, PIETRINI P, RAPOPORT SI, REIMAN EM. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 738-745

ANCHISI D, BORRONI B, FRANCESCHI M, KERROUCHE N, KALBE E, et coll. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005, **62** : 1728-1733

APOSTOLOVA LG, DUTTON RA, DINOVID, HAYASHI KM, TOGA AW, et coll. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* 2006, **63** : 693-699

ARNAIZ E, JELIC V, ALMKVIST O, WAHLUND LO, WINBLAD B, VALIND S, et coll. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001, **12** : 851-855

BABILONI C, BINETTI G, CASSETTA E, DAL FORNO G, DEL PERCIO C, FERRERI F, et coll. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol* 2006, **117** : 252-268

BACKMAN L, ANDERSSON JL, NYBERG L, WINBLAD B, NORDBERG A, ALMKVIST O. Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1861-1870

- BARON JC, CHETELAT G, DESGRANGES B, PERCHEY G, LANDEAU B, et coll. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001, **14** : 298-309
- BASSETT SS, YOUSEM DM, CRISTINZIO C, KUSEVIC I, YASSA MA, et coll. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain* 2006, **129** : 1229-1239
- BASTOS LEITE AJ, SCHELTENS P, BARKHOF F. Pathological aging of the brain: an overview. *Top Magn Reson Imaging* 2004, **15** : 369-389
- BECKER JT, MINTUN MA, ALEVA K, WISEMAN MB, NICHOLS T, DEKOSKY ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996, **46** : 692-700
- BOKDE AL, PIETRINI P, IBANEZ V, FUREY ML, ALEXANDER GE, GRAFF-RADFORD NR, et coll. The effect of brain atrophy on cerebral hypometabolism in the visual variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001, **58** : 480-486
- BONDI MW, HOUSTON WS, EYLER LT, BROWN GG. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **64** : 501-508
- BOOKHEIMER SY, STROJWAS MH, COHEN MS, SAUNDERS AM, PERICAK-VANCE MA, et coll. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000, **343** : 450-456
- BOXER AL, RANKIN KP, MILLER BL, SCHUFF N, WEINER M, et coll. Cinguloparietal atrophy distinguishes Alzheimer disease from semantic dementia. *Arch Neurol* 2003, **60** : 949-956
- BOZZALI M, FALINI A, FRANCESCHI M, CERCIGNANI M, ZUFFI M, et coll. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **72** : 742-746
- BOZZALI M, FILIPPI M, MAGNANI G, CERCIGNANI M, FRANCESCHI M, et coll. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2006, **67** : 453-460
- BUCKNER RL, SNYDER AZ, SHANNON BJ, LAROSSA G, SACHS R, et coll. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005, **25** : 7709-7717
- BURTON EJ, KARAS G, PALING SM, BARBER R, WILLIAMS ED, et coll. Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002, **17** : 618-630
- BUSATTO GF, GARRIDO GE, ALMEIDA OP, CASTRO CC, CAMARGO CH, et coll. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003, **24** : 221-231
- CABEZA R, NYBERG L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000, **12** : 1-47
- CABRANES JA, DE JUAN R, ENCINAS M, MARCOS A, GIL P, et coll. Relevance of functional neuroimaging in the progression of mild cognitive impairment. *Neurol Res* 2004, **26** : 496-501

CELONE KA, CALHOUN VD, DICKERSON BC, ATRI A, CHUA EF, et coll. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci* 2006, **26** : 10222-10231

CHETELAT G, BARON JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003, **18** : 525-541

CHETELAT G, DESGRANGES B, DE LA SAYETTE, V, VIADER F, EUSTACHE F, BARON JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2002, **13** : 1939-1943

CHETELAT G, DESGRANGES B, DE LA SAYETTE, V, VIADER F, EUSTACHE F, BARON JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003a, **60** : 1374-1377

CHETELAT G, DESGRANGES B, DE LA SAYETTE, V, VIADER F, BERKOUK K, et coll. Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain* 2003b, **126** : 1955-1967

CHETELAT G, LANDEAU B, EUSTACHE F, MEZENGE F, VIADER F, et coll. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005a, **27** : 934-946

CHETELAT G, EUSTACHE F, VIADER F, DE LA SAYETTE, V, PELERIN A, et coll. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005b, **11** : 14-25

CHETELAT G, DESGRANGES B, EUSTACHE F. Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: relationships with cognitive deficits and atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2006, **162** : 945-951

CHOI SJ, LIM KO, MONTEIRO I, REISBERG B. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease: a preliminary study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005, **18** : 12-19

CHONG MS, SAHADEVAN S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol* 2005, **4** : 576-579

CSERNANSKY JG, WANG L, SWANK J, MILLER JP, GADO M, et coll. Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *Neuroimage* 2005, **25** : 783-792

D'ESPOSITO M, DEOUELL LY, GAZZALEY A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2003, **4** : 863-872

DE LEON MJ, KLUNK W. Biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 198-199

DEKOSKY ST, IKONOMOVIC MD, STYREN SD, BECKETT L, WISNIEWSKI S, et coll. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002, **51** : 145-155

DELACOURTE A, DAVID JP, SERGEANT N, BUEE L, WATTEZ A, et coll. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1158-1165

DEMETRIADES AK. Functional neuroimaging in Alzheimer's type dementia. *J Neurol Sci* 2002, **203-204** : 247-251

DESGRANGES B, BARON JC, EUSTACHE F. The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. *Neuroimage* 1998a, **8** : 198-213

DESGRANGES B, BARON JC, DE LA SAYETTE V, PETIT-TABOUE MC, BENALI K, et coll. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998b, **121** : 611-631

DESGRANGES B, BARON JC, LALEVEE C, GIFFARD B, VIADER F, et coll. The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain* 2002, **125** : 1116-1124

DESGRANGES B, CHETELAT G, EUSTACHE F. Brain substrates of episodic memory disorders in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2004, **160** : S44-S54

DESGRANGES B, EUSTACHE F. Neuroanatomie fonctionnelle des troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. In : Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. ERGIS A, GELY-NARGEOT M, VAN DER LINDEN M (eds). Solal, Marseille, 2005 : 297-322

DEVOUS MD SR. Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002, **29** : 1685-1696

DEWEER B, LEHERICY S, PILLON B, BAULAC M, CHIRAS J, et coll. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, **58** : 590-597

DICKERSON BC, SALAT DH, BATES JF, ATIYA M, KILLIANY RJ, et coll. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2004, **56** : 27-35

DICKERSON BC, SALAT DH, GREVE DN, CHUA EF, RAND-GIOVANNETTI E, et coll. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* 2005, **65** : 404-411

DRZYZGA A, LAUTENSCHLAGER N, SIEBNER H, RIEMENSCHNEIDER M, WILLOCH F, et coll. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, **30** : 1104-1113

DU AT, SCHUFF N, AMEND D, LAAKSO MP, HSU YY, et coll. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, **71** : 441-447

DUYCKAERTS C, COLLE MA, DESSI F, GRIGNON Y, PIETTE F, HAUW JJ. The progression of the lesions in Alzheimer disease: insights from a prospective clinicopathological study. *J Neural Transm Suppl* 1998, **53** : 119-126

EDISON P, ARCHER HA, HINZ R, HAMMERS A, PAVESE N, et coll. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* 2007, **68** : 501-508

ELGH E, LARSSON A, ERIKSSON S, NYBERG L. Altered prefrontal brain activity in persons at risk for Alzheimer's disease: an fMRI study. *Int Psychogeriatr* 2003, **15** : 121-133

ENGLER H, FORSBERG A, ALMKVIST O, BLOMQUIST G, LARSSON E, et coll. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006, **129** : 2856-2866

EUSTACHE F, DESGRANGES B, GIFFARD B, DE LA SAYETTE V, BARON JC. Entorhinal cortex disruption causes memory deficit in early Alzheimer's disease as shown by PET. *Neuroreport* 2001, **12** : 683-685

EUSTACHE F, PIOLINO P, GIFFARD B, VIADER F, DE LA SAYETTE V, et coll. 'In the course of time': a PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain* 2004, **127** : 1549-1560

FELLGIEBEL A, WILLE P, MULLER MJ, WINTERER G, SCHEURICH A, et coll. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **18** : 101-108

FELLGIEBEL A, MULLER MJ, WILLE P, DELLANI PR, SCHEURICH A, et coll. Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005, **26** : 1193-1198

FLEISHER AS, HOUSTON WS, EYLER LT, FRYE S, JENKINS C, et coll. Identification of Alzheimer disease risk by functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005, **62** : 1881-1888

FOUQUET M, VILLAIN N, CHETELAT G, EUSTACHE F, DESGRANGES B. Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2007, sous presse

FRISONI GB, TESTA C, ZORZAN A, SABATTOLI F, BELTRAMELLO A, et coll. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **73** : 657-664

GARRIDO GE, FURUIE SS, BUCHPIGUEL CA, BOTTINO CM, ALMEIDA OP, et coll. Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **73** : 508-516

GEE J, DING L, XIE Z, LIN M, DEVITA C, GROSSMAN M. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia exhibit distinct atrophy-behavior correlates: a computer-assisted imaging study. *Acad Radiol* 2003, **10** : 1392-1401

GILBOA A, RAMIREZ J, KOHLER S, WESTMACOTT R, BLACK SE, MOSCOVITCH M. Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus* 2005, **15** : 535-550

GOLBY A, SILVERBERG G, RACE E, GABRIELI S, O'SHEA J, et coll. Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain* 2005, **128** : 773-787

GOOD CD, SCAHILL RI, FOX NC, ASHBURNER J, FRISTON KJ, et coll. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage* 2002, **17** : 29-46

GOULD RL, BROWN RG, OWEN AM, BULLMORE ET, WILLIAMS SC, HOWARD RJ. Functional neuroanatomy of successful paired associate learning in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2005, **162** : 2049-2060

GRADY CL, HAXBY JV, HORWITZ B, GILLETTE J, SALERNO JA, et coll. Activation of cerebral blood flow during a visuo-perceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiol Aging* 1993, **14** : 35-44

GRADY CL, MCINTOSH AR, BEIG S, KEIGHTLEY ML, BURIAN H, BLACK SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003, **23** : 986-993

GREICIUS MD, SRIVASTAVA G, REISS AL, MENON V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 4637-4642

GRON G, BITTNER D, SCHMITZ B, WUNDERLICH AP, RIEPE MW. Subjective memory complaints: objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Ann Neurol* 2002, **51** : 491-498

GRON G, RIEPE MW. Neural basis for the cognitive continuum in episodic memory from health to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004, **12** : 648-652

GROSSMAN M, KOENIG P, GLOSSER G, DEVITA C, MOORE P, et coll. Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain* 2003, **126** : 292-311

GROSSMAN M, MCMILLAN C, MOORE P, DING L, GLOSSER G, et coll. What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 2004, **127** : 628-649

GUSNARD DA, RAICHLER ME, RAICHLER ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001, **2** : 685-694

HAMALAINEN A, PIHLAJAMAKI M, TANILA H, HANNINEN T, NISKANEN E, et coll. Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* sous presse

HAMPEL H, TEIPEL SJ, BAYER W, ALEXANDER GE, SCHWARZ R, et coll. Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002, **194** : 15-19

HAN SD, HOUSTON WS, JAK AJ, EYLER LT, NAGEL BJ, et coll. Verbal paired-associate learning by APOE genotype in non-demented older adults: fMRI evidence of a right hemispheric compensatory response. *Neurobiol Aging* 2007, **28** : 238-247

HAO J, LI K, LI K, ZHANG D, WANG W, et coll. Visual attention deficits in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neurosci Lett* 2005, **385** : 18-23

HEAD D, BUCKNER RL, SHIMONY JS, WILLIAMS LE, AKBUDAK E, et coll. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceler-

ation in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex* 2004, **14** : 410-423

HERHOLZ K, SALMON E, PERANI D, BARON JC, HOLTTHOFF V, et coll. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002, **17** : 302-316

HERHOLZ K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003, **17** : 79-89

HEUN R, FREYMANN K, ERB M, LEUBE DT, JESSEN F, et coll. Mild cognitive impairment (MCI) and actual retrieval performance affect cerebral activation in the elderly. *Neurobiol Aging* 2007, **28** : 404-413

HIRAO K, OHNISHI T, HIRATA Y, YAMASHITA F, MORI T, et coll. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005, **28** : 1014-1021

HIRATA Y, MATSUDA H, NEMOTO K, OHNISHI T, HIRAO K, et coll. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005, **382** : 269-274

HIRONO N, MORI E, ISHII K, IMAMURA T, SHIMOMURA T, et coll. Regional metabolism: associations with dyscalculia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, **65** : 913-916

HIRONO N, MORI E, ISHII K, IMAMURA T, TANIMUKAI S, et coll. Neuronal substrates for semantic memory: a positron emission tomography study in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, **12** : 15-21

HIRONO N, HASHIMOTO M, YASUDA M, ISHII K, SAKAMOTO S, et coll. The effect of APOE epsilon4 allele on cerebral glucose metabolism in AD is a function of age at onset. *Neurology* 2002, **58** : 743-750

HUANG C, WAHLUND LO, SVENSSON L, WINBLAD B, JULIN P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol* 2002, **2** : 9

HUANG C, WAHLUND LO, ALMKVIST O, ELEHU D, SVENSSON L, et coll. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2003, **19** : 1137-1144

IADECOLA C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004, **5** : 347-360

IBANEZ V, PIETRINI P, ALEXANDER GE, FUREY ML, TEICHBERG D, et coll. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998, **50** : 1585-1593

ISHII K, SASAKI M, YAMAJI S, SAKAMOTO S, KITAGAKI H, MORI E. Paradoxical hippocampus perfusion in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1998, **39** : 293-298

JIN K, PEEL AL, MAO XO, XIE L, COTTRELL BA, et coll. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 343-347

- JOHNSON SC, SAYKIN AJ, BAXTER LC, FLASHMAN LA, SANTULLI RB, et coll. The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and alzheimer disease. *Neuroimage* 2000, **11** : 179-187
- JOHNSON SC, SCHMITZ TW, MORITZ CH, MEYERAND ME, ROWLEY HA, et coll. Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006a, **27** : 1604-1612
- JOHNSON SC, SCHMITZ TW, TRIVEDI MA, RIES ML, TORGERSON BM, et coll. The influence of Alzheimer disease family history and apolipoprotein E epsilon4 on mesial temporal lobe activation. *J Neurosci* 2006b, **26** : 6069-6076
- KALPOUZOS G, EUSTACHE F, DE LA SAYETTE V, VIADER F, CHETELAT G, DESGRANGES B. Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *J Neurol* 2005, **252** : 548-558
- KALUS P, SLOTBOOM J, GALLINAT J, MAHLBERG R, CATTAPAN-LUDEWIG K, WIEST R, et coll. Examining the gateway to the limbic system with diffusion tensor imaging: the perforant pathway in dementia. *Neuroimage* 2006, **30** : 713-720
- KANTARCI K, PETERSEN RC, BOEVE BF, KNOPMAN DS, WEIGAND SD, et coll. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005, **64** : 902-904
- KARAS GB, BURTON EJ, ROMBOOTS SA, VAN SCHIJNDEL RA, O'BRIEN JT, et coll. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2003, **18** : 895-907
- KARAS GB, SCHELTENS P, ROMBOOTS SA, VISSER PJ, VAN SCHIJNDEL RA, et coll. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004, **23** : 708-716
- KATO T, KNOPMAN D, LIU H. Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: a functional MRI study. *Neurology* 2001, **57** : 812-816
- KAWACHI T, ISHII K, SAKAMOTO S, SASAKI M, MORI T, et coll. Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, **33** : 801-809
- KEMPPAINEN NM, AALTO S, WILSON IA, NAGREN K, HELIN S, et coll. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 1575-1580
- KILLIANY RJ, GOMEZ-ISLA T, MOSS M, KIKINIS R, SANDOR T, et coll. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *An Neurol* 2000, **47** : 430-439
- KIM EJ, CHO SS, JEONG Y, PARK KC, KANG SJ, et coll. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005, **128** : 1790-1801
- KIRCHER T, WEIS S, FREYMANN K, ERB M, JESSEN F, et coll. Hippocampal activation in MCI patients is necessary for successful memory encoding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, sous presse

KITAYAMA N, MATSUDA H, OHNISHI T, KOGURE D, ASADA T, et coll. Measurements of both hippocampal blood flow and hippocampal gray matter volume in the same individuals with Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun* 2001, **22** : 473-477

KLUNK WE, ENGLER H, NORDBERG A, WANG Y, BLOMQVIST G, et coll. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004, **55** : 306-319

KLUNK WE, MATHIS CA, PRICE JC, LOPRESTI BJ, DEKOSKY ST. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006, **129** : 2805-2807

KOENIG T, PRICHEP L, DIERKS T, HUBL D, WAHLUND LO, et coll. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005, **26** : 165-171

KOGURE D, MATSUDA H, OHNISHI T, ASADA T, UNO M, et coll. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000, **41** : 1155-1162

KORF ES, WAHLUND LO, VISSER PJ, SCHELTENS P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004, **63** : 94-100

LE BIHAN D, MANGIN JF, POUPON C, CLARK CA, PAPPATA S, et coll. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001, **13** : 534-546

LEHERICY S, BAULAC M, CHIRAS J, PIEROT L, MARTIN N, et coll. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994, **15** : 929-937

LEKEU F, VAN DER LINDEN M, DEGUELDRE C, LEMAIRE C, LUXEN A, et coll. Effects of Alzheimer's disease on the recognition of novel versus familiar words: neuropsychological and clinico-metabolic data. *Neuropsychology* 2003, **17** : 143-154

LIND J, PERSSON J, INGVAR M, LARSSON A, CRUTS M, et coll. Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Brain* 2006, **129** : 1240-1248

LOCKHART A. Imaging Alzheimer's disease pathology: one target, many ligands. *Drug Discov Today* 2006, **11** : 1093-1099

LOPRESTI BJ, KLUNK WE, MATHIS CA, HOGE JA, ZIOLKO SK, et coll. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2005, **46** : 1959-1972

MACHULDA MM, WARD HA, BOROWSKI B, GUNTER JL, CHA RH, et coll. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003, **61** : 500-506

MATSUDA H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2001, **15** : 85-92

MATSUDA H, KANETAKA H, OHNISHI T, ASADA T, IMABAYASHI E, et coll. Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction.

- MEGURO K, BLAIZOT X, KONDOH Y, LE MESTRIC C, BARON JC, CHAVOIX C. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease. *Brain* 1999, **122** : 1519-1531
- MEGURO K, LEMESTRIC C, LANDEAU B, DESGRANGES B, EUSTACHE F, BARON JC. Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, **71** : 315-321
- MEVEL K, DESGRANGES B, BARON JC, LANDEAU B, DE LA SAYETTE V, et coll. Detecting hippocampal hypometabolism in Mild Cognitive Impairment using automatic voxel-based approaches. *NeuroImage* sous presse
- MINOSHIMA S, GIORDANI B, BERENT S, FREY KA, FOSTER NL, KUHL DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997, **42** : 85-94
- MINTUN MA, LAROSSA GN, SHELINE YI, DENCE CS, LEE SY, MACH RH, et coll. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 446-452
- MISSONNIER P, GOLD G, FAZIO-COSTA L, MICHEL J, MULLIGAN R, et coll. Early event-related potential changes during working memory activation predict rapid decline in mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, **60** : 660-666
- MODREGO PJ, FAYED N, PINA MA. Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 2005, **162** : 667-675
- MONDADORI CR, BUCHMANN A, MUSTOVIC H, SCHMIDT CF, BOESIGER P, et coll. Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer's disease by 30 years. *Brain* 2006, **129** : 2908-2922
- MOSCONI L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005, **32** : 486-510
- MOSCONI L, PERANI D, SORBI S, HERHOLZ K, NACMIAS B, et coll. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004, **63** : 2332-2340
- MOSCONI L, TSUI WH, DE SANTI S, LI J, RUSINEK H, et coll. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 2005, **64** : 1860-1867
- MOSCONI L, BRYNS M, GLODZIK-SOBANSKA L, DE SANTI S, RUSINEK H, DE LEON MJ. Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Exp. Gerontol* 2007, **42** : 129-138
- MULLER MJ, GREVERUS D, DELLANI PR, WEIBRICH C, WILLE PR, et coll. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005, **28** : 1033-1042

NAGAHAMA Y, NABATAME H, OKINA T, YAMAUCHI H, NARITA M, et coll. Cerebral correlates of the progression rate of the cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2003, **50** : 1-9

NAGGARA O, OPPENHEIM C, RIEU D, RAOUX N, RODRIGO S, et coll. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2006, **146** : 243-249

NESTOR PJ, FRYER TD, IKEDA M, HODGES JR. Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci* 2003a, **18** : 2663-2667

NESTOR PJ, FRYER TD, SMIELEWSKI P, HODGES JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2003b, **54** : 343-351

NESTOR PJ, SCHELTENS P, HODGES JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004, **10** :S34-S41

NORFRAY JF, PROVENZALE JM. Alzheimer's disease: neuropathologic findings and recent advances in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004, **182** : 3-13

OHNISHI T, MATSUDA H, TABIRA T, ASADA T, UNO M. Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol* 2001, **22** : 1680-1685

OLICHNEY JM, MORRIS SK, OCHOA C, SALMON DP, THAL LJ, et coll. Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **73** : 377-384

OLICHNEY JM, IRAGUI VJ, SALMON DP, RIGGINS BR, MORRIS SK, KUTAS M. Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2006, **117** : 1319-1330

PANTEL J, SCHONKNECHT P, ESSIG M, SCHRODER J. Distribution of cerebral atrophy assessed by magnetic resonance imaging reflects patterns of neuropsychological deficits in Alzheimer's dementia. *Neurosci Lett* 2004, **361** : 17-20

PARIENTE J, COLE S, HENSON R, CLARE L, KENNEDY A, et coll. Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Ann Neurol* 2005, **58** : 870-879

PENNANEN C, TESTA C, LAAKSO MP, HALLIKAINEN M, HELKALA EL, et coll. A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, **76** : 11-14

PERANI D, BRESSI S, CAPPAS SF, VALLAR G, ALBERONI M, et coll. Evidence of multiple memory systems in the human brain. A [18F]FDG PET metabolic study. *Brain* 1993, **116** : 903-919

PHILLIPS NA, CHERTKOW H, LEBLANC MM, PIM H, MURTHA S. Functional and anatomical memory indices in patients with or at risk for Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004, **10** : 200-210

PRICE JC, KLUNK WE, LOPRESTI BJ, LU X, HOGE JA, et coll. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005, **25** : 1528-1547

- PRVULOVIC D, VAN DV, SACK AT, MAURER K, LINDEN DE. Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Res* 2005, **140** : 97-113
- RAUCHS G, PIOLINO P, MEZENGE F, LANDEAU B, LALEVEE C, et coll. Autonoetic consciousness in Alzheimer's disease: neuropsychological and PET findings using an episodic learning and recognition task. *Neurobiol Aging* 2007, sous presse
- REIMAN EM, CASELLI RJ, YUN LS, CHEN K, BANDY D, et coll. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996, **334** : 752-758
- REIMAN EM, CHEN K, ALEXANDER GE, CASELLI RJ, BANDY D, et coll. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 284-289
- REMY F, MIRRASHED F, CAMPBELL B, RICHTER W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage* 2005, **25** : 253-266
- RIES ML, SCHMITZ TW, KAWAHARA TN, TORGERSON BM, TRIVEDI MA, JOHNSON SC. Task-dependent posterior cingulate activation in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2006, **29** : 485-492
- ROMBOUITS SA, BARKHOF F, VELTMAN DJ, MACHIELSEN WC, WITTER MP, et coll. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000, **21** : 1869-1875
- ROSANO C, AIZENSTEIN HJ, COCHRAN JL, SAXTON JA, DE KOSKY ST, et coll. Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry* 2005, **57** : 761-767
- ROSE SE, CHEN F, CHALK JB, ZELAYA FO, STRUGNELL WE, et coll. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, **69** : 528-530
- ROSE SE, MCMAHON KL, JANKE AL, O'DOWD B, DE ZUBICARAY G, et coll. Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, **77** : 1122-1128
- SAKAMOTO S, ISHII K, SASAKI M, HOSAKA K, MORI T, et coll. Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002, **200** : 27-32
- SALMON E, COLLETTE F, DEGUELDRE C, LEMAIRE C, FRANCK G. Voxel-based analysis of confounding effects of age and dementia severity on cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2000, **10** : 39-48
- SANDSTROM CK, KRISHNAN S, SLAVIN MJ, TRAN TT, DORAISWAMY PM, PETRELLA JR. Hippocampal atrophy confounds template-based functional MR imaging measures of hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006, **27** : 1622-1627

SAYKIN AJ, FLASHMAN LA, FRUTIGER SA, JOHNSON SC, MAMOURIAN AC, et coll. Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: patterns of functional MRI activation. *J Int Neuropsychol Soc* 1999, **5** : 377-392

SCHELTENS P, LAUNER LJ, BARKHOF F, WEINSTEIN HC, JONKER C. The diagnostic value of magnetic resonance imaging and technetium 99m-HMPAO single-photon-emission computed tomography for the diagnosis of Alzheimer disease in a community-dwelling elderly population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** : 63-70

SCHELTENS P, KORF ES. Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Opin Neurol* 2000, **13** : 391-396

SCHELTENS P, FOX N, BARKHOF F, DE CARLI C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002, **1** : 13-21

SCHRODER J, BUCHSBAUM MS, SHIHABUDDIN L, TANG C, WEI TC, et coll. Patterns of cortical activity and memory performance in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 426-436

SHIINO A, WATANABE T, MAEDA K, KOTANI E, AKIGUCHI I, MATSUDA M. Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease. *Neuroimage* 2006, **33** : 17-26

SHOGHI-JADID K, SMALL GW, AGDEPPA ED, KEPE V, ERCOLI LM, et coll. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002, **10** : 24-35

SILVERMAN DH, SMALL GW, CHANG CY, LU CS, KUNG DE ABURTO MA, et coll. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001, **286** : 2120-2127

SMALL GW. What does imaging add to the management of Alzheimer's disease? *CNS Spectr* 2004, **9** : 20-23

SMALL GW, KEPE V, ERCOLI LM, SIDDARTH P, BOOKHEIMER SY, et coll. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006, **355** : 2652-2663

SPERLING RA, BATES JF, CHUA EF, COCCHIARELLA AJ, RENTZ DM, et coll. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74** : 44-50

STARR JM, LOEFFLER B, ABOUSLEIMAN Y, SIMONOTTO E, MARSHALL I, et coll. Episodic and semantic memory tasks activate different brain regions in Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **65** : 266-269

STERN Y, MOELLER JR, ANDERSON KE, LUBER B, ZUBIN NR, et coll. Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation. *Neurology* 2000, **55** : 1291-1297

TAKAHASHI S, YONEZAWA H, TAKAHASHI J, KUDO M, INOUE T, TOHGI H. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2002, **332** : 45-48

- TEIPEL SJ, WILLOCH F, ISHII K, BURGER K, DRZEZGA A, et coll. Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006, **27** : 681-690
- TRIVEDI MA, SCHMITZ TW, RIES ML, TORGERSON BM, SAGER MA, et coll. Reduced hippocampal activation during episodic encoding in middle-aged individuals at genetic risk of Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Med* 2006, **4** : 1
- WISHART HA, SAYKIN AJ, RABIN LA, SANTULLI RB, FLASHMAN LA, et coll. Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *Am J Psychiatry* 2006, **163** : 1603-1610
- WOODARD JL, GRAFTON ST, VOTAW JR, GREEN RC, DOBRASKI ME, HOFFMAN JM. Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1998, **12** : 491-504
- XIE S, XIAO JX, WANG YH, WU HK, GONG GL, JIANG XX. Evaluation of bilateral cingulum with tractography in patients with Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2005a, **16** : 1275-1278
- XIE S, XIAO JX, BAI J, JIANG XX. Patterns of brain activation in patients with mild Alzheimer's disease during performance of subtraction: an fMRI study. *Clin Imaging* 2005b, **29** : 94-97
- XIE S, XIAO JX, GONG GL, ZANG YF, WANG YH, et coll. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **66** : 1845-1849
- YETKIN FZ, ROSENBERG RN, WEINER MF, PURDY PD, CULLUM CM. FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 2006, **16** : 193-206
- YOSHIURA T, MIHARA F, OGOMORI K, TANAKA A, KANEKO K, MASUDA K. Diffusion tensor in posterior cingulate gyrus: correlation with cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002, **13** : 2299-2302
- ZAHN R, BUECHERT M, OVERMANS J, TALAZKO J, SPECHT K, et coll. Mapping of temporal and parietal cortex in progressive nonfluent aphasia and Alzheimer's disease using chemical shift imaging, voxel-based morphometry and positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2005, **140** : 115-131
- ZAMRINI E, DE SANTI S, TOLAR M. Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004, **25** : 685-691
- ZHANG Y, SCHUFF N, JAHNG GH, BAYNE W, MORI S, et coll. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2007, **68** : 13-19
- ZIOLKO SK, WEISSFELD LA, KLUNK WE, MATHIS CA, et coll. Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2006, **33** : 94-102

II

Aspects cliniques et prise en charge de la maladie

8

Diagnostic

La maladie d'Alzheimer demeure mal diagnostiquée en France. On considère en effet qu'un diagnostic est posé seulement dans un cas sur deux, et cette carence touche principalement les malades les plus jeunes et les plus âgés. De plus, c'est essentiellement au stade de démence, parfois avancé, que la maladie est identifiée, ce qui retarde de manière préjudiciable la prise en charge médicale et médico-sociale des patients et alourdit la charge des familles.

Définitions, classifications

Sur un plan clinique, la maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative évolutive s'exprimant par des troubles de la mémoire et un déclin cognitif, le plus souvent associés à des troubles comportementaux, et évoluant vers une perte progressive d'autonomie, caractérisant un syndrome démentiel. À cet égard, la maladie d'Alzheimer représente la cause principale de syndrome démentiel ; elle concerne au moins 70 % des cas.

L'examen histologique *post mortem* du cerveau révèle l'existence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires. La maladie a longtemps été considérée comme une affection dégénérative du présenium (avant 65 ans). Les troubles cognitifs et comportementaux observés chez les personnes âgées étaient alors regroupés sous le terme de « démence sénile ». Il a fallu attendre les années 1960 pour reconnaître l'unicité de la maladie d'Alzheimer.

De très nombreux critères de maladie d'Alzheimer ont été proposés. Parmi ceux-ci, les critères de la Classification internationale des maladies (CIM-10, Organisation Mondiale de la Santé, 1993) (tableau 8.1) sont peu utilisés.

Tableau 8.I : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après la CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé, 1993)

A-Présence d'une démente (CIM-10)

B-Début insidieux et détérioration lentement progressive. Le début des troubles est habituellement difficile à déceler et l'entourage prend parfois brusquement conscience de la présence d'une détérioration. Le trouble peut sembler se stabiliser au cours de l'évolution

C-Absence d'argument, d'après l'examen clinique et les investigations complémentaires, en faveur d'une autre maladie somatique ou cérébrale pouvant entraîner une démente (par ex. une hypothyroïdie, une hypercalcémie, une carence en vitamine B12, une carence en acide nicotinique, une neurosyphilis, une hydrocéphalie à pression normale, ou un hématome sous-dural)

D-Début non brutal, et absence, à un stade précoce de l'évolution, de signes neurologiques d'une atteinte en foyer, par ex. une hémiparésie, un déficit sensoriel, un déficit du champ visuel ou une incoordination (ces manifestations peuvent toutefois se surajouter secondairement)

Les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV, *American Psychiatric Association*, 1994) et du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, 1984) sont plus classiquement utilisés (tableaux 8.II et 8.III). Les premiers critères permettent le diagnostic de démente et les seconds critères permettent de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer en maladie possible, probable ou certaine.

Tableau 8.II : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après le DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994)

A-Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

(1) Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)

(2) Une ou plusieurs des perturbations cognitives suivantes :

Aphasie (perturbation du langage)

Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)

Agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles correctes)

Perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans les temps, avoir une pensée abstraite)

B-Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur

C-L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu

D-Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

- (1) À d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (ex : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale)
- (2) À des affections générales pouvant entraîner une démence (ex : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH)
- (3) À des affections induites par une substance

E-Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium

F-La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'axe I (par exemple, trouble dépressif majeur, schizophrénie)

Tableau 8.III : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après le NINCDS-ADRDA (McKhann, 1984)

1-Critères de maladie d'Alzheimer probable :

Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination* (Folstein, 1975), le *Blessed Dementia Scale* (Blessed, 1968), ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques

Déficits d'au moins deux fonctions cognitives

Altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives

Absence de trouble de conscience

Survenue entre 40 et 90 ans le plus souvent au-delà de 65 ans

En l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte, par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2-Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

La détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie), et perceptives (agnosie)

La perturbation des activités de vie quotidienne et la présence de troubles du comportement

Une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement

Le résultat aux examens standards suivants :

Normalité du liquide céphalo-rachidien

EEG normal ou siège de perturbations non-spécifiques comme la présence d'ondes lentes

Présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3-Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

Périodes de plateaux au cours de l'évolution

Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.

Crises comitiales aux stades tardifs

Scanner cérébral normal pour l'âge

4-Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

Début brutal

Déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce

Crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5-Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer possible :

Peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, et en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie

Peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considéré comme la cause de cette démence

Et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6-Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certains sont :

Les critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable

Et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie

Dans certains cas, les manifestations caractéristiques d'une maladie d'Alzheimer et d'une maladie vasculaire peuvent être associées. Selon certaines données *post mortem*, les deux types de démence pourraient être associés dans 20 % des cas.

Dans la maladie d'Alzheimer, les premières lésions cérébrales sont présentes plusieurs années et même plusieurs décennies avant l'apparition des premiers symptômes. Cette longue phase pré-symptomatique, où les lésions s'installent à bas bruit, précède une phase de transition où des symptômes apparaissent sans atteindre les critères de démence et donc, selon les classifications actuelles (CIM-10, DSM-IV, NINCDS-ADRDA), de maladie d'Alzheimer. Depuis plusieurs dizaines d'années, différents auteurs ont cherché à repérer cette première phase symptomatique de la maladie d'Alzheimer, en identifiant des patients atteints de troubles mnésiques (ou d'autres troubles cognitifs) non suffisamment sévères pour retentir sur les activités socio-professionnelles ou altérer l'autonomie (Flicker et coll., 1993 ; Petersen et coll., 1999). Ces études ont montré que ces patients, par rapport à d'autres sujets du même âge sans troubles cognitifs, avaient un risque accru de développer un syndrome démentiel après une ou plusieurs année(s) de suivi.

Le terme le plus couramment utilisé pour définir l'atteinte de ces patients est actuellement celui de *Mild Cognitive Impairment* (MCI), soit déclin cognitif modéré (ou encore troubles cognitifs légers). Les critères de MCI ont évolué depuis une quinzaine d'années ; ceux qui ont été proposés, et précisés à plusieurs reprises, associent une plainte mnésique (corroborée par l'entourage du patient), un déficit mnésique avéré, un fonctionnement cognitif globalement normal, une préservation des activités quotidiennes et une absence de démence. Plusieurs formes de MCI ont été récemment distinguées : le MCI amnésique pur, le MCI intéressant plusieurs domaines

cognitifs incluant la mémoire, le MCI portant sur plusieurs domaines à l'exclusion de la mémoire, le MCI caractérisé par un déficit dans un domaine isolé, en dehors de la mémoire (Petersen, 2004). Le but de cette classification est de prédire au mieux la pathologie sous-jacente aux troubles observés ; après avoir été un syndrome très général, les différentes catégories du MCI sont aujourd'hui mieux définies.

Le MCI amnésique pur, pour lequel le déficit est limité à la mémoire épisodique, évolue le plus souvent vers une maladie d'Alzheimer, alors que l'évolution des autres catégories de MCI est plus hétérogène. Certains auteurs reprochent au concept de MCI (en dépit de ses subdivisions ultérieures) son hétérogénéité et considèrent qu'il est temps d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel, sur la base de troubles mnésiques vérifiés et des données de neuro-imagerie ou de marqueurs biologiques, en court-circuitant l'étape syndromique de MCI.

Démarche diagnostique

En l'absence de marqueur biologique spécifique, le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer ne peut pas être un diagnostic de certitude. Il est encore probabiliste et repose sur une démarche en deux temps avec mise en évidence, dans un premier temps, d'un syndrome démentiel puis mise en évidence des arguments en faveur d'une maladie d'Alzheimer. Le DSM IV-TR (*American Psychiatric Association*, 2000) a proposé une série de critères permettant d'opérationnaliser le diagnostic de démence : troubles de la mémoire et perturbation d'au moins une autre fonction cognitive (langage, praxie, gnosie, fonctions exécutives...) suffisamment sévères pour retentir sur les activités de la vie quotidienne. Le retentissement dans la vie quotidienne a permis de circonscrire le concept de démence défini comme la perte d'autonomie du sujet et de son indépendance dans la vie quotidienne. Une fois le diagnostic de syndrome démentiel établi, les critères de McKhann et coll. (1984) permettent de retenir le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable sur la base d'une installation progressive du syndrome démentiel et de l'absence de maladie cérébrale ou systémique pouvant rendre compte des troubles mnésiques et cognitifs. Il faut souligner l'importance d'un examen neuropsychologique, d'une évaluation psychiatrique et de la recherche de facteurs de risques vasculaires. D'une façon générale, les critères de McKhann et coll. (1984) ont une sensibilité globalement satisfaisante pouvant atteindre jusqu'à 100 % (en moyenne 81 % sur l'ensemble des études), mais une spécificité plutôt faible (avec une moyenne sur l'ensemble des études de l'ordre de 70 %) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation *post mortem* (Knopman et coll., 2001).

Recommandations européennes pour le diagnostic

Des *guidelines* européens ont été élaborés récemment et donnent des recommandations concernant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Waldemar et coll., 2007). Ces recommandations insistent notamment sur l'importance de l'évaluation des fonctions cognitives pour les raisons suivantes :

- le diagnostic d'une démence repose principalement sur une mise en évidence du déficit cognitif (notamment dans le domaine de la mémoire épisodique, des fonctions instrumentales et exécutives) ;
- la plupart des étiologies peuvent être identifiées sur la base des modifications cognitives et comportementales ;
- les patients consultent à des stades de plus en plus précoces, stades auxquels l'évaluation cognitive est la plus contributive.

L'investigation doit comporter une évaluation de 6 domaines (tableau 8.IV). Concernant l'efficacité cognitive globale, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et coll., 1975) peut aider pour la détection de troubles cognitifs et sa sensibilité augmente si l'on tient compte du déclin cognitif au cours du temps. Le « *7 minutes screen* » (Juva et coll., 1995) et la *Clinical Dementia Rating* (CDR) (Solomon et coll., 1998) montrent une spécificité de 96 et 94 % respectivement et une sensibilité de 92 % pour le diagnostic de la démence. Ces deux tests peuvent être utilisés comme des instruments de dépistage. La *Mattis DRS* (*Dementia Rating Scale*) (Mattis, 1976) est plus longue de passation car elle évalue de façon plus complète les fonctions exécutives.

La mémoire doit être systématiquement évaluée. Le trouble du rappel de la mémoire épisodique à long terme est un pré-requis pour le diagnostic de démence. Le *Rey Auditory Verbal Learning Test* permet d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets non déments (Incalzi et coll., 1995). Un contrôle effectif de l'encodage de l'information est cependant nécessaire pour exclure le rôle de troubles dépressifs ou anxieux dans les difficultés de rappel mnésique. L'indiciage sémantique peut aussi permettre de séparer les déficits de récupération de ceux liés à un trouble du stockage (Pillon et coll., 1996). Pour cette raison, le *Memory Impairment Scale* (MIS) (Buschke et coll., 1999), avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 96 % pour la démence, ainsi que l'épreuve des 5 mots (Dubois et coll., 2002) – sensibilité de 91 % et spécificité de 87 % pour la maladie d'Alzheimer – sont des tests à la fois simples et rapides qui peuvent être utiles pour un dépistage en cabinet du médecin. La mémoire sémantique doit aussi être évaluée par des épreuves de fluence catégorielle, de dénomination ou de définition d'images ou de mots.

Concernant les fonctions exécutives, un syndrome dysexécutif est observé dans de nombreuses pathologies démentielles. Il est responsable d'une diminution de la fluence verbale et d'une réduction du discours, de persévérations mentales, de troubles du rappel, de troubles attentionnels, d'une pensée concrète et d'une difficulté d'adaptation comportementale. Les perturbations

peuvent être évaluées par l'épreuve de classement de cartes du Wisconsin (Nelson, 1976), le *Trail Making Test* (Reitan, 1958), le test de Stroop (Stroop, 1935), des tests de fluence verbale (Cardebat et coll., 1990).

Concernant les fonctions instrumentales, le langage (compréhension et expression), la lecture et l'écriture, les praxies (réalisation et reconnaissance), les fonctions visuo-spatiales et visuo-constructives peuvent être plus ou moins altérées au cours de la maladie d'Alzheimer et de toutes démences touchant principalement les aires corticales rétro-rolandiques et doivent être systématiquement évaluées par des batteries adaptées.

Tableau 8.IV : Évaluation de 6 domaines selon les recommandations européennes (d'après Waldemar et coll., 2007)

Paramètre mesuré	Instrument	Référence
Efficience cognitive globale	<i>Mini Mental State Examination</i>	Folstein et coll., 1975
	« 7 minutes screen »	Juva et coll., 1995
	<i>Clinical Dementia Rate</i>	Solomon et coll., 1998
Mémoire	<i>Mattis DRS (Dementia Rating Scale)</i>	Mattis, 1976
	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>	Incalzi et coll., 1995
	<i>Memory Impairment Scale (MIS)</i>	Buschke et coll., 1999
Fonctions exécutives	Épreuve des 5 mots	Dubois et coll., 2002
	Cartes du Wisconsin	Nelson, 1976
	<i>Trail Making Test</i>	Reitan, 1958
	Test de Stroop	Stroop, 1935
Troubles psycho-comportementaux	Tests de fluence verbale	Cardebat et coll., 1990
	<i>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</i>	Cummings et coll., 1994
	<i>Behave-AD</i>	Reisberg et coll., 1987
Activités fonctionnelles de la vie quotidienne	<i>Instrumental Activity of Daily Living (IADL)</i>	Barnerger-Gateau et coll., 1992
	<i>Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS) et ADL Scale</i>	Galasko et coll., 1997
Fonctions instrumentales	Non renseigné	

Les troubles psycho-comportementaux sont habituels au cours de la maladie d'Alzheimer et contribuent de façon importante au handicap du patient et au fardeau de l'aidant (McKeith et Cummings, 2005). Ils représentent un facteur majeur de la prescription de psychotropes et de placement en institution (Finkel et Burns, 2000). Leur évolution dans le temps varie au cours de la maladie : l'apathie, les symptômes dépressifs et l'anxiété surviennent habituellement assez tôt dans l'évolution de la maladie alors que le délire, les hallucinations et l'agitation (en dehors d'un syndrome confusionnel) apparaissent habituellement dans les stades plus évolués. Ils doivent être systématiquement recherchés car ils peuvent être masqués par les patients ou les

aidants. Des questionnaires permettent de préciser leur présence, leur fréquence, leur sévérité et leur retentissement sur l'aidant principal. Il s'agit en particulier du *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Cummings et coll., 1994) et du *Behave-AD* (Reisberg et coll., 1987). L'apathie et l'inertie sont le trouble neuropsychiatrique le plus fréquent (72 %) (Mega et coll., 1994). Ils surviennent indépendamment d'une humeur dépressive (Robert et coll., 2005). L'agitation et l'agressivité sont également fréquentes (60 %) (Mega et coll., 1994) et représentent une cause importante d'institutionnalisation. L'humeur dépressive (48 %) (Mega et coll., 1994) doit être évaluée indépendamment de la perte de poids, des modifications de l'appétit, des troubles du sommeil ou du ralentissement qui peuvent être des symptômes liés directement à la démence. Les convictions délirantes (de vol, de ruine, de préjudice ou de jalousie...), des hallucinations doivent être systématiquement recherchées.

L'évaluation des activités fonctionnelles de la vie quotidienne est un élément fondamental du syndrome démentiel. Elle fait donc partie de la procédure diagnostique et permet également au clinicien d'évaluer les besoins de prise en charge personnelle ou institutionnelle. Ces capacités sont évaluées par différents questionnaires, destinés soit au patient, soit à son aidant principal, et concernent les activités élémentaires (habillage, repas...) et les activités instrumentales de la vie quotidienne (courses...). Les échelles les plus fréquemment utilisées sont celles de l'*Instrumental Activity of Daily Living* (IADL) (Barberger-Gateau et coll., 1992), l'*Alzheimer Disease Cooperative Study* (ADCS), et l'*ADL Scale* (Galasko et coll., 1997).

Recommandations de l'Anaes pour le diagnostic

Les recommandations de l'Anaes¹⁶ (2000) stipulent que la démarche diagnostique pour un patient doit comporter :

- un entretien avec le patient et un accompagnant capable de donner des informations fiables sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, l'histoire de la maladie et le retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne du patient. Ce retentissement peut être évalué à l'aide d'échelles d'activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (Barberger-Gateau et coll., 1992) et en particulier l'échelle simplifiée comportant les quatre items les plus sensibles : utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances (Barberger-Gateau et coll., 1993). L'entretien doit aussi rechercher des troubles psycho-comportementaux d'apathie, de dépression,

16. L'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) est devenue la Haute autorité de santé (HAS) depuis janvier 2005.

d'anxiété, d'hallucinations ou d'idées délirantes. Pour cela, il peut s'appuyer sur des échelles comme la *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Reisberg et coll., 1982) ou la *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Cummings et coll., 1994) ;

- un examen clinique : il doit apprécier notamment l'état cardiovasculaire (hypertension artérielle), l'examen neurologique somatique et évaluer les fonctions cognitives. Pour cela, le MMSE (Folstein et coll., 1975) est recommandé dans sa version consensuelle établie par le Groupe de recherche sur les évaluations cognitives (Greco) (Derouesné et coll., 1999). D'autres tests peuvent être effectués, comme l'épreuve des 5 mots (Dubois et coll., 2002), les tests de fluence verbale (Cardebat et coll., 1990), le test de l'horloge (Manos, 1998), l'épreuve de similitudes de la WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (Wechsler, 1981). S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée où seront réalisés des tests neuropsychologiques approfondis ;

- des examens biologiques : le bilan biologique permet de rechercher une éventuelle cause curable ou de dépister une comorbidité : dosage de la TSH, hémogramme, ionogramme sanguin incluant la calcémie, glycémie. La sérologie syphilitique, VIH et le dosage de la vitamine B12 et des folates, la ponction lombaire seront en revanche prescrits en fonction du contexte clinique ;

- un examen de neuro-imagerie : l'imagerie cérébrale (de préférence une IRM) doit être systématique pour le diagnostic de toute démence d'installation récente. Il permet de rechercher une autre cause de démence : processus expansif intra-crânien, hydrocéphalie à pression normale, lésions vasculaires... Une imagerie par émission monophotonique (SPECT) peut être réalisée quand il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une autre démence dégénérative (démence fronto-temporale par exemple).

En définitive, l'Anaes recommande d'utiliser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) (tableau 8.II).

D'une façon générale, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est d'autant plus difficile aux deux extrémités de l'évolution de la maladie. Au début de la maladie, les symptômes sont discrets et peuvent être masqués et confondus avec des difficultés liées au vieillissement normal. C'est une des raisons pour laquelle le diagnostic est aujourd'hui porté lorsque les patients atteignent le seuil de la démence. À la fin de l'évolution c'est-à-dire aux stades ultimes de la dégradation cognitive et comportementale, il est difficile de retrouver à l'examen des stigmates spécifiques d'une affection. C'est souligner l'importance de l'interrogatoire de l'entourage sur le mode d'installation des troubles dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Une mise à jour de ces recommandations est en cours sous l'égide de la HAS.

Réflexions critiques sur les conditions du diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France

Différents constats émergent des conditions actuelles de diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France : la pathologie est sous-diagnostiquée de façon inquiétante ; le sous-diagnostic est principalement observé chez les patients les plus âgés ou les plus jeunes ; quand il est porté, le diagnostic l'est souvent avec retard ; enfin, le diagnostic n'est proposé qu'à partir du stade de la démence.

Sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Seule la moitié des patients atteints de maladie d'Alzheimer est aujourd'hui identifiée en France, sur la base des données épidémiologiques disponibles (Gallez, 2005). Plusieurs facteurs expliquent cette insuffisance de diagnostic.

Ils sont liés en premier lieu au patient lui-même. Une particularité de la maladie d'Alzheimer est qu'elle entraîne assez rapidement une anosognosie, c'est-à-dire une perte de conscience de son état par le patient. Les mécanismes qui sous-tendent cette anosognosie ne sont pas connus de façon certaine. Ils font intervenir peut-être des mécanismes de défense psychologique, mais plus probablement l'implication de lésions des régions frontales, connues pour être impliquées dans la métacognition et dans l'évaluation de ses propres performances (Michon et coll., 1994).

Ces facteurs sont aussi liés à l'entourage. Il existe une confusion fréquente entre démence et vieillissement, confusion en partie expliquée par la fréquence du déclin pathologique de la population âgée. Or, le vieillissement cérébral n'est responsable que d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ou de difficultés d'attention partagée, sans que cela retentisse sur les activités quotidiennes ou l'insertion socio-professionnelle des sujets. Il faut aussi tenir compte de la mauvaise crédibilité des traitements auprès de la population puisque, dans la *Facing Dementia Survey* (Bond et coll., 2005), seuls 24 % des sujets de la population générale considéraient que ces traitements étaient efficaces.

Enfin, l'insuffisance de diagnostic peut être liée au médecin. La maladie survenant surtout chez les gens âgés, il est parfois difficile de faire la part entre une affection dégénérative et le retentissement cognitif de troubles sensoriels ou d'affections générales (polypathologie). De plus, la formation des médecins généralistes a été insuffisante dans le passé en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer en regard de la fréquence actuelle du problème. Il est à espérer que la diffusion des connaissances concernant ces affections améliorera l'implication des médecins généralistes qui constatent le manque de valorisation ressentie par la prise en charge de ces patients. Il faut aussi tenir compte de l'absence de conviction souvent exprimée par les médecins généralistes

concernant l'intérêt d'une médicalisation de la maladie qui peut alors faire courir le risque de sortir le patient de son milieu, de ses repères, et favoriser une décompensation.

Sous-diagnostic chez les patients âgés

L'étude dite « des Trois Cités » (Alperovitch et coll., 2002) montre que, sur les 201 sujets ayant une démence à l'entrée dans l'étude, seuls 19 % de ceux âgés de plus de 80 ans avaient été adressés à un spécialiste, alors que ce recours au spécialiste était rencontré pour 55 % des sujets âgés de 65 à 74 ans. Ces résultats montrent que 4 malades sur 5, après 80 ans, n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement, soit parce qu'ils n'ont pas eu recours au système de soins, soit parce qu'ils ne se sont pas plaint au médecin de troubles cognitifs (Gallez, 2005). Ces résultats sont corroborés par la *Facing Dementia Survey*, vaste enquête européenne d'opinion qui montre que seuls 40 % des patients consultent pour la première fois à un stade de démence légère (Bond et coll., 2005).

Retard de diagnostic en France

Si le délai entre le début de la démence et le diagnostic est de 20 mois en moyenne au niveau européen, ce délai est de 24 mois pour la France, alors qu'il n'est que de 10 mois pour l'Allemagne (Bond et coll., 2005). Ce retard du diagnostic en France est préjudiciable pour deux raisons principales.

Si la maladie d'Alzheimer demeure une maladie que l'on ne guérit pas, il est possible de la soigner, tout au moins de freiner son évolution. Il existe aujourd'hui des médicaments symptomatiques dont l'efficacité a été évaluée par des études conduites en double aveugle et de bonne qualité. Ces médicaments sont d'autant plus bénéfiques qu'ils sont prescrits tôt. Il y a donc une perte de chance pour les patients à ne pas les traiter le plus tôt possible. De plus, en dehors de ces traitements spécifiques, des médicaments psychotropes peuvent être efficaces sur les troubles du comportement, les troubles de l'humeur, les délires, les hallucinations qui peuvent être observés au cours de la maladie et qui compliquent grandement la prise en charge au quotidien. Reconnaître la maladie en permet la prise en charge qui vise à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

Plus tôt le diagnostic est fait, plus tôt le patient est inscrit dans une filière de prise en charge. Cette médicalisation des patients permet d'évaluer les problèmes spécifiques posés par la maladie, les capacités de l'entourage à y faire face, les besoins et les aides à apporter tant au patient qu'à son entourage afin d'anticiper les complications qui viennent inmanquablement émailler l'évolution de la maladie.

Diagnostic posé seulement au stade de démence avérée

L'identification de la maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité donné (démence) interdit de diagnostiquer la maladie à des stades plus précoces. Ainsi, les patients qui expriment les premiers symptômes de la maladie mais qui n'ont pas encore de démence sont exclus du diagnostic. Ces patients sont dans une situation intermédiaire : ils ont un déclin cognitif, ce qui les distingue du vieillissement normal ; ce déclin est modéré et ne perturbe pas leur autonomie : ils ne sont pas considérés comme ayant atteint le stade de la démence. Cette situation est commune à des patients souffrant de diverses affections et n'est pas propre aux seuls patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade débutant. De nombreuses appellations ont été proposées pour caractériser cet état intermédiaire : *Mild Cognitive Decline* (CIM-10 ; OMS, 1992), *Mild Neuro-Cognitive Decline* (DSM-IV, *American Psychiatric Association*, 2000), *Cognitively Impaired Not Demented* (Ebly et coll., 1995), *Mild Cognitive Impairment* (Flicker et coll., 1991), ce dernier terme s'étant imposé par la suite. Tous font référence à un trouble cognitif objectif et léger, non suffisamment sévère pour retentir sur l'autonomie et donc définir une démence. En conséquence, le stade prédéméntiel de la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui artificiellement inclus dans le spectre du MCI (trouble cognitif léger). Intégrant la nécessité de mieux identifier les patients à risque de développer une démence de type d'Alzheimer, de nouveaux critères ont été plus récemment proposés qui définissent le MCI amnésique, le MCI à domaine multiple ou le MCI de type Alzheimer ou Alzheimer prodromal (Dubois et Albert, 2004).

Pour une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer

La séparation artificielle de la maladie d'Alzheimer en fonction du seuil de démence (maladie d'Alzheimer une fois le seuil de démence franchi, MCI avant le stade de démence) présente un certain nombre d'inconvénients.

Les critères diagnostiques actuels de démence ont une spécificité insuffisante. Les critères du DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) et NINCDS-ADRDA (McKhann et coll., 1984) ont été validés par rapport au *gold standard* neuropathologique : la performance diagnostique varie entre 65 et 96 % ; la spécificité par rapport aux autres démences varie de 23 à 88 %.

Le phénotype de la maladie d'Alzheimer est mieux connu. Depuis la publication des critères du NINCDS-ADRDA, le profil clinique de la maladie a été largement précisé : les troubles de la mémoire épisodique sont inauguraux et prédominants, secondairement associés aux troubles dysexécutifs et aux troubles des fonctions instrumentales, ceci parallèlement à l'extension des lésions qui débutent dans les régions temporales internes. Une atrophie précoce des régions temporales internes (hippocampe et cortex entorhinal) peut être mise en évidence par la neuro-imagerie (Laakso et coll., 1998).

Les démences de type non-Alzheimer sont aujourd'hui mieux identifiées. Sur la base des critères du NINCDS-ADRDA (McKhann et coll., 1984), de

nombreux syndromes apparentés à la maladie d'Alzheimer ont été isolés et définis par des critères spécifiques : démence fronto-temporale, démence sémantique, aphasia non fluente progressive, dégénérescence cortico-basale, atrophie corticale postérieure, démence à corps de Lewy, démence vasculaire... réduisant d'autant l'hétérogénéité de la maladie d'Alzheimer avec laquelle ces syndromes démentiels étaient autrefois confondus.

Dans l'avenir, les interventions thérapeutiques devront se faire le plus tôt possible. Le développement de médicaments visant à ralentir le processus pathologique va rendre nécessaire l'identification des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade précoce, prédéméntiel. Ces patients sont actuellement dilués dans le cadre hétérogène du MCI, raison probable pour laquelle les études d'efficacité de médicaments supposés ralentir l'évolution de la maladie ont été négatives sur cette population. Pourtant, il est aujourd'hui possible d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel sur la base de marqueurs spécifiques.

Les biomarqueurs actuellement disponibles peuvent aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit en particulier de modifications du taux des marqueurs biologiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (diminution de la concentration du peptide β -amyloïde ($A\beta$) ; augmentation des concentrations de protéine Tau et phospho-Tau), de l'atrophie des structures temporales internes (hippocampe notamment) mise en évidence par IRM, ou d'un profil d'hypoperfusion (évalué au SPECT) ou d'hypométabolisme (au PET-scan). Certes, ces « biomarqueurs » appartiennent encore au domaine de la recherche ou sont explorés dans certains centres experts, mais il est probable que dans les années qui viennent ils seront accessibles dans de nombreux centres.

Pour toutes ces raisons, de nouveaux critères sont actuellement étudiés qui visent à permettre l'identification de la maladie d'Alzheimer quel que soit le stade de l'affection, même à son début, avant le seuil de démence. Ils reposent sur la mise en évidence d'un trouble significatif et inaugural de la mémoire épisodique associé à une atrophie hippocampique à l'IRM, d'une modification des biomarqueurs dans le LCR ou d'un profil métabolique spécifique (Dubois et coll., 2007 ; tableau 8.V).

Tableau 8.V : Proposition de nouveaux critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer probable (d'après Dubois et coll., 2007)

Maladie d'Alzheimer probable (Critère A + l'un ou plusieurs des critères secondaires B, C, D ou E)

Critère majeur

A. Un trouble de mémoire épisodique initial, constitué par :

Des troubles de mémoire fonctionnels progressifs rapportés par le patient ou l'entourage depuis au moins six mois

La mise en évidence d'un trouble de mémoire épisodique significatif dans les tests avec un déficit de rappel non significativement amélioré ou non normalisé en situation d'indigence ou de reconnaissance, alors que l'encodage initial de l'information a été contrôlé

Les troubles de la mémoire épisodique peuvent être isolés ou associés à d'autres troubles cognitifs

Critères secondaires

B. Une atrophie des structures temporales internes :

Atrophie hippocampique, entorhinal ou amygdalienne

Mise en évidence en IRM par échelle visuelle qualitative ou par volumétrie quantitative, en référence à des sujets témoins de même âge

C. Une modification du taux de biomarqueurs dans le LCR :

Diminution des taux d'A β 1-42 et/ou augmentation de la concentration totale de protéine Tau ou de phospho-Tau

Modification de tout autre marqueur validé dans le futur

D. Un profil spécifique à la TEMP ou à la TEP :

Diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales

Toute autre anomalie de distribution de ligand validé dans l'avenir

E. Une mutation autosomale dominante dans la famille directe

Critères d'exclusion

Ils peuvent être liés :

Au mode d'installation :

- Début brutal

- Survenue précoce de troubles de la marche, de crises comitiales, de troubles comportementaux

À la présentation clinique :

- Déficit neurologique focal : hémiparésie, troubles sensoriels, déficit du champ visuel

- Signes extrapyramidaux précoces

À l'existence de conditions médicales pouvant rendre compte, à elles seules, des troubles de mémoire ou cognitifs :

- Démences non Alzheimer

- Dépression majeure

- Pathologie cérébrovasculaire

- Troubles métaboliques ou toxiques

- Anomalies IRM en FLAIR ou en T2 dans la région temporale interne, évoquant une atteinte infectieuse ou vasculaire

Critères pour la maladie d'Alzheimer définie

La maladie d'Alzheimer est considérée comme définie si les deux critères suivants sont présents :

Le critère majeur A

L'existence d'une preuve histologique (biopsie corticale ou autopsie) ou génétique (mutation génique sur le chromosome 1, 14 ou 21) de maladie d'Alzheimer

Trouble significatif et inaugural de la mémoire épisodique

Il s'agit d'un trouble subjectif installé depuis plus de 6 mois, rapporté par le patient ou l'informant, confirmé par la mise en évidence d'un déficit de la mémoire épisodique par des tests contrôlant la réalité de l'encodage et sans normalisation en situation de rappel indicé ou de reconnaissance.

En effet, la fiabilité diagnostique d'un déficit en mémoire épisodique pour la maladie d'Alzheimer est plus élevée avec des tests qui contrôlent la spécificité de l'encodage (Grober et Buschke, 2006). Des taux de sensibilité de 93 % et de 99 % ont même été rapportés pour la discrimination de forme précoce de

la maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets témoins (Buschke et coll., 1997). Une mauvaise réactivité aux indices sémantiques permet de différencier les patients atteints de maladie d'Alzheimer, même au stade très précoce, par rapport à des sujets témoins (Petersen et coll., 1994 ; Tounsi et coll., 1999). Ce syndrome amnésique peut être relativement isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs ou psycho-comportementaux.

Atrophie des structures temporales internes à l'IRM

Jusqu'alors, la neuro-imagerie avait pour rôle principal d'éliminer la présence de lésions cérébrales (lésions vasculaires, tumeur, hydrocéphalie...). Les nouveaux critères proposent un autre rôle pour la neuro-imagerie : celui d'apporter des arguments en faveur de la maladie d'Alzheimer. La présence d'une atrophie de l'hippocampe, du cortex entorhinal ou des amygdales peut être appréciée par une analyse visuelle qualitative (Scheltens et coll., 2002) ou par analyse volumique quantitative de région d'intérêt (Chupin et coll., 2007).

Ces techniques permettent de séparer le groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer d'un groupe témoin de même âge, avec des taux de sensibilité et de spécificité supérieurs à 85 % (Bottino et coll., 2002 ; Scheltens et coll., 2002), ou de groupes de patients présentant des démences non-Alzheimer avec des taux comparables. La performance est moins bonne pour l'identification des patients au stade pré-déméntiel qu'il s'agisse des mesures qualitatives (Visser et coll., 1999 et 2002 ; Korf et coll., 2004) ou des mesures quantitatives (Kaye et coll., 1997 ; Van Der Flier et coll., 2005).

Modification des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien

Alors que dans les recommandations du NINCDS-ADRDA (McKhann et coll., 1984) l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) était proposé comme procédure d'exclusion des démences non-Alzheimer (maladie inflammatoire, vasculaire, démyélinisante...), la mesure du taux de marqueurs biologiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer, incluant les taux du peptide β -amyloïde 1-42, de la protéine Tau totale (t-tau) et phospho-Tau (p-tau) (Vandermeeren et coll., 1993), peut être aujourd'hui très utile au diagnostic (Motter et coll., 1995 ; Hu et coll., 2002).

En effet, une méta-analyse réalisée à partir de 13 études et comprenant 600 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 450 témoins, montre que la sensibilité et la spécificité des taux de peptide $A\beta$ 1-42 parmi les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets témoins sont de 86 et 90 % (Blennow et Hampel, 2003). Pour t-tau, la sensibilité est de 81 % et la spécificité de 90 %, à partir d'une méta-analyse de 36 études portant sur 2 500 cas de patients Alzheimer et 1 400 sujets témoins. Des taux

comparables sont observés dans une méta-analyse de 11 études pour p-tau, avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 92 %. La combinaison des taux de peptide A β (Tounsi et coll., 1999 ; *American Psychiatric Association*, 2000) et de t-tau permet d'atteindre des sensibilités de 85 à 94 % et des spécificités de 83 à 100 % (Blennow et Hampel, 2003).

Profil de perfusion en spectroscopie monophotonique (SPECT) et profil métabolique en tomographie par émission de positons (TEP)

Il s'agit d'une diminution de la perfusion des régions temporo-pariétales bilatérales et/ou au niveau de la région cingulaire postérieure en SPECT (Jagust et coll., 2001) ou d'un hypométabolisme en TEP dans ces mêmes régions (Coleman, 2005).

La performance de l'hypoperfusion en SPECT est globalement inférieure à celle de la TEP. Une méta-analyse récente, comparant des patients atteints de maladie d'Alzheimer à d'autres patients incluant des sujets témoins, montre une sensibilité entre 65 et 71 % et une spécificité de 79 % (Dougall et coll., 2004). Deux études rétrospectives sur des patients MCI suggèrent que l'hypoperfusion des régions temporo-pariétales et du precuneus permettent de distinguer des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel avec une fiabilité supérieure à 80 % (Borroni et coll., 2006 ; Huang et coll., 2006).

Une méta-analyse récente à partir de 9 études a montré que le profil métabolique en TEP permettait de discriminer les patients atteints de maladie d'Alzheimer de sujets témoins avec une sensibilité et une spécificité de 86 % (Patwardhan et coll., 2004). Lorsque le *gold standard* est la vérification histopathologique, les taux de sensibilité restent élevés (88–95 %) mais les taux de spécificité chutent à 62–74 % (Patwardhan et coll., 2004 ; Coleman, 2005). Le profil métabolique en TEP est efficace pour différencier les patients atteints de maladie d'Alzheimer de patients atteints de démence à corps de Lewy lorsque le cortex visuel associatif est pris en considération, avec des taux de sensibilité et de spécificité de 86–92 % et 80–81 % (Higuchi et coll., 2000 ; Minoshima et coll., 2001). Ce pouvoir discriminant est moins élevé face à la démence fronto-temporale, avec des taux de sensibilité et de spécificité de 78 et 71 % (Koeppel et coll., 2005), et il est mauvais par rapport à la démence vasculaire (Duara et coll., 1989 ; Szelies et coll., 1994). La fiabilité diagnostique pour le stade pré-démontiel de la maladie d'Alzheimer est de l'ordre de 75 à 84 % (Minoshima et coll., 1997 ; Mosconi et coll., 2004). De façon intéressante, les taux de sensibilité et spécificité deviennent supérieurs à 90 % lorsque l'hypométabolisme est associé au score de rappel différé (Anchisi et coll., 2005).

Il faut aussi tenir compte de la contribution diagnostique, encore en cours d'évaluation, de nouvelles techniques TEP utilisant des ligands radioactifs (PIB ; FDDNP) pour visualiser les lésions associées à la maladie (Kemppainen et coll., 2006).

Ces critères doivent être considérés comme des critères de recherche. Ils traduisent cependant une évolution des idées concernant la maladie d'Alzheimer, laquelle est jusqu'alors considérée comme une démence. Cette approche était justifiée par le fait que le diagnostic, reposant essentiellement sur des éléments cliniques, était difficile surtout dans les stades initiaux.

En conclusion, les progrès dans la connaissance de la maladie, le développement de nouveaux outils paracliniques dans le domaine de la neuro-imagerie ou des biomarqueurs, la sensibilisation plus forte du milieu neurogériatrique à la problématique de la maladie, la perspective de disposer bientôt de médicaments qui pourraient ralentir le processus pathologique expliquent la tendance actuelle à identifier la maladie avant le stade de démence, visant à réduire l'entité MCI aux seuls cas pour lesquels un diagnostic précis ne peut être établi. Si tel est le cas, on peut espérer que l'entité MCI se réduira au prorata de l'amélioration des capacités des médecins à identifier la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés aux stades initiaux, prédémementiels. Le syndrome MCI serait alors réservé aux seuls patients pour lesquels un diagnostic ne pourrait être établi avec certitude. Cela deviendrait une entité par défaut.

BIBLIOGRAPHIE

ALPEROVITCH A, AMOUEL P, DARTIGUES JF, DUCIMETIERE P, MAZOYER B, RITCHIE K, et coll. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France: de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités. *C R Biol* 2002, **325** : 665-672

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV). ed. Washington, DC, 1994

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV-TR). 4th Text Revised, ed. Washington, DC, 2000

ANAES. Recommandations pratiques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Anaes, 2000

ANCHISI D, BORRONI B, FRANCESCHI M, KERROUCHE N, KALBE E, et coll. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005, **62** : 1728-1733

BARBERGER-GATEAU P, COMMENGES D, GAGNON M, LETENNEUR L, SAUVEL C, DARTIGUES JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992, **40** : 1129-1134

BARBERGER-GATEAU P, DARTIGUES JF, LETENNEUR L. Four Instrumental activities of daily living score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Aging* 1993, **22** : 457-463

BLENNOW K, HAMPEL H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003, **2** : 605-613

BOND J, STAVE C, SGANGA A O'CONNELL B, STANLEY RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl* 2005, **146** : 8-14

BORRONI B, ANCHISI D, PAGHERA B, VICINI B, KERROUCHE N, et coll. Combined ^{99m}Tc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006, **27** : 24-31

BOTTINO CM, CASTRO CC, GOMES RL, BUCHPIGUEL CA, MARCHETTI RL, NETO MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002, **14** : 59-72

BUSCHKE H, KUSLANSKY G, KATZ M, STEWART WF, SLIWINSKI MJ, et coll. Screening for dementia with the Memory impairment Screen. *Neurology* 1999, **52** : 231-238

BUSCHKE H, SLIWINSKI MJ, KUSLANSKY G, LIPTON RB. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* 1997, **48** : 989-997

CARDEBAT D, DOYON B, PUEL M, GOULET P, JOANETTE Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de la production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica* 1990, **90** : 207-217

CHUPIN M, MUKUNA-BANTUMBAKULU AR, HASBOUN D, BARDINET E, BAILLET S, et coll. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2007, **34** : 996-1019

COLEMAN RE. Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2005, **15** : 837-846

CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, ROSENBERG-THOMPSON S, CARUSI DA, GORNBEIN J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994, **44** : 2308-2314

DEROUESNÉ C, POITRENEAU J, HUGONOT L, KALAFAT M, DUBOIS B, LAURENT B. Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *La Presse Médicale* 1999, **28** : 1141-1148

DOUGALL NJ, BRUGGINK S, EBMEIER KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004, **12** : 554-570

DRZEZGA A, LAUTENSCHLAGER N, SIEBNER H, RIEMENSCHNEIDER M, WILLOCH F, et coll. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, **30** : 1104-1113

DUARA R, BARKER W, LOEWENSTEIN D, PASCAL S, BOWEN B. Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1989, **29** : 9-15

DUBOIS B, ALBERT ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004, **3** : 246-248

DUBOIS B, TOUCHON J, PORTET F, OUSSET PJ, VELLAS B, MICHEL B. The '5 words' test : a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Médicale* 2002, **31** : 1696-1699

DUBOIS B, FELDMAN H, JACOVA C, DEKOSKY ST, BARBERGER-GATEAU P, et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's Disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* Published online July 9, 2007 DOI : 10.1016/S1474-4422(07)70178-3

EBLY EM, HOGAN DB, PARHAD IM. Cognitive impairment in the non-demented elderly: Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995, **52** : 612-619

FINKEL S, BURNS A. Introduction. In : Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Clinical and Research Update. AMES D, O'BRIEN J (eds). *International Psychogeriatrics* 2000, **12** : 9-12

FLICKER C, FERRIS SH, REISBERG B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991, **41** : 1006-1009

FLICKER C, FERRIS SH, REISBERG B. A two-year longitudinal study of cognitive function in normal aging and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1993, **6** : 84-96

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975, **12** : 189-198

GALASKO D, BENNETT D, SANO M, ERNESTO C, THOMAS R, et coll. An Inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997, **11** : S33-S39

GALLEZ C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. OPEPS, 2005

GROBER E, BUSCHKE H. Genuine memory deficit in dementia. *Developmental Neuropsychology* 2006, **3** : 13-36

HIGUCHI M, TASHIRO M, ARAI H, OKAMURA N, HARA S, et coll. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000, **162** : 247-256

HU YY, HE SS, WANG XC, DUAN QH, KHATOON S, et coll. Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett* 2002, **8** : 156-160

HUANG C, EIDELBERG D, HABECK C, MOELLER J, SVENSSON L, et coll. Imaging markers of mild cognitive impairment: Multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging* 2006, **3** : epub

INCALZI RA, CAPPARELLA O, GEMMA A, MARRA C, CARBONIN P. Effects of aging and of Alzheimer's disease on verbal memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995, **17** : 580-589

JACK CRJ, PETERSEN RC, XU YC, O'BRIEN PC, SMITH GE, et coll. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999, **52** : 1397-403

JAGUST W, THISTED R, DEVOUS MD, VAN HR, MAYBERG H, et coll. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001, **56** : 950-956

JUVA K, SULKAVA R, ERKINJUTTI K, YLIKOSKI R, VALVANNE J, TILVIS R. Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995, **7** : 17-24

KAYE JA, SWIHART T, HOWIESON D, DAME A, MOORE MM, et coll. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997, **48** : 1297-1304

KEMPPAINEN NM, AALTO S, WILSON IA, NAGREN K, HELIN S, et coll. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 1575-1580

KNOPMAN DS, DEKOSKY ST, CUMMINGS JL, CHUI H, COREY-BLOOM J, et coll. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001, **56** : 1143-1153

KOEPPE RA, GILMAN S, JOSHI A, LIU S, LITTLE R, et coll. 11C-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *J Nucl Med* 2005, **46** : 936-944

KORF ES, WAHLUND LO, VISSER PJ, SCHELTENS P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004, **63** : 94-100

LAAKSO MP, SOININEN H, PARTANEN K, LEHTOVIRTA M, HALLIKAINEN M, et coll. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998, **19** : 23-31

MANOS P. 10-Point Clock Test Screens for Cognitive Impairment in Clinic and Hospital Settings. *Psychiatric Times* 1998, **15**

MATTIS S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In : Geriatric Psychiatry: a Handbook for Psychiatrist and Primary Care Physicians. BELLACK L, KARUSU TB (eds). Grune & Stratton, New York, 1976 : 77-121

MCKEITH IG, CUMMINGS J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005, **4** : 735-742

MCKHANN G, DRACHMAN DA, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE DL, 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

MEGA MS, CUMMINGS JL, FIORELLO T, GORNBEIN J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, **46** : 130-135

- MICHON A, DEWEER B, PILLON B, AGID Y, DUBOIS B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, **57** : 805-809
- MINOSHIMA S, FOSTER NL, SIMA AA, FREY KA, ALBIN RL, KUHL DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001, **50** : 358-365
- MINOSHIMA S, GIORDANI B, BERENT S, FREY KA, FOSTER NL, KUHL DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997, **42** : 85-94
- MOSCONI L, PERANI D, SORBI S, HERHOLZ K, NACMIAS B, et coll. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004, **63** : 2332-2340
- MOTTER R, VIGO-PELFREY C, KHOLODENKO D, BARBOUR R, JOHNSON-WOOD K, et coll. Reduction of beta-amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995, **38** : 643-648
- NELSON HE. Modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976, **12** : 313-324
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: Based on recommendations of the Tenth Revision Conference, 1989 and adopted by the Forty-third World Health Assembly. 10th revision edition, 1992
- PATWARDHAN MB, MCCRORY DC, MATCHAR DB, SAMSA GP, RUTSCHMANN OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET-a meta-analysis. *Radiology* 2004, **231** : 73-80
- PETERSEN RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004, **256** : 183-194
- PETERSEN RC, SMITH GE, IVNIK RJ, KOKMEN E, TANGALOS EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, **44** : 867-872
- PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999, **56** : 303-308. *Erratum in: Arch Neurol* 1999, **56** : 760
- PILLON B, DUBOIS B, AGID Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996, **46** : 329-333
- REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ, CROOK T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 1136-1139
- REISBERG B, BORENSTEIN J, SALOB SP, FERRIS SH, FRANSSSEN E, GEORGOTAS A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1987, **48** : 9-15
- REITAN RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958, **8** : 271-276

- ROBERT PH, VERBEY FRJ, BYRNE EJ, HURT C, DE DEYN PP, et coll. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatric* 2005, **7** : 490-496
- SCHELTS P, FOX N, BARKHOF F, DE CARLI C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002, **1** : 13-21
- SOLOMON PR, HIRSCHOFF A, KELLY B, RELIN M, BRUSH M, et coll. A 7-minute neuro-cognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1998, **55** : 349-355
- STROOP JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935, **18** : 643-662
- SZELIES B, MIELKE R, HERHOLZ K, HEISS WD. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994, **91** : 131-139
- TOUNSI H, DEWEER B, ERGIS AM, VAN DER LM, PILLON B, et coll. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999, **13** : 38-46
- VAN DER FLIER WM, VAN DER VLIES AE, V, WEVERLING-RIJNSBURGER AW, DE BOER NL, DMIRAAL-BEHOULOU F, et coll. MRI measures and progression of cognitive decline in nondemented elderly attending a memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 1060-1066
- VANDERMEEREN M, MERCKEN M, VANMECHELEN E, SIX J, VAN DE VOORDE A, et coll. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993, **61** : 1828-1834
- VISSER PJ, SCHELTS P, VERHEY FR, SCHMAND B, LAUNER LJ, JOLLES J, et coll. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 1999, **246** : 477-485
- VISSER PJ, VERHEY FR, HOFMAN PA, SCHELTS P, JOLLES J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **72** : 491-497
- WALDEMAR G, DUBOIS B, EMRE M, GEORGES J, MCKEITH IG, et coll. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007, **14** : e1-e26
- WECHSLER D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. Psychological Corporation, New York, 1981

9

Symptômes psychologiques et comportementaux

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une altération des fonctions cognitives à laquelle sont associés des troubles connus sous le terme de troubles du comportement, symptômes psychiatriques ou symptômes neuropsychiatriques.

Cette dernière dénomination est importante car elle prend en compte le fait que ces symptômes sont directement reliés au processus pathologique de la maladie d'Alzheimer. En effet, les symptômes neuropsychiatriques sont définis comme des manifestations primaires d'un dysfonctionnement cérébral (Cummings et Mega, 2003). Ils apparaissent spécifiquement à la suite d'une atteinte d'un système ou d'un circuit, comme le système limbique ou les circuits cortico-sous-corticaux. Les maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer produisent à la fois des altérations structurales et chimiques et les troubles neuropsychiatriques peuvent être influencés soit par l'un soit par l'autre de ces changements.

Il faut cependant souligner que ces modifications biologiques spécifiques sont nécessaires mais non suffisantes pour produire les symptômes neuropsychiatriques, car des facteurs additionnels contribuent aussi à déterminer quel patient présentera les modifications comportementales.

Dans une dimension plus descriptive, l'*International Psychogeriatric Association* (IPA) a proposé la dénomination de symptômes psychologiques et comportementaux des démences (SPCD) qui regroupent les troubles de la perception, du contenu des pensées, de l'humeur ou du comportement, fréquemment observés chez les patients déments (Finkel et coll., 1996).

Les SPCD suscitent un intérêt croissant parce qu'ils occasionnent une part importante de la souffrance des patients et des aidants, et conditionnent fortement le mode de vie du patient et son parcours de soin.

Évaluation des symptômes psychologiques et comportementaux

Le mode de survenue des symptômes, le type précis, l'intensité, l'évolution dans le temps, l'association à d'autres symptômes, le retentissement sur l'adaptation et la vie quotidienne et sur les aidants, les influences de l'environnement doivent être évalués d'une manière précise. Ces évaluations doivent être répétées au cours du temps.

L'évaluation quantitative des SPCD se fait par des échelles d'évaluation ou des entretiens semi-structurés. Certains de ces instruments relèvent directement de la pratique de l'évaluation psychiatrique chez l'adulte jeune. D'autres ont été spécifiquement développés pour le sujet âgé. Parmi ces derniers, il faut distinguer les instruments permettant une évaluation de l'ensemble de la symptomatologie comme la *Behave AD (Behavioral pathology in Alzheimer's disease scale)* (Reisberg, 1987) ou comme l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI, Cummings et coll., 1994). D'autres échelles s'intéressent spécifiquement à une symptomatologie donnée comme l'échelle d'agitation de Cohen-Mansfield (Cohen-Mansfield, 1989), l'échelle de dépression gériatrique (Yesavage et coll., 1983) ou l'Inventaire apathie (Robert et coll., 2002). Dans la majorité des cas, l'évaluation est effectuée à partir d'un entretien avec un accompagnant informé des comportements du patient. Les auto-évaluations du patient sont moins utilisées. À côté de l'évaluation de la fréquence et de la sévérité des symptômes, il existe aussi une évaluation du fardeau (par exemple, échelle de Zarit) et/ou du retentissement des troubles du comportement sur l'aidant (NPI).

Fréquence des symptômes

Comparativement aux troubles comportementaux présentés chez l'adulte jeune, les SPCD ont des caractéristiques particulières. En effet, des symptômes même apparemment opposés sont souvent associés entre eux. Des symptômes peuvent être présents à un moment de l'évolution, disparaître puis réapparaître. Ceci rend parfois difficile l'utilisation de critères diagnostiques nécessitant la présence stable de symptômes pendant une durée déterminée (par exemple pour un épisode dépressif majeur).

La fréquence des SPCD est importante puisque plus de 80 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent ce type de symptômes. Il existe cependant une grande variabilité interindividuelle (McKeith et Cumming, 2005). Un tiers des patients présentent des symptômes qui ont une intensité sévère (Eustace et coll., 2002). La fréquence tend généralement à augmenter avec la sévérité du déficit cognitif même si des pics peuvent survenir à des moments particuliers de l'évolution. Par exemple, les symptô-

mes dépressifs ou l'apathie sont fréquents dans des formes légères à modérées. La majorité des études évaluant la fréquence des SPCD ont été effectuées avec l'Inventaire neuropsychiatrique. Le tableau 9.I présente les résultats des principales études européennes. Ces résultats sont équivalents à ceux de l'étude américaine de Mega et coll. (1996) mais portent sur une population plus importante. Quelle que soit la sévérité, le symptôme le plus fréquemment rencontré est l'apathie, suivi des symptômes dépressifs et de l'anxiété.

Tableau 9.I : Fréquence (%) des SPCD évaluée avec l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) dans la maladie d'Alzheimer ; résultats de plusieurs études européennes

Études	MAA SB ED Verhey et coll., 2003	Real-FR Benoit et coll., 2003	Real-FR Benoit et coll., 2005	EADC Byrne, 2003	Total
	MMSE* 15-28 n=199 (%)	MMSE 11-20 n=235 (%)	MMSE 21-26 n=244 (%)	MMSE 4-28 n=138 (%)	N=836 (%)
Apathie	59,3	63,5	47,9	48,9	55,5
Dépression	57,3	42,7	36,9	45,3	44,9
Anxiété	39,2	46,3	44,3	33,8	42,0
Agitation	28,6	44,3	32,8	30,9	35,0
Irritabilité	39,7	25,0	28,3	31,7	30,6
Comportement moteur aberrant	34,7	29,8	14,7	18,7	24,7
Délire	34,7	24,7	10,2	19,4	22,0
Appétit	24,6	24,3	20,5	12,9	21,4
Sommeil	18,1	12,9	13,5	12,9	14,3
Désinhibition	12,6	13,3	10,2	14,4	12,4
Hallucinations	13,1	7,8	5,7	7,9	8,5
Euphorie	7,0	9,8	4,5	5,0	6,8

* MMSE : *Mini Mental State Examination score*

À partir des études utilisant le NPI, plusieurs analyses factorielles ont été effectuées afin de subdiviser les SPCD en sous-groupes cohérents de symptômes. Le tableau 9.II présente les résultats de ces analyses.

Les différences de taille et de sévérité des populations expliquent en partie les variations observées entre ces études. L'étude la plus récente (Aalten et coll., sous presse), réalisée par le groupe de l'*European Alzheimer's Disease Consortium* (EADC) sur un nombre de patients important (n=2 354), isole 4 syndromes :

- l'hyperactivité incluant les items agitation, désinhibition, irritabilité, comportements moteurs aberrants et euphorie ;

- la psychose incluant les items délire, hallucination et trouble du sommeil ;
- l'affectif incluant les items dépression et anxiété ;
- l'apathie incluant les items apathie et troubles de l'appétit.

Cette subdivision est cohérente d'un point de vue clinique mais présente aussi un intérêt au niveau de l'approche étiologique des SPCD.

Tableau 9.II : Analyses factorielles des symptômes neuropsychiatriques évalués par l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI)

Références	N	MMSE* moyen	Version NPI	Facteurs
Frisoni et coll., 1999	162	13,3	10 items	Humeur/syndrome frontal/psychose
Fuh et coll., 2001	95	12,7	12 items	Humeur-psychose/régulation psychomotrice/implication sociale
Aalten et coll., 2003	199	18,1	12 items	Humeur Apathie/psychose/hyperactivité
Spaletta et coll., 2004	244	17,5	10 items	Humeur-excitation/humeur-dépression Apathie/psychose/hyperactivité/anxiété
Benoit et coll., 2003	244	23,4	10 items	Psychose-agitation/humeur/hallucination
Mirakhor et coll., 2004	435	13,0	12 items	Affect/symptôme physique/psychose/hypomanie
Matsui et coll., 2006	140	20,3	10 items	Humeur/psychose/euphorie
Hollingworth et coll., 2006	1 120	12,8	12 items	Dyscontrôle comportemental/humeur/psychose/agitation
Aalten et coll., sous presse	2 354	17,8	12 items	Hyperactivité/psychose/affectif/apathie

* MMSE : *Mini Mental State Examination score*

Facteurs de risque ou symptômes précoces

Parmi les SPCD, les symptômes dépressifs ont fait l'objet du plus grand nombre d'études dans ce domaine. Ceci est compréhensible car ces symptômes, avec l'apathie et l'anxiété, sont les plus fréquents dans les formes légères.

Dans un premier temps, il a été mis en évidence une relation entre l'existence d'antécédents personnels de dépression et un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer plus tard au cours de l'existence. Récemment, Ownby et coll. (2006) ont effectué une revue systématique de la littérature afin de réaliser une méta-analyse. Dans un premier temps,

153 études ont été sélectionnées ; seulement 20 d'entre elles présentaient des données suffisantes pour apprécier le niveau de risque associé à la dépression. Ces 20 études fournissent des données sur un échantillon de 102 172 personnes provenant de 8 pays différents.

Les résultats montrent que les patients avec des antécédents de dépression présentent un risque plus élevé de développer par la suite une maladie d'Alzheimer. L'*odds-ratio* (OR) pour les études cas-témoins est de 2,03 et pour les études de cohortes de 1,90. Une autre subdivision a été effectuée en fonction de la présence d'un état dépressif majeur selon les critères diagnostiques comme ceux du DSM¹⁷ ou de la CIM¹⁸ (OR=2,23) ou sans critère diagnostique (OR=1,85).

Le deuxième objectif de cette analyse était d'évaluer si le risque de développer une maladie d'Alzheimer est relié à l'intervalle de temps entre le diagnostic de dépression et de maladie d'Alzheimer. Treize études incluant 2 études contrôlées et 11 études de cohorte ont pu être utilisées pour cette analyse. Les résultats indiquent qu'il existe une relation positive entre la longueur de cet intervalle et le risque de présenter une maladie d'Alzheimer (plus l'intervalle est long, plus le nombre de sujets présentant une maladie d'Alzheimer est élevé). Ce résultat peut être interprété comme un argument en faveur de l'hypothèse considérant la dépression comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer plutôt qu'un prodrome de la maladie.

Cette hypothèse est particulièrement pertinente quand le terme de dépression recouvre les patients ayant présenté un épisode dépressif majeur. La pertinence est moindre si l'on considère uniquement la symptomatologie dépressive. Il faut rappeler que dans la maladie d'Alzheimer, on trouve beaucoup plus de symptômes dépressifs isolés que d'états dépressifs majeurs complets au sens des classifications diagnostiques internationales.

L'hypothèse des symptômes dépressifs comme prodrome de la maladie d'Alzheimer doit cependant être réexaminée en tenant compte de la distinction importante entre symptôme dépressif et apathie.

L'apathie est un trouble de la motivation se caractérisant par une perte d'initiative, une perte d'intérêt et un émoussement émotionnel (Marin et coll., 1991 et 1995). Ces symptômes ont longtemps été regroupés par erreur sous le cadre des symptômes dépressifs alors que l'apathie diffère de la dépression (Lévy et coll., 1998), même si les deux lignées symptomatiques peuvent être associées (Robert et coll., 2006a).

Récemment, des études se sont intéressées aux symptômes neuropsychiatriques chez les patients présentant un trouble cognitif léger (*Mild Cognitive*

17. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

18. Classification internationale des maladies

Impairment, MCI) en utilisant le même instrument que dans la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire le NPI. Les résultats indiquent que ces symptômes sont présents chez plus de 50 % des patients et que les symptômes les plus fréquents sont l'apathie, les symptômes dépressifs ou dysphorie et l'anxiété (Feldman et coll., 2004 ; Geda et coll., 2004 ; Hwang et coll., 2004). L'analyse précise de la symptomatologie clinique montre que les premiers symptômes neuropsychiatriques observés sont dans le champ de l'apathie (perte d'intérêt, perte d'initiative) mais ne sont pas spécifiquement dépressifs, même quand la dépression est mise au premier plan (Berger et coll., 1999). Récemment, il a été aussi montré que les patients atteints de MCI et présentant une symptomatologie apathique avaient des performances de mémoire significativement plus faibles que les patients atteints de MCI sans apathie (Robert et coll., 2006b). Enfin, les symptômes apathiques étaient présents très précocement chez les patients présentant un MCI et qui allaient développer une maladie d'Alzheimer, alors que ce n'était pas le cas pour les symptômes anxieux ou dépressifs (Robert et coll., 2006c).

Étiologie des symptômes psychologiques et comportementaux

Le déterminisme des SPCD reste encore insuffisamment exploré. Il est multifactoriel et intègre des composantes neurobiologiques, somatiques, psychologiques et environnementales. Sachant la labilité dans le temps de certains symptômes, une approche dynamique et diachronique est indispensable. En effet, certains facteurs prédominants à une période donnée pour un symptôme déterminé peuvent devenir secondaires par rapport à d'autres facteurs à un autre moment.

Compte tenu de cette difficulté à déterminer avec précision une physiopathologie unique pour un symptôme donné, une attitude pragmatique doit prévaloir, consistant à spécifier les facteurs les plus plausibles et les interactions entre eux (figure 9.1). Parmi ces facteurs, il faut souligner l'importance :

- des atteintes neurofonctionnelles (Robert et Benoit, 2001 ; Cummings, 2003) ;
- des autres atteintes somatiques (affections sous-jacentes, comorbidité, iatrogénie) (Finkel et coll., 1996) ;
- des modifications récentes de l'environnement (changement de lieu de résidence, facteurs de stress) (Burgio et coll., 2000) ;
- des facteurs biographiques et familiaux (événements de vie), ou de traits de personnalité antérieurs (Meins et coll., 1998 ; Low et coll., 2002).

D'un point de vue biologique, les atteintes neuropathologiques dans les régions frontales, temporales et sous-corticales et les déficits de systèmes de neurotransmission qui en résultent, sous-tendent en partie l'apparition des SPCD et rendent le patient plus sensible aux autres facteurs étiologiques pré-

cédemment cités. La division en sous-groupes des SPCD est utile à ce niveau car elle permet d'être plus précis quant aux atteintes neurofonctionnelles.

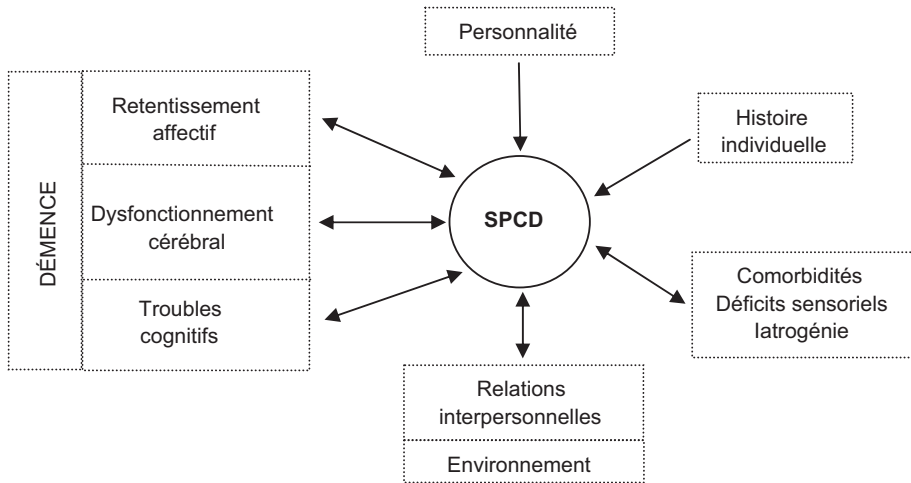


Figure 9.1 : Facteurs étiologiques des symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Apathie

Les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle (Craig et coll., 1996 ; Mignéco et coll., 2001 ; Benoit et coll., 2002 ; Benoit et coll., 2005 ; Holthoff et coll., 2005 ; Robert et coll., 2006d) ont mis en évidence l'existence d'une relation entre la présence d'apathie et une hypoperfusion prédominant au niveau des régions fronto-médianes (cingulum, région orbito-frontale). D'autres études ont souligné que la présence d'apathie était associée à une augmentation des lésions neuropathologiques au niveau du cingulum antérieur (Marshall et coll., 2006), à une plus grande fréquence du gène *APOE4* (Monastero et coll., 2006), et enfin à une atteinte préférentielle des systèmes de neurotransmission cholinergique et dopaminergique (Cummings, 2003).

Symptôme affectif

L'anxiété a été peu étudiée. En revanche, il existe davantage de données sur les symptômes dépressifs. Des études d'imagerie cérébrale ont aussi montré une hypoperfusion au niveau des régions frontales (Starkstein et coll., 1995 ; Hirono et coll., 1998 ; Holthoff et coll., 2005). Les patients présentant une maladie d'Alzheimer et des symptômes dépressifs auraient une plus grande perte cellulaire au niveau du locus coeruleus (Chan-Palay et Asan, 1989 ; Forstl et coll., 1992) et une diminution du taux de recapture de la séro-

nine au niveau cortical (Chen et coll., 1996), ceci comparativement aux patients sans symptôme dépressif.

Symptômes psychotiques et agitation

Les études d'imagerie ont mis en évidence une hypoperfusion des régions frontales (Hirono et coll., 2000 ; Mega et coll., 2000) ainsi qu'une atrophie frontale et temporale plus importante (Geroldi et coll., 2000). L'atteinte des circuits fronto-sous-corticaux est plus souvent associée à des comportements agités, agressifs, désinhibés ou des symptômes délirants. Un taux plus élevé de dégénérescence neurofibrillaire au niveau orbito-frontal a été mis en relation avec la présence de symptômes psychotiques. Par ailleurs, la densité des plaques séniles et des dépôts neurofibrillaires serait plus élevée dans le prosubiculum et le cortex frontal médian (Tékin et coll., 2001). Enfin, le déficit cholinergique serait aussi plus prononcé (Matthews et coll., 2002).

Conséquences des symptômes psychologiques et comportementaux

Les conséquences des SPCD sont nombreuses tout au long de la maladie. Elles affectent l'évolution et le mode de vie du patient mais aussi celui de son accompagnant. Parmi celles qui ont fait l'objet d'un nombre important d'études, il faut citer le rôle des SPCD :

- comme un des facteurs déterminant le passage du patient en institution. Il a ainsi été mis en évidence dans la cohorte Real-FR (Réseau français pour la maladie d'Alzheimer) que les patients qui, après 1 an d'évolution, étaient institutionnalisés avaient comme caractéristiques au moment de l'inclusion une fréquence plus élevée de trouble du comportement à type d'agitation et de désinhibition (Benoit et coll., 2005). Parallèlement, les accompagnants de ces patients évaluaient l'intensité du fardeau d'une manière plus importante à l'échelle de Zarit ;
- comme un des facteurs influençant le plus le fardeau de l'aidant. Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse des données d'articles publiés entre 1990 et 2001 (Black et Almeida, 2004) soutiennent l'idée que les SPCD sont associés avec la charge de soins, la détresse psychologique et la dépression de l'accompagnant. Une autre étude (Sink et coll., 2006) a analysé, chez 5 788 patients, les caractéristiques des accompagnants et a mis en évidence une relation indiquant que les accompagnants qui étaient plus jeunes, qui avaient un niveau d'éducation moins élevé, qui étaient moins déprimés, qui ressentaient moins la charge des soins ou qui passaient moins d'heures par semaine à donner des soins, rapportaient plus de SPCD que les autres. Ceci conduit à toujours tenir compte de la dynamique entre le patient et l'accompagnant quand on est amené à évaluer des SPCD ;

- comme un des facteurs intervenant sur la qualité de vie des patients (Hoe et coll., 2006) ;
- comme un des facteurs ayant des répercussions économiques en augmentant les coûts par patient. Par exemple, Murman et Colenda (2005) ont mis en évidence qu'une aggravation de 1 point au NPI est associée avec une augmentation de 247 à 409 \$US par an sur les coûts directs de soins pour la maladie d'Alzheimer.

Traitement des symptômes psychologiques et comportementaux

La prise en charge des SPCD est multimodale et doit être guidée par le niveau d'évolution de la maladie, mais aussi d'une manière plus spécifique par le type et les caractéristiques des symptômes présentés. La prise en charge d'une maladie intercurrente ou de la iatrogénie potentiellement en cause est fondamentale afin de permettre l'amélioration voire la résolution complète des SPCD.

Une revue systématique de la littérature a mis en évidence sur un total de 1 632 études portant sur les traitements non pharmacologiques pour les SPCD, que seulement 162 répondaient à des critères de qualité scientifique (Livingstone et coll., 2005).

Les techniques d'information, l'enseignement des accompagnants et du personnel soignant des institutions et possiblement la stimulation cognitive sont apparus comme ayant un effet sur les SPCD (pour complément voir le chapitre sur les traitements non pharmacologiques).

Depuis la conférence de consensus de l'*International Psychogeriatric Association* (Finkel et coll., 1996), il est régulièrement rappelé que le premier traitement des SCPD est non pharmacologique et que ce n'est que dans un deuxième temps que doit intervenir l'approche pharmacologique.

L'analyse de la littérature concernant les deux modes de traitement est très inégale. Depuis quelques années, les études concernant les traitements pharmacologiques sont de plus en plus nombreuses et répondent aux critères scientifiques adaptés dans le cadre des essais thérapeutiques. Parallèlement, les études sur les approches non pharmacologiques sont aussi très nombreuses mais peu d'entre-elles répondent à ces critères. Ceci constitue un problème non négligeable. En effet, chez les patients vivant à domicile ou en institution, ces moyens non pharmacologiques sont très souvent utilisés et probablement d'une manière mal adaptée, compte tenu de l'insuffisance des données et procédures précises.

Il faut enfin souligner que la prise en charge des SPCD est aussi variable en fonction du degré de sévérité de la maladie et du type de SPCD. Suite à une

concertation professionnelle récente consacrée aux traitements de l'agitation, de l'agressivité, de l'opposition et des troubles psychotiques, un texte de concertation rassemblant les informations et points de vue a été publié (Benoit et coll., 2006).

Approche non pharmacologique

Le traitement non pharmacologique des SPCD repose sur trois types d'intervention.

Intervention centrée sur la relation aidant-patient

Toutes les catégories d'aidants peuvent être concernées. Il peut s'agir d'aidant informel ou d'aidant professionnel.

Trois types d'intervention visant à diminuer le fardeau de l'aidant ont été proposés :

- un soutien psychologique ;
- des programmes de formation ;
- la mise en place d'un réseau de soutien.

Intervention centrée sur l'environnement du patient

Un milieu architectural inadapté peut contribuer à l'apparition des SPCD ou les aggraver. En revanche, un environnement rassurant peut les soulager ou permettre de vivre avec un minimum de sécurité pour le malade comme pour l'aidant (Benoit et coll., 2006).

Il a aussi été souligné l'importance d'essayer de respecter les rythmes de vie du patient, également de faciliter l'organisation du cadre temporel par le renforcement des indicateurs normaux du temps (exemple calendrier ou horloge de grande taille) et le renforcement du rythme veille/sommeil normal (McCurry et coll., 2005).

Approche psychothérapique et socio-thérapique

Il est difficile de tirer des conclusions valides d'études peu nombreuses et souvent de qualité méthodologique moyenne (Anaes, 2003). Les recommandations et consensus d'experts indiquent que ce type de traitements peut être bénéfique chez certains patients à certaines périodes de l'évolution. Ces traitements peuvent se décomposer en différentes techniques :

- techniques de renforcement ;
- techniques orientées sur les émotions comme l'évocation du passé ;
- techniques orientées sur la présence d'un proche ;
- techniques destinées à stimuler le patient. Celles-ci sont plus particulièrement indiquées contre l'apathie. Elles utilisent le principe de stimulations externes sensorielles, motrices ou cognitives comme les activités manuelles de groupe, l'écoute de la musique, l'utilisation de la présence d'animaux domestiques.

Enfin, les auteurs soulignent qu'on ne peut exclure l'efficacité des autres techniques mais que le nombre d'études à leur sujet demeure insuffisant.

Traitements pharmacologiques

Au niveau des traitements des SPCD, il est important de différencier deux types de médicaments : d'un côté les traitements ayant une indication spécifique pour la maladie d'Alzheimer et qui agissent sur les différents aspects de cette pathologie, et d'un autre côté d'autres médicaments qui agissent plus spécifiquement sur un type de SPCD.

Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer actuellement commercialisés sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine. Il faut rappeler ici que leur efficacité sur les SPCD a été rapportée par de nombreuses études cliniques. Quels que soient les traitements cholinergiques, ils ont montré une efficacité sur les SPCD (Birks et Harvey, 2006). Les symptômes les plus particulièrement sensibles sont l'apathie, les symptômes dépressifs, les hallucinations, le délire (Cummings et coll., 2004). Leur efficacité sur les SPCD a été aussi mise en évidence dans la maladie à corps de Lewy (McKeith et coll., 2000) ou dans les démences vasculaires ou mixtes (Erkinjuntti et coll., 2002). La mémantine a, de son côté, montré une efficacité sur les symptômes à type d'agitation et d'agressivité (Gauthier et coll., 2005 ; Cummings et coll., 2006).

Antipsychotiques

Les antipsychotiques sont actifs sur les signes psychotiques, sur l'agitation et l'agressivité.

Plusieurs revues de la littérature et des méta-analyses ont été réalisées sur ce sujet. La plus récente (Sink et coll., 2005) concerne les articles publiés entre 1966 et 2004 dans les bases *Medline* et *Cochrane*. Pour les neuroleptiques (antipsychotiques typiques), aucune différence entre les divers médicaments n'a été mise en évidence. L'efficacité est limitée et les effets secondaires fréquents. En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, les résultats montrent une efficacité modeste mais statistiquement significative de l'olanzapine et de la rispéridone avec des effets secondaires minimales à faible dose. Ces antipsychotiques seraient associés chez ces patients avec un risque plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux.

Ce dernier point a conduit plusieurs agences de médicaments à publier des recommandations de précautions alors que d'autres études relativisent ce risque. Ainsi, l'étude de Gill et coll. (2005) a été effectuée chez 17 845 sujets âgés présentant une démence. L'objectif était de comparer l'incidence des hospitalisations pour accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques ou typiques. Après ajustement, les patients utilisant des antipsychotiques atypiques n'avaient pas un risque significativement plus élevé d'AVC comparés à ceux recevant un antipsychotique typique. Une autre

méta-analyse (Schneider et coll., 2005) (*Medline* 1966-2005 ; *Cochrane database*) indique que les antipsychotiques pourraient être associés avec une légère augmentation du risque de décès comparativement au placebo.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque devra donc être documentée et la prescription limitée dans le temps et soumise à une réévaluation fréquente.

Antidépresseurs et autres psychotropes

Les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec précaution voire même évités chez les patients détériorés en raison d'effets secondaires fréquents. Il existe des recommandations pour l'utilisation des traitements antidépresseurs chez le sujet âgé mais pas spécifiquement pour les patients présentant une maladie d'Alzheimer. Il faut aussi souligner que le nombre d'études randomisées portant sur l'efficacité des antidépresseurs est très limité. Il est habituellement indiqué (Baldwin et coll., 2003 ; Robert, 2004) de privilégier le recours aux inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, aux antidépresseurs à double action, aux Imao (inhibiteurs de la monoamine oxydase) de nouvelle génération. La présence d'apathie amènera à préférer les antidépresseurs à double action ou un Imao.

Dans la méta-analyse proposée par Sink et ses collaborateurs (2005) qui rassemble 21 articles portant sur le traitement des SPCD, cinq études évaluaient l'effet des antidépresseurs. Les résultats indiquent une efficacité seulement pour la dépression. Ces études ont été dans la plupart des cas réalisées chez des patients en institution et les symptômes n'étaient pas regroupés comme dans les études évaluant la fréquence des SPCD. Enfin, il faut signaler l'existence de deux études contrôlées sur la carbamazépine avec des résultats contradictoires.

En conclusion, qu'ils concernent l'hyperactivité, la psychose, les troubles de l'affectif ou encore l'apathie, les symptômes psychologiques et comportementaux des démences appartiennent au tableau clinique de la maladie d'Alzheimer. Ils sont très fréquents, chez plus de 80 % des patients. L'évaluation et la prise en charge de ces symptômes sont indispensables aux différents stades, d'autant qu'ils précipitent l'évolution de la maladie, favorisent le recours à l'institutionnalisation, entravent la qualité de vie des patients et alourdissent le fardeau des aidants informels et de l'équipe soignante.

BIBLIOGRAPHIE

- AALTEN P, DE VUGT ME, LOUSBERG R, KORTEN E, JASPERS N, et coll. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, 15 : 99-105

AALTEN P, VERHEY F, BOZIKI M, BULLOCK R, BYRNE EJ, et coll. Neuropsychiatric syndromes in dementia; results from the european alzheimer disease consortium. *Dement Geriatr Cogn Dis* sous presse

ANAE. Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés. Paris, 2003

BALDWIN RC, ANDERSON D, BLACK S, EVANS S, JONES R, et coll. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, **18** : 829-838

BENOIT M, KOULIBALY PM, MIGNECO O, DARCOURT J, PRINGUEY DJ, ROBERT PH. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2002, **114** : 103-111

BENOIT M, STACCINI P, BROCKER P, BENHAMIDAT T, BERTOGLIATI C, et coll. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d'Alzheimer : Résultats de l'étude REAL.FR. *Revue de Médecine Interne* 2003, **24** : 319s-324s

BENOIT M, ROBERT PH, STACCINI P, BROCKER P, GUERIN O, et coll. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR study. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 2005, **9** : 95-99

BENOIT M, ARBUS C, BLANCHARD F, CAMUS V, CERASE V, et coll. Concertation professionnelle sur le traitement de l'agitation, de l'agressivité, de l'opposition et des troubles psychotiques dans les démences. *La Revue de Gériatrie* Tome 31, N°9, novembre 2006

BERGER AK, FRATIGLIONI L, FORSELL Y, WINDBLAD B, BÄCKMAN L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of A.D. A population-base study. *Neurology* 1999, **53** : 1998-2002

BIRKS J, HARVEY RJ. Donepezil for dementia due to alzheimer's disease. *The Cochrane Library* 2006, 1-50

BLACK W, ALMEIDA OP. A systematic review of the association between the behavioral and psychological symptoms of demenetia and burden of care. *International Psychogeriatrics* 2004, **16** : 295 -315

BURGIO LD, BUTLER FR, ROTH DL, HARDIN JM, HSU CC, UNG K. Agitation in nursing home residents: the role of gender and social context. *Int Psychogeriatr* 2000, **12** : 495-511

BYRNE EJ. BPSD in Europe: a report of the EADC thematic group. *International Psychogeriatrics* 2003, **15** : 95-96

CHAN-PALAY V, ASAN E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989, **287** : 373-392

CHEN CPLH, ADLER JT, BOWEN DM. Presynaptic serotonergic markers in community-acquired cases of Alzheimer's disease: correlations with depression and medication. *Journal of Neurochemistry* 1996, **66** : 1592-1598

COHEN-MANSFIELD J. Agitation in the elderly. In : Advances in psychosomatic medicine: Geriatric psychiatry. BILIG N, RABINS P (eds). Karger S, Switzerland, 1989 : 101-113

CRAIG AH, CUMMINGS JL, FAIRBANKS L, ITTI L, MILLER B, et coll. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neuro* 1996, **53** : 1116-1120

CUMMINGS JL. The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementia. Martin Dunitz, London, 2003

CUMMINGS JL, MEGA MS. Neuropsychiatry and behavioral neuroscience. Oxford University Press, Oxford, 2003

CUMMINGS JL, MEGA MS, GRAY K, ROSEMBERG-THOMPSON S, GORNBEIN T. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994, **44** : 2308-2314

CUMMINGS JL, SCHNEIDER L, TARIOT PN, KERSHAW PR, YUAN W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 2004, **161** : 532-538

CUMMINGS J, SCHNEIDER E, TARIOT PN, GRAHAM SN. Behavioural effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006, **67** : 57-63

ERKINJUNTTI T, KURZ A, GAUTHIER S, BULLOCK R, LILIEFELD S, DAMARAJU CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002, **359** : 1283-1290

EUSTACE A, COEN R, WALSH C, CUNNINGHAM CJ, WALSH JB, et coll. A longitudinal evaluation of behavioural and psychological symptoms of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002, **17** : 968-973

FELDMAN H, SCHELTENS P, SCARPINI E, HERMANN N, MESENBRINK P, et coll. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004, **62** : 1199-1201

FINKEL SI, COSTA E SILVA J, COHEN G, MILLER S, SARTORIUS N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics* 1996, **8** : 497-500

FORSTL H, BURNS A, LUTHERT P, CAIRNS N, LANTOS P, LEVY R. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992, **22** : 877-884

FRISONI GB, ROZZINI L, GOZZETTI A. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Dis* 1999, **10** : 130-138

FUH JL, LIU CK, MEGA MS, WANG SJ, CUMMINGS JL. Behavioral disorders and caregivers' reaction in Taiwanese patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001, **13** : 121-128

GAUTHIER S, WIRTH Y, MOBIUS HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients; an analysis of the neuropsychiatric inventory data of two randomized controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 459-464

- GEDA YE, SMITH GE, KNOPMAN DS, BOEVE BF, TANGALOS EG, et coll. De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment (MCI). *Int Psychogeriatr* 2004, **16** : 51-60
- GEROLDI C, AKKAWI NM, GALLUZZI S, UBEZIO M, BINETTI G, et coll. Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, **69** : 187-191
- GILL S, ROCHON PA, HERRMANN N, LEE PE, SYKORA K, et coll. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *British Medical Journal* 2005, **330** : 445
- HIRONO N, MORI E, ISHII K, IKEJIRI Y, IMAMURA T, et coll. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998, **50** : 380-383
- HIRONO N, MEGA MS, DINO V, MISHKIN F, CUMMINGS JL. Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Arch Neuro* 2000, **57** : 861-866
- HOE J, HANCOCK G, LIVINGSTON G, ORRELL M. Quality of life of people with dementia in residential care homes. *Brit J Psychiat* 2006, **188** : 460-464
- HOLLINGWORTH P, HAMSHERE ML, MOSKVINA V, DOWZELL K, MOORE PJ, et coll. Four components describe behavioral symptoms in 1120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2006, **54** : 1348-1354
- HOLTHOFF V, BAUMANN B, KALBE E, LUDECKE S, LENZ O, et coll. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry* 2005, **57** : 412-421
- HWANG TJ, MASTERMAN DL, ORTIZ F, FAIRBANKS LA, CUMMINGS JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** : 17-21
- LEVY ML, CUMMINGS JL, FAIRBANKS LA, MASTERMAN D, MILLER BL, et coll. Apathy is not depression. *J Neuropsych Clin N* 1998, **10** : 314-319
- LIVINGSTON G, JOHNSTON K, KATONA C, PATON J, LYKETSOS CG. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005, **162** : 1996-2021
- LOW LF, BRODATY H, DRAPER B. A study of premorbid personality and behavioural and psychological symptoms of dementia in nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002, **17** : 779-783
- MARIN RS, BIEDRZYCKI RC, FIRINCIOGULLARI S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991, **38** : 143-162
- MARIN RS, FOGEL BS, HAWKINS J, DUFFY J, KRUPP B. Apathy: A treatable syndrome. *J of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1995, **7** : 23-30
- MARSHALL G, FAIRBANKS L, TEKIN S, VINTERS HV, CUMMINGS JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2006, **21** : 144-147
- MATSUI T, NAKAOKI S, MURATA Y, SATO J, SHINAGAWA Y, et coll. Determinant of the quality of life in Alzheimer's disease patients as assessed by the Japanese version

of the Quality of Life-Alzheimer's disease scale. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2006, **21** : 182-191

MATTHEWS KL, CHEN CP, ESIRI MM, KEENE J, MINGER SL, FRANCIS PT. Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biol Psychiatry* 2002, **51** : 407-416

MCCURRY SM, GIBBONS LE, LOGSDON RG, VITIELLO MV, TERI L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease; a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 793-802

MCKEITH I, DEL SER T, SPANO P, EMRE M, WESNES K, et coll. Efficacy of rivastigmine in dementia with lewy bodies: a randomised, double blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000, **356** : 2031-2036

MCKEITH I, CUMMINGS J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol* 2005, **4** : 735-742

MEGA MS, CUMMINGS JL, FIORELLO T. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996, **46** : 130-135

MEGA MS, LEE L, DINOVID, MISHKIN F, TOGA AW, CUMMINGS JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, **69** : 167-171

MEINS W, FREY A, THIESEMANN R. Premorbid personality traits in Alzheimer's disease: do they predispose to noncognitive behavioral symptoms? *Int Psychogeriatr* 1998, **10** : 369-378

MIGNECO O, BENOÎT M, KOULIBALY PM, DYGAÏ I, BERTOGLIATI C, et coll. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in alzheimer's disease and non demented patients. *NeuroImage* 2001, **13** : 896-902

MIRAKHUR A, CRAIG D, HART DJ, MCLLOYD SP, PASSMORE AP. Behavioral and psychological syndromes in Alzheimer's Disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 1035-1039

MONASTERO R, MARIANI E, CAMARDA C, INGEGNI T, AVERNA M, et coll. Association between apolipoprotein E4 allele and apathy in probable Alzheimer's disease. *Acta Psychiat Scand* 2006, **113** : 59-63

MURMAN DL, COLENDIA C. The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2005, **23** : 227-242

OWNBY R, CROCCO E, ACEVEDO A. Depression and risk for Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006, **63** : 530-538

REISBERG B, BORENSTEIN J, SALOB SP, FERRIS SH, FRANSSSEN E. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987, **48** : 9-15

ROBERT P. Traitement des dépressions du sujet âgé. *Revue du Praticien* 2004, **54** : 734-738

ROBERT PH, BENOIT M. Bases anatomiques des comportements et émotions. In : Encyclopédie Médico-Chirurgicale. PARIS E (ed). Elsevier, Paris, 2001 : 530-530

ROBERT P, BYRNE EJ, AALTEN P, VERHEY F, NOBILI F, et coll. Apathy and depressive symptoms in Alzheimer's Disease: results from the European Alzheimer's Disease consortium. *Alzheimer's and Dementia* 2006a, **2** : S225

ROBERT P, BERR C, VOLTEAU M, BERTOGLIATI C, BENOIT M, et coll. Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2006b, **21** : 192-197

ROBERT P, BERR C, VOLTEAU M, BERTOGLIATI C, BENOIT M, et coll. Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one year follow up study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006c, **108** : 733-736

ROBERT P, DAR COURT G, KOULIBALY M, CLAIRET S, BENOIT M, et coll. Lack of initiative and interest in Alzheimer's disease. A single Photon Computed tomography study. *European Neurology* 2006d, **13** : 729-735

SCHNEIDER LS, DAGERMAN KS, INSEL P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Jama* 2005, **294** : 1934-1943

SINK K, HOLDEN K, YAFFE K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005, **293** : 596-608

SINK K, COVINSKY KE, BARNES DE, NEWCOMER RJ, YAFFE K. Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006, **54** : 796-803

SPALLETA G, BALDINETTI F, BUCCIONE I, FADDA L, PERRI R, et coll. Cognition and behaviour are independent and heterogeneous dimensions in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2004, **251** : 688-695

STARKSTEIN SE, VAZQUEZ S, MIGLIORELLI R, TESON A, SABE L, LEIGUARDA R. A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995, **52** : 415-420

TEKIN S, MEGA MS, MASTERMAN DM, CHOW T, GARAKIAN J, et coll. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001, **49** : 355-361

VERHEY F, AALTEN P, DE VUGT ME. Incidence, prevalence and persistence of behavioral disorders in dementia. *International Psychogeriatrics* 2003, **15** : S034-002

YESAVAGE JA, BRINK TL, ROSE TL, LUM O, HUANG V, et coll. Development and validation of a geriatric depression scale: a preliminary report. *J Psychiatry Res* 1983, **17** : 37-49

10

Perte de poids, troubles de l'équilibre et autres déficiences

De nombreux aspects physiques, sociaux et environnementaux affectent le fonctionnement des individus atteints de maladie d'Alzheimer. C'est ainsi que les risques de malnutrition, de perte de poids et de chutes sont très fréquents chez ces patients, de même que de nombreux éléments environnementaux et architecturaux pourront apaiser ou au contraire perturber le malade. En dehors des troubles psychiatriques, la perte de poids, les troubles de la marche, les accidents domestiques associant chutes et fractures figurent parmi les principales complications qui, aux différents stades d'évolution de la maladie, nécessitent une prise en charge adaptée.

Perte de poids

Aloïs Alzheimer écrivait dans sa première observation : « le poids corporel des patients diminue lentement et régulièrement... ». À cet égard, différentes études ont révélé que la perte de poids affecte 20 à 40 % des patients atteints de forme légère à modérément sévère de la maladie, indépendamment de leur lieu de vie (White et coll., 1996 ; Guyonnet et coll., 1998 ; Gillette-Guyonnet et coll., 2000 ; Guerin et coll., 2005).

Données épidémiologiques

Les premières études réalisées dans ce domaine étaient transversales, comparant les variations de poids entre des groupes de sujets présentant une maladie d'Alzheimer et des sujets témoins non déments (Sandman et coll., 1987 ; Singh et coll., 1988 ; Burns et coll., 1989 ; Renvall et coll., 1989 ; Seth, 1994). Elles attestaient systématiquement d'une perte de poids chez les sujets déments, survenant généralement alors que les sujets conservaient des apports énergétiques satisfaisants. Dans la plupart de ces études, les sujets étaient déjà à un stade sévère de la maladie. Dans une étude prospective, White et collaborateurs (1996) ont rapporté une augmentation significative de la perte de poids chez des sujets présentant une démence de type Alzheimer et vivant

au domicile. Dans cette étude, un groupe de 362 personnes atteintes de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré à l'inclusion (*Clinical Dementia Rating* ou CDR : 0,5 et 1) et un groupe de 317 témoins ont été suivis pendant plus de 2 ans. Les résultats montrent que la maladie d'Alzheimer est le seul facteur prédictif indépendant d'amaigrissement dans cette population.

Le suivi sur un an de 76 patients atteints de forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer et vivant à domicile révèle une perte de poids de plus de 4 % chez environ 45 % d'entre eux (Guyonnet et coll., 1998). Ce seuil de perte de poids avait été choisi compte tenu des travaux de Wallace et coll. (1995) qui avaient montré que la survenue d'une perte de poids supérieure ou égale à 4 % en un an représentait un facteur de risque accru de mortalité (RR=2,8 ; IC 95 % [1,38-5,81]) dans une population gériatrique. Les données recueillies dans le cadre de la cohorte Real.FR (Réseau sur la maladie d'Alzheimer Français) montrent une prévalence de la perte de poids (plus de 4 % par an) de l'ordre de 20 % (n=486, âge moyen d'environ 78 ans, score moyen initial au *Mini Mental State Examination* d'environ 20) (Gillette-Guyonnet et coll., 2005).

D'autres données ont montré par ailleurs que la perte de poids s'amplifiait avec l'évolution de la maladie et qu'elle était un facteur prédictif de mortalité chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer (White et coll., 1998). Barrett-Connor et coll. (1996) soulignent enfin que la perte de poids peut précéder le diagnostic de la maladie. Elle pourrait être, dans ce cas, une des manifestations précoces du processus pathologique. Ce résultat est également retrouvé par d'autres auteurs (Nourhashémi et coll., 2003).

Le tableau 10.I résume les principaux résultats de ces travaux épidémiologiques.

Tableau 10.I : Perte de poids et maladie d'Alzheimer

Références	Types d'étude	Nombre de patients	Caractéristiques des patients	Résultats
Sandman et coll., 1987	Prospectif Recueil des apports et surveillance du poids	44 (MA et DV)	Stade sévère de la maladie, en institution	Malgré des apports caloriques moyens corrects (environ 2 000 kcal/j), 50 % des patients sont dénutris
Singh et coll., 1988	Rétrospectif (2 ans)	Groupe MA : 29 Groupe DV : 25 Non déments : 20	Hôpital gériatrique	La perte de poids est significative ($p < 0,001$) chez les patients atteints de MA Il n'en est pas de même dans les 2 autres groupes

Références	Types d'étude	Nombre de patients	Caractéristiques des patients	Résultats
White et coll., 1996	Prospectif (durée moyenne de suivi de plus de 2 ans)	Groupe MA : 362 (CDR 1 et 2 en majorité) Groupe témoins : 317	MA : sujets ambulatoires à l'inclusion	La MA est le seul facteur prédictif de perte de poids significative (perte de 5 % du poids corporel) ; OR=2,54 ; IC 95% [1,76-3,78]
Cronin-Stubbs et coll., 1997	Prospectif (durée de 5 ans) Évaluation cognitive et nutritionnelle d'un échantillon de sujets de plus de 65 ans	467 évaluations initiales ; 338 sujets ont été suivis dont 280 ont eu au moins 2 mesures de poids	Échantillon de la population de l'est de Boston	L'IMC des sujets atteints d'une MA diminue de 0,52 kg/m ² par an contre 0,14 kg/m ² par an chez les sujets sains (p<0,01)
Guyonnet et coll., 1998 ; Gillette-Guyonnet et coll., 2000	Prospectif (étude Elsa), (suivi de 1 an)	76 sujets atteints de MA	MA légère à modérée, sujets vivant à domicile, score moyen initial au MMSE : 14,9±6	45 % des patients présentent une perte de poids supérieure ou égale à 4 % au cours de l'année de suivi (RR=2,8 ; IC 95 % [1,38-5,81])
Guerin et coll., 2005	Prospectif (suivi de 1 an)	395 sujets atteints de MA	MA légère à modérée, sujets vivant à domicile à l'inclusion	L'incidence d'une perte de poids de plus de 4 % par an est de 33,4 % Une perte de poids sévère définie par une perte de plus de 5 kg en 6 mois affecte plus de 10 % des sujets durant le suivi
Gillette-Guyonnet et coll., 2005	Prospectif (étude Real.FR)	486 sujets atteints de MA	MA légère à modérée, sujets vivant à domicile à l'inclusion	La prévalence de la perte de poids (plus de 4 % par an) est de l'ordre de 20 %

CDR: *Clinical Dementia Rating* ; DV : Démences vasculaires ; Elsa : Étude longitudinale et suivi des patients Alzheimer ; IMC : Indice de masse corporelle ; MA : Maladie d'Alzheimer ; MMSE : *Mini Mental State Examination* ; Real.FR : Réseau sur la maladie d'Alzheimer Français

Conséquences de la perte de poids dans la maladie d'Alzheimer et évaluation du statut nutritionnel

La pratique clinique montre que la perte de poids s'accompagne d'un ensemble de complications (altération du système immunitaire, atrophie musculaire, chutes, fractures, dépendance principalement) responsable d'une aggravation de l'état de santé et d'une augmentation du risque d'institutionnalisation (Andrieu et coll., 2001) et de mortalité (White et coll., 1998). White et coll. (1998) ont analysé les données longitudinales d'une cohorte de 666 patients atteints de maladie d'Alzheimer. Dans ces travaux, la perte

de poids s'aggrave avec la sévérité de la maladie et elle représente un facteur prédictif de mortalité. Les analyses de la cohorte Real.FR sur les données d'un an de suivi montrent que l'altération des fonctions cognitives et de l'autonomie pour les activités élémentaires de la vie quotidienne est plus rapide chez les sujets dénutris ou à risque de dénutrition (Gillette-Guyonnet et coll., 2005 ; Vellas et coll., 2005a).

La mesure du poids doit donc être un des paramètres de suivi des patients atteints de maladie d'Alzheimer. En effet, l'altération du statut nutritionnel peut, avec une prise en charge adéquate, être réversible, et ceci d'autant plus si elle est dépistée tôt.

Parmi les échelles évaluant le statut nutritionnel, le *Mini Nutritional Assessment* (MNA) est un outil comprenant 18 items, de maniement simple et rapide (Guigoz et coll., 1994 ; Vellas et coll., 1999), qui permet de classer les sujets en 3 catégories : normaux, à risque de dénutrition ou dénutris. L'analyse des paramètres biologiques, comme les dosages de l'albumine, de la pré-albumine et de la CRP (protéine C réactive), peut s'avérer utile surtout chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition. D'autres méthodes permettent d'évaluer plus précisément le statut nutritionnel par la mesure de la composition corporelle (Heymsfield et coll., 1996) mais elles font plutôt partie du domaine de la recherche.

Causes de la perte de poids

Les mécanismes physiopathologiques de la perte de poids sont complexes et ne sont que partiellement élucidés. L'altération du statut nutritionnel peut être secondaire à l'apparition d'incapacités pour les activités de la vie quotidienne. Berlinger et Potter (1991) montrent que l'indice de masse corporelle (IMC) chez les sujets déments est corrélé au score obtenu à l'échelle IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*). D'autres travaux suggèrent une relation entre la charge ressentie par l'aidant et la survenue d'un amaigrissement chez le patient (Guyonnet et coll., 1998 ; Gillette-Guyonnet et coll., 2000).

Grundman et coll. (1996) suggèrent l'existence d'une relation entre l'atrophie du cortex temporal interne et la perte de poids. Deux études montrent que l'allèle de l'apolipoprotéine E4 (ApoE4) est aussi un facteur de risque de perte de poids (Cauley et coll., 1999 ; Vanhanen et coll., 2001). La nature de cette relation n'est pas élucidée. Vanhanen et coll. (2001) suggèrent une possible relation entre la présence de l'allèle de l'ApoE4 et une atrophie plus importante du cortex temporal à l'origine de l'amaigrissement. D'autres travaux émettent l'hypothèse d'une relation entre des perturbations métaboliques et l'amaigrissement au cours de la maladie d'Alzheimer (Billington et coll., 1994 ; Razay et Gordon, 1994 ; Valenti, 1996) sans pour autant qu'il y ait de conclusion définitive. Ainsi, certains

auteurs ont tenté, en vain, de démontrer un éventuel hypermétabolisme à l'origine de l'amaigrissement (Donaldson et coll., 1996 ; Poehlman et coll., 1997).

L'aggravation de la maladie peut aussi s'accompagner de la survenue de troubles du comportement alimentaire diminuant les apports énergétiques. Il peut s'agir d'anorexie, d'un refus de s'alimenter ou encore de troubles praxiques (Blandford et coll., 1998).

La recherche d'une cause somatique ou iatrogène doit rester systématique. Notons que les troubles de l'odorat (anosmie), fréquents dans la maladie d'Alzheimer, peuvent aussi avoir un retentissement non négligeable sur les apports alimentaires (Hawkes, 2006 ; Hickson, 2006). Les essais cliniques qui ont permis la mise sur le marché des inhibiteurs d'acétylcholinestérase dans l'indication de la maladie d'Alzheimer, ont révélé que l'anorexie et la perte de poids pouvaient faire partie des effets indésirables de cette classe (Imbimbo, 2001 ; Cummings, 2003). Toutefois, une étude prospective récente montre que l'utilisation de ces médicaments dans une cohorte de patients atteints de maladie d'Alzheimer, régulièrement suivie et évaluée, n'entraîne aucun amaigrissement (Gillette-Guyonnet et coll., 2006).

Prise en charge de la perte de poids

Il faut garder à l'esprit que la perte de poids témoigne toujours d'une insuffisance des apports caloriques qui doivent être ajustés de façon individuelle. En fonction des causes potentielles identifiées, le praticien pourra proposer différentes attitudes (si besoin assistance, accompagnement par l'aidant ou l'aide ménagère lors des repas, portage des repas, compléments nutritionnels, suppléments nutritionnels...). Des conseils spécifiques adaptés à chaque cas peuvent améliorer considérablement les apports nutritionnels (exemple : privilégier les aliments qui se mangent avec les doigts, présenter les plats un par un...) (Afssa, 2006). La littérature scientifique souligne l'efficacité de certaines de ces interventions dans la prise en charge de l'amaigrissement associé à la maladie d'Alzheimer. La majorité des études montre une reprise de poids significative avec une augmentation des apports nutritionnels, en particulier par adjonction des compléments nutritionnels oraux. D'autres auteurs ont montré que la prise en charge nutritionnelle des patients à travers l'éducation nutritionnelle des aidants familiaux pouvait aussi avoir une action positive. Le tableau 10.II résume les résultats d'études d'intervention nutritionnelle dans la maladie d'Alzheimer. Enfin, il faut rappeler que l'activité physique est un des moyens d'intervention simple qui permet de stimuler l'appétit et de restaurer la balance énergétique chez les patients.

Tableau 10.II : Études d'intervention nutritionnelle chez les patients présentant une altération des fonctions cognitives

Références	Types d'études	Caractéristiques des patients	Résultats
Carver et Dobson, 1995	Randomisée sur 12 semaines 2 compléments nutritionnels oraux/jour (600 kcal) ou placebo : boisson avec multivitamines et minéraux (6 kcal)	46 sujets atteints de « démence sénile » avec un IMC compris entre 15 et 20 ; sujets vivant en soins de longue durée gériatrique	Groupe intervention/groupe contrôle : Augmentation du poids dans le groupe intervention (+3,5±1,8 kg <i>versus</i> poids initial ; p<0,001) Augmentation de la circonférence musculaire du bras dans le groupe intervention (p<0,01) Pas de modification significative du poids dans le groupe placebo (+0,6±1,7 kg) ni de la masse musculaire
Rivière et coll., 2001	Contrôlée pendant 1 an 2 groupes comparant l'efficacité de 9 sessions éducationnelles concernant la nutrition pour les aidants pendant un an ou soins habituels	225 patients atteints de MA vivant à domicile avec un aidant	Groupe intervention/groupe contrôle : augmentation significative du poids dans le groupe intervention (+0,7±3,6 kg) contrairement au 2 ^e groupe qui perd du poids (-,7±5,4 kg ; p< 0,05) Stabilité du MNA dans le groupe intervention (+0,3±2,6) et baisse du MNA dans le 2 ^e groupe (-1,0±3,4) ; p<0,005) Différence significative concernant l'évolution du MMSE (-2,3±0,3 <i>versus</i> -3,4±0,4 ; p<0,05)
Wouter-Wesseling et coll., 2002	Randomisée, contrôlée, en double aveugle pendant 12 semaines Prise de 2 compléments nutritionnels oraux (250 ml, 270 kcal/jour) ou placebo	42 patients atteints de démence, vivant en maison de retraite IMC<23 pour les hommes IMC<25 pour les femmes	Augmentation du poids dans le groupe intervention (+2,2 kg par rapport au groupe placebo, p=0,03)
Gil Gregorio et coll., 2003	Contrôlée, randomisée sur 12 mois Complément nutritionnel oral ou alimentation habituelle	99 patients atteints de MA vivant en maison de retraite	Groupe intervention/groupe contrôle : Augmentation de l'IMC (p=0,05), du PCT (p=0,01) Augmentation du MNA (p=0,05) Augmentation de l'albumine (p=0,05) Diminution de la mortalité (16 % <i>versus</i> 22,7 % : NS) et du nombre d'épisodes infectieux (47 % <i>versus</i> 66 % ; p=0,05)

Références	Types d'études	Caractéristiques des patients	Résultats
Keller et coll., 2004	Contrôlée, non randomisée pendant 9 mois Intervention plus importante de la diététicienne, adaptation des menus hyper énergétiques et hyper protidiques ou soins habituels	82 patients déments vivant en unités spécialisées pour la démence (soins de longue durée)	Prise de poids $\geq 5\%$ plus fréquente dans le groupe intervention (27,3 versus 6,8 % ; $p < 0,05$) Augmentation du poids dans le groupe intervention (+4,8 \pm 0,7 kg versus -4,5 \pm 0,9 kg)
Lauque et coll., 2004	Randomisée, non contrôlée pendant 3 mois Compléments nutritionnels oraux (300 à 500 kcal/j) ou alimentation habituelle	91 patients atteints de MA suivis dans des services de gériatrie et hôpitaux de jour MNA $\leq 23,5$	Groupe intervention/groupe contrôle : Augmentation des ingesta ($p < 0,001$) Augmentation du poids ($p < 0,001$) Augmentation de masse maigre totale et appendiculaire Réévaluation à 6 mois : pas de différence entre les groupes
Young et coll., 2004	Étude en <i>cross-over</i> , randomisée, non en aveugle pendant 21 jours Complément nutritionnel oral (258 kcal/j) ou alimentation normale	34 patients atteints de MA vivant en maison de retraite	Les patients les plus sensibles à l'intervention sont ceux avec un IMC plus élevé, moins de comportements moteurs aberrants, une meilleure attention, moins de confusion
Wouters-Wesseling et coll., 2006	Randomisée contrôlée pendant 5 semaines Prise de 2 compléments nutritionnels oraux (200 ml, 310 kcal/j) en plus d'une alimentation enrichie ou alimentation enrichie seule	34 patients atteints de démence vivant en maison de retraite et ayant une pathologie infectieuse aiguë	Groupe intervention/groupe contrôle : Augmentation du poids ($p < 0,04$) Pas de différence sur la circonférence brachiale, le pli tricipital, la circonférence du mollet et les apports totaux d'énergie

MA : Maladie d'Alzheimer ; MNA : *Mini Nutritional Assessment* ; IMC : Indice de masse corporelle ; PCT : Pli cutané tricipital ; NS : non significatif

À des stades très évolués de la maladie d'Alzheimer, il est fréquent de constater des apports caloriques largement insuffisants. Le clinicien peut être amené à se poser la question d'une éventuelle nutrition entérale. L'intérêt de ce type de prise en charge chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère a fait l'objet de nombreuses publications. La majorité d'entre elles montre que la nutrition entérale à ces stades n'améliore pas le pronostic de la maladie (Mitchell et coll., 1997 ; Finucane et coll., 1999 ; Monteleoni

et coll., 2004). Elle n'a pas non plus d'impact sur la qualité de vie. Le patient au stade terminal doit pouvoir bénéficier des soins de confort et d'accompagnement (Vellas et coll., 2005b). Toute décision doit être collégiale et être conduite dans le respect de la loi sur la fin de vie (loi n°2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie).

Au total, compte tenu de l'importance du phénomène dans la maladie d'Alzheimer, le dépistage de la dénutrition doit faire partie de l'évaluation initiale et du suivi du patient.

Troubles de l'équilibre et de la marche

Le *National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke/Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) souligne le fait que « les troubles de l'équilibre au début ou dans les stades débutants de la maladie rendent le diagnostic de maladie d'Alzheimer incertain ou improbable ». Il est habituellement admis que ces troubles sont assez caractéristiques des démences parkinsonniennes, des maladies à corps de Lewy ou encore des démences vasculaires (Verghese et coll., 2002 ; Allan et coll., 2005). Toutefois, de nombreuses études montrent que ces anomalies sont aussi présentes au cours de la maladie d'Alzheimer. Il semble même que les performances motrices soient affectées dès les stades légers à modérés de la maladie (Pettersson et coll., 2002 et 2005) et même chez des patients ne présentant qu'un *Mild Cognitive Impairment* (MCI) (Franssen et coll., 1999 ; Aggarwal et coll., 2006).

Les difficultés à la marche sont tributaires de troubles plus généraux de la motricité et de l'équilibration. La prévalence des troubles de l'équilibre varie en fonction des études allant de 9 à 90 % (Koller et coll., 1984 ; Franssen et coll., 1993). Pour Alexander et coll. (1995), les troubles de la marche sont présents chez plus de la moitié des patients 3 ans après le diagnostic. Ces variations de la prévalence sont expliquées par les différents types de procédure d'évaluation de l'équilibre mais aussi par les critères d'inclusion qui ne sont pas les mêmes selon les études (Kurlan et coll., 2000).

Le maintien de l'équilibre est une fonction complexe qui nécessite la coordination et l'intégration des informations sensorielles et une réponse motrice adaptée. La maladie d'Alzheimer s'accompagne de modifications des fonctions motrices complexes et des réflexes, démontrées par des mesures cliniques ou instrumentales quantitatives (O'Keeffe et coll., 1996 ; Kluger et coll., 1997).

Divers mécanismes à l'origine de ces troubles ont été évoqués, mais la plupart des auteurs les relient au syndrome extrapyramidal (Chong et coll., 1999a ; Camicioli et coll., 2006). En comparant les troubles de l'équilibre au sein de 3 groupes (11 patients atteints de maladie d'Alzheimer sans aucun signes extrapyramidaux, 8 patients souffrant de maladie de Parkinson et non

déments et 12 sujets normaux), Chong et coll. (1999a) ne trouvent aucune différence entre les patients atteints de maladie d'Alzheimer et les sujets normaux concernant l'équilibre. La fréquence du syndrome extrapyramidal dans la maladie d'Alzheimer est diversement appréciée (Girling et coll., 1990 ; Burns et coll., 1991 ; Ellis et coll., 1996 ; Lopez et coll., 1997 ; Wilson et coll., 2000 ; Scarmeas et coll., 2004). Les signes moteurs en rapport avec le syndrome extrapyramidal semblent représenter un mauvais facteur pronostique en particulier en terme d'évolution cognitive et fonctionnelle mais aussi d'institutionnalisation et de mortalité (Stern et coll., 1994 ; Mitchell et coll., 2000 ; Haan et coll., 2002 ; Scarmeas et coll., 2005).

D'autres mécanismes sont évoqués : les troubles apraxiques (Edwards et coll., 1991 ; Della Sala et coll., 2004 ; Zadikoff et Lang, 2005), les troubles de l'équilibre de type frontal (O'keefe et coll., 1996) et les myoclonies (Chen et coll., 1991). D'autres auteurs ont montré un ralentissement de la marche (Goldman et coll., 1999). Il se majore à l'occasion d'une tâche interférente. Le pas est également raccourci et variable (Webster et coll., 2006). Cette variabilité s'accroît avec la sévérité de la démence (Visser, 1983 ; Nakamura et coll., 1996). O'keefe et coll. (1996) montrent que la marche est souvent de type précautionneuse au début de la maladie et qu'avec le temps elle devient plutôt « frontale » c'est-à-dire hésitante et instable. Les troubles locomoteurs semblent également fortement influencés par l'altération des fonctions exécutives (Sheridan et coll., 2003). Un travail récent confirme l'existence d'anomalies de planification dans le temps et dans l'espace des mouvements complexes chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (Manckoundia et coll., 2006). Certains auteurs suggèrent une diminution du flux sanguin cérébral et en particulier frontal à l'origine des troubles posturaux et de l'équilibre dans la maladie d'Alzheimer (Nakamura et coll., 1997). Enfin, il est également possible que les signes cérébelleux, fréquemment retrouvés dans la maladie d'Alzheimer, puissent contribuer aux troubles de l'équilibre (Huff et coll., 1987).

Chutes

La pathologie démentielle est un facteur de risque de chute bien connu (Morris et coll., 1987 ; Myers et coll., 1991 ; Nevitt et coll., 1991 ; van Dijk et coll., 1993 ; Jantti et coll., 1993 ; Tinetti et coll., 1995 ; Lord et Clark, 1996). Le diagnostic de maladie d'Alzheimer multiplie par 3 le risque de chutes, et cela indépendamment du stade de la maladie et de la prise de médicaments (Morris et coll., 1987, Tinetti et coll., 1988). De même, Buchner et Larson (1987) rapportent un taux de fractures 3 fois plus élevé chez les malades souffrant de maladie d'Alzheimer (69/1 000/an) par rapport à des témoins appariés en âge et en sexe.

Le mécanisme des chutes est complexe et les facteurs impliqués souvent multiples. De nombreux éléments contribuent à aggraver les troubles de la

marche et à accroître les chutes chez le sujet dément : les troubles du comportement (Tinetti et coll., 1995), la malnutrition et la sarcopénie¹⁹ (Tinetti et coll., 1995 ; Dutta, 1997) et les causes iatrogènes (Thapa et coll., 1995), en particulier les neuroleptiques (Horikawa et coll., 2005). Les contentions physiques utilisées la plupart du temps pour limiter les troubles du comportement ou les chutes n'ont jamais montré leur efficacité dans ces indications. Au contraire, elles aggravent significativement le risque de chutes graves et cela même après prise en compte des différents facteurs confondants (Tinetti et coll., 1992 ; Anaes, 2000 ; Shorr et coll., 2002). D'autres travaux suggèrent une relation entre l'atteinte de la substance blanche péri-ventriculaire mesurée en IRM et la survenue de chutes chez le sujet atteint de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré (Horikawa et coll., 2005).

Les troubles du jugement accompagnant l'atteinte cognitive dans la maladie d'Alzheimer favorisent également la survenue de chutes. En effet, une mauvaise évaluation des risques au cours des déplacements ou une mauvaise appréciation des capacités fonctionnelles propres peut être une des raisons de chutes. Les troubles attentionnels, surtout lorsqu'il existe plusieurs informations simultanées à traiter (Camicioli et coll., 1997 ; Logie et coll., 2004), contribuent à la grande fréquence des chutes dans la maladie d'Alzheimer. Il en est de même pour les troubles visuo-spatiaux à l'origine d'une mauvaise appréhension de l'espace en 3 dimensions par le patient (Alexander et coll., 1995). La maladie d'Alzheimer peut s'accompagner d'une altération de la perception visuelle indépendamment de toute pathologie ophtalmologique. Ainsi, la perception des formes, des mouvements mais également des couleurs peut être diminuée (exemple : Mendez et coll., 1990 ; Gilmore et coll., 1994 ; Chong et coll., 1999b).

Conséquences des chutes

Les chutes sont en général plus graves chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. De nombreux travaux ont montré que l'incidence de la fracture du col du fémur était nettement plus élevée chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer que dans des populations témoins de même âge (Buchner et coll., 1987 ; Birge et coll., 1994 ; Melton et coll., 1994 ; Johansson et Skoog, 1996 ; Guo et coll., 1998 ; Schwartz et coll., 1998). Weller et Schatzker (2004) mettent en évidence une relation entre la maladie d'Alzheimer et la survenue de fractures de l'extrémité supérieure du fémur avec un risque multiplié par 2,18 (IC 95 % [1,26-3,79]). Melton et coll. (1994) ont suivi une population de 543 personnes âgées (étude de Rochester). Les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont un risque plus

19. Diminution de la masse musculaire avec l'avancée en âge qui peut être accélérée dans différentes circonstances : maladies neurologiques, dénutrition, immobilisation...

élevé de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (multiplié par 2,7) au cours de la première année suivant le diagnostic. Dans l'étude de Tinetti et coll. (1995) qui ont suivi pendant 1 an 1 103 sujets de plus de 72 ans vivant à domicile, la présence d'un déficit cognitif est un facteur de chute grave (OR=3,6 ; IC 95 % [1,5-3,2]).

Enfin, les fractures du col du fémur ont en général un plus mauvais pronostic fonctionnel chez le sujet atteint de maladie d'Alzheimer par rapport à la population générale (Goldstein et coll., 1997 ; Heruti et coll., 1999 ; Beloosesky et coll., 2002 ; Rolland et coll., 2004).

En dehors des fractures, les chutes ont des conséquences fonctionnelles ou sociales chez le sujet atteint de maladie d'Alzheimer. Ainsi, la chute peut être à l'origine d'une inhibition psychomotrice et d'un déclin fonctionnel plus rapide (Green et coll., 1993), et d'un déconditionnement physique (Oleske et coll., 1995). Les chutes itératives sont également des facteurs de risque d'entrée en institution pour le sujet souffrant de maladie d'Alzheimer (Morris et coll., 1987 ; Cree et coll., 2000).

La majorité des travaux rapporte une relation entre un faible IMC, une perte de poids et la fracture de la hanche (Farmer et coll., 1989 ; Johanson et coll., 1996 ; Langlois et coll., 1996 ; Quesada-Gomez et coll., 1996 ; Ensrud et coll., 1997), phénomènes relativement fréquents dans la maladie d'Alzheimer.

Évaluation et prise en charge

Concernant l'évaluation des troubles de l'équilibre et de la marche en pratique quotidienne, l'échelle de Tinetti est sans doute l'outil le plus utilisé (Tinetti, 1986). Elle comprend deux parties : la première concerne l'évaluation statique (score de 0 à 16, 16 étant la valeur normale) et la seconde permet d'évaluer la dynamique de la marche (score de 0 à 28, 28 étant la valeur normale). Le test de la station unipodale (maintien d'au moins 5 secondes sur une jambe, sans aide), s'il est anormal, prédit un risque significativement plus élevé de chutes graves (Vellas et coll., 1997).

Une chute est généralement la résultante de différents facteurs dont certains sont directement liés à la maladie. Les principes de prévention comprennent les mesures individuelles et environnementales.

À notre connaissance, il n'y a aucune étude randomisée pour la prévention des chutes chez le sujet atteint de maladie d'Alzheimer. Les seules études publiées concernent des petits groupes de patients présentant une altération cognitive d'étiologie souvent non précisée, en général à des stades sévères. Ces travaux ont des méthodologies extrêmement variables visant à évaluer dans la majorité des cas l'effet d'une action ciblée, comme par exemple l'activité physique (Pomeroy, 1993 ; Frances, 1995 ; Pomeroy et coll., 1999 ;

Tappen et coll., 2000 ; Buettner, 2002 ; Cott et coll., 2002 ; Arkin, 2003 ; Buettner et Fitzsimmons, 2003 ; Shaw et coll., 2003 ; Teri et coll., 2003 ; Toulotte et coll., 2003). L'analyse des différents résultats ne permet pas d'établir une conclusion définitive et souligne la nécessité de développer la recherche clinique dans ce domaine (Teri et coll., 1998 ; Rolland et coll., 2000 ; Hauer et coll., 2006).

Concernant la prévention des fractures du col du fémur chez le sujet atteint de maladie d'Alzheimer, un essai contrôlé a été réalisé chez 500 femmes atteintes de maladie d'Alzheimer randomisées en deux groupes et suivies durant 18 mois. Le premier groupe a bénéficié de 2,5 mg de risédronate (utilisé pour la prévention de l'ostéoporose) associé à 1 000 unités d'ergocalciférol et 1 200 mg de calcium alors que le groupe sous placebo ne prenait que de la vitamine D et du calcium. Les résultats montrent un bénéfice significatif dans la prévention des fractures chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer avec le traitement actif (Sato et coll., 2005a). Un autre essai randomisé conduit auprès de 264 patients souffrant de maladie d'Alzheimer montre l'efficacité de l'exposition au soleil sur la densité minérale osseuse et le taux de vitamine D circulant des malades (Sato et coll., 2005b).

En résumé, la chute est un incident prévisible dans l'évolution de certaines maladies telles que la maladie d'Alzheimer. L'évaluation des troubles de l'équilibre et de la mobilité et la recherche de facteurs de risque de chutes chez le patient est une étape incontournable de la prise en charge, qu'elle soit préventive ou curative. De façon générale, de nombreux facteurs restent accessibles à la prévention. Toutefois, les essais randomisés dans le domaine de la prévention des chutes chez le patient atteint de maladie d'Alzheimer restent épars et peu concluants.

Autres déficiences

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont davantage de troubles posturaux que les sujets témoins (Alexander et coll., 1995), une plus grande tendance aux rétractions, et des difficultés à éviter les obstacles.

La maladie d'Alzheimer est associée à un risque élevé d'accidents de la conduite automobile, du fait des difficultés à partager l'attention et intégrer le sens des panneaux routiers. La conduite automobile est par conséquent déconseillée chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les tests de simulation de conduite devraient aider à faire prendre au patient la décision de ne plus conduire au bon moment.

Le risque de crises convulsives est multiplié par 10 (Hauser et coll., 1986) chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer comme pour d'autres démences (Hesdorffer et coll., 1996). Ces crises sont rapportées pour 21 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer en institution (Volicer et coll., 1995) et 10-20 % des cas autopsiés, les scores pouvant atteindre 64 % (Risse

et coll., 1990). Elles constitueraient un facteur de déclin cognitif (Thomas, 1997 ; Thomas et coll., 1997). La fréquence des myoclonies varie de 0 à 80 %, et augmente avec la sévérité de la maladie (Fukutani et coll., 1999). C'est parfois un trait marquant de l'examen neurologique des formes familiales à début précoce (Fukutani et coll., 1999).

Les réflexes archaïques (réflexes palmo-mentonnier, de préhension, de moue, de succion...) réapparaissent et leur présence est liée à la survenue d'une incontinence. La moitié des patients aurait une incontinence après 6 ans d'évolution et 80 % après 8 ans (Folstein et Bylsma, 1994). Une incontinence doit toujours faire rechercher une cause potentiellement réversible, a fortiori en l'absence de réflexes archaïques (Franssen et coll., 1997).

En conclusion, la perte de poids est un facteur constant de la maladie d'Alzheimer alors même que les sujets conservent des apports énergétiques satisfaisants. Cette perte s'amplifie au cours de l'évolution de la maladie et est un facteur prédictif de mortalité. Elle peut être également une manifestation précoce du phénomène pathologique. Le dépistage de la dénutrition doit faire partie de l'évaluation médicale et du suivi du patient. Cette dénutrition entraîne un ensemble de complications responsable du risque d'institutionnalisation. Dépistée tôt, elle peut être cependant réversible avec une prise en charge et des conseils adaptés de façon individuelle incluant apports nutritionnels et activité physique.

Les troubles de l'équilibre et de la marche peuvent être présents au cours de la maladie d'Alzheimer y compris aux stades légers à modérés. Le risque de chute est important et les conséquences des chutes sont plus graves chez les patients atteints. Les chutes itératives constituent des facteurs de risque d'entrée en institution. Les études de prévention sont encore peu concluantes.

BIBLIOGRAPHIE

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA). Le guide nutrition pour les aidants des personnes âgées. Programme national nutrition santé. Septembre 2006 (www.mangerbouger.fr)

AGGARWAL NT, WILSON RS, BECK TL, BIENIAS JL, BENNETT DA. Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006, **63** : 1763-1769

ALEXANDER NB, MOLLO JM, GIORDANI B, ASHTON-MILLER JA, SCHULTZ AB, et coll. Maintenance of balance, gait patterns, and obstacle clearance in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995, **45** : 908-914

ALLAN LM, BALLARD CG, BURN DJ, KENNY RA. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 1681-1687

ANAE. Limiter les risques de la contention physique de la personne âgée. Octobre 2000

ANDRIEU S, REYNISH W, NOURHASHEMI F, OUSSET PJ, GRANDJEAN H, et coll. Nutritional risk factors for institutional placement in Alzheimer's disease after one year follow-up. *J Nutr Health Aging* 2001, **5** : 113-117

ARKIN SM. Student-led exercise sessions yield significant fitness gains for Alzheimer's patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003, **18** : 159-170

BARRETT-CONNOR E, EDELSTEIN SL, COREY-BLOOM J, WIEDERHOLT WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996, **44** : 1147-1152

BELOOSESKY Y, GRINBLAT J, EPELBOYM B, WEISS A, GROSMAN B, HENDEL D. Functional gain of hip fracture patients in different cognitive and functional groups. *Clin Rehabil* 2002, **16** : 321-328

BERLINGER WG, POTTER JF. Low body mass index in demented outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1991, **39** : 973-978

BILLINGTON CJ, BRIGGS JE, HARKER S, GRACE M, LEVINE AS. Neuropeptide Y in hypothalamic paraventricular nucleus : a center coordinating energy metabolism. *Am J Physiol* 1994, **266** : R1765-770

BIRGE SJ, MORROW-HOWELL N, PROCTOR EK. Hip fracture. *Clin Geriatr Med* 1994, **10** : 589-609

BLANDFORD G, WATKINS LB, MULVIHILL MN, TAYLOR B, VELLAS B, et coll. Assessing abnormal feeding behavior in dementia: a taxonomy and initial findings in Research and Practice in Alzheimer's Disease. New York Springer Publishing company, 1998 : 47-64

BUCHNER DM, LARSON EB. Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia. *JAMA* 1987, **257** : 1492-1495

BUETTNER LL. Falls prevention in dementia population. *Provider* 2002, **28** : 41-43

BUETTNER LL, FITZSIMMONS S. Activity calendars for older adults with dementia: What you see is not what you get. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003, **18** : 215-226

BURNS A, JACOBY R, LEVY R. Progression of cognitive impairment in AD. *J Am Geriatr Soc* 1991, **39** : 34-45

BURNS A, MARSH GP, BENDER D. Dietary intake and clinical anthropometric and biochemical indices of malnutrition in elderly demented patients and non-demented subjects. *Psychol Med* 1989, **19** : 383-391

CAMICIOLI R, HOWIESON D, LEHMAN S, KAYE J. Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997, **48** : 955-958

CAMICIOLI R, BOUCHARD T, LICIS L. Dual-tasks and walking fast: Relationship to extra-pyramidal signs in advanced Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 2006, **248** : 205-209

CARVER AD, DOBSON AM. Effects of dietary supplementation of elderly demented hospital residents. *J Hum Nutr Diet* 1995, **8** : 389-394

CAULEY JA, ZMUDA JM, YAFFE K, KULLER LH, FERRELL RE, et coll. Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk-The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1999, **14** : 1175-1181

CHEN JY, STERN Y, SANO M, MAYEUX R. Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991, **48** : 1141-1143

CHONG RK, JONES CL, HORAK FB. Postural set for balance control is normal in Alzheimer's but not in Parkinson's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999a, **54** : M129-135

CHONG RK, HORAK FB, FRANK J, KAY J. Sensory organisation for balance: specific deficits in alzheimer's but not in Parkinson's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999b, **54** : M122-128

COTT CA, DAWSON P, SIDANI S, WELLS D. The effects of a walking/talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002, **16** : 81-87

CREE M, SOSKOLNE CL, BELSECK E, HORNIG J, MCELHANEY JE, et coll. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 283-288

CRONIN-STUBBS D, BECKETT LA, SCHERR PA, FIELD TS, CHOWN MJ, et coll. Weight loss in people with Alzheimer's disease : a prospective population based analysis. *BMJ* 1997, **314** : 178-179

CUMMINGS JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003, **11** : 131-145

DELLA SALA S, SPINLER H, VENNERI A. Walking difficulties in patients with Alzheimer's disease might originate from gait apraxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, **75** : 196-201

DONALDSON KE, CARPENTER WH, TOTTH MJ, GORAN MI, NEWHOUSE P, POEHLMAN ET. No evidence for a higher resting metabolic rate in noninstitutionalized Alzheimer's disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1996, **44** : 1232-1234

DUTTA C. Significance of sarcopenia in the elderly. *J Nutr* 1997, **127** (suppl) : 992S-993S

EDWARDS DF, DEUEL RK, BAUM CM, MORRIS JC. A quantitative analysis of apraxia in senile dementia of the Alzheimer type: stage-related differences in prevalence and type. *Dementia* 1991, **2** : 142-149

ELLIS RJ, CALIGIURI M, GALASKO D, THAL LJ. Extrapyramidal motor signs in clinically diagnosed Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996, **10** : 103-114

ENSRUD KE, LIPSCHUTZ RC, CAULEY JA, SEELEY D, NEVITT MC, et coll. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997, **103** : 274-280

FARMER ME, HARRIS T, MADANS JH, WALLACE RB, CORNONI-HUNTLEY J, WHITE LR. Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1989, **37** : 9-16

FOLSTEIN MF, BYLSMA FW. Non cognitive symptoms in Alzheimer disease. In : Alzheimer Disease. TERRY RD, KATZMAN R, BICK KL (eds). Raven Press, New York, 1994

FRANSSEN EH, DSOUREN LEM, TOROSSIAN CL, REISBERG B. Utility of developmental reflexes in the differential diagnosis and prognosis of incontinence in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1997, **10** : 22-28

FUKUTANI Y, CAIRNS NJ, EVERALL IP, CHADWICK A, ISAKI K, et coll. Cerebellar dentate nucleus in Alzheimer's disease with myoclonus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, **10** : 81-88

FINUCANE TE, CHRISTMAS C, TRAVIS K. Tube feeding in patients with advanced dementia : a review of the incidence. *JAMA* 1999, **282** : 1365-1370

FRANCES T. the effect of regular exercise on muscle strength and functional abilities of late stage Alzheimer's disease. *Va Nurses Today* 1995, **3** : 25-26

FRANSSEN EH, KLUGER A, TOROSSIAN CL, REISBERG B. The neurologic syndrome of severe Alzheimer's disease. Relationship to functional decline. *Arch Neurol* 1993, **50** : 1029-1039

FRANSSEN EH, SOUREN LE, TOROSSIAN CL, REISBERG B. Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 463-469

GIL GREGORIO P, RAMIREZ DIAZ SP, RIBERA CASADO JM, DEMENU GROUP. Dementia and Nutrition. Intervention study in institutionalized patients with Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2003, **7** : 304-308

GILLETTE-GUYONNET S, NOURHASHEMI F, ANDRIEU S, DE GLISEZINSKI I, OUSSET PJ, et coll. Weight loss in Alzheimer's disease. *Am J Clin Nutr* 2000, **71** : 613 S-618 S

GILLETTE-GUYONNET S, CORTES F, CANTET C, VELLAS B. Long-term cholinergic treatment is not associated with greater risk of weight loss during Alzheimer's disease: data from the French REAL.FR cohort. *J Nutr Health Aging* 2005, **9** : 69-73

GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, CORTES F, NOURHASHEMI F, CANTET C, et coll. Outcome of Alzheimer's disease: potential impact of cholinesterase inhibitors. *J of Gerontology Medical Sciences* 2006, **61** : 516-520

GILMORE GC, WENCK HE, NAYLOR LA, KOSA E. Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994, **49** : 52-57

GIRLING DM, BERRIOS GE. Extrapyramidal signs, primitive reflexes and frontal lobe function in senile dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1990, **157** : 888-893

GOLDMAN WP, BATY JD, BUCKLES VD, SAHRMANN S, MORRIS JC. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* 1999, **53** : 956-962

GOLDSTEIN FC, STRASSER DC, WOODARD JL, ROBERTS VJ. Functional outcome of cognitively impaired hip fracture patients on a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 1997, **45** : 35-42

248 GREEN CR, MOHS RC, SCHMEIDLER J, ARYAN M, DAVIS KL. Functional decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 654-661

- GRUNDMAN M, COREY-BLOOM J, JERNIGAN T, ARCHIBALD S, THAL LJ. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology* 1996, **46** : 1585-1591
- GUERIN O, ANDRIEU S, SCHNEIDER SM, MILANO M, BOULAHSSASS R, et coll. Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *Am J Clin Nutr* 2005, **82** : 435-441
- GUIGOZ Y, VELLAS B, GARRY PJ. Mini Nutritional Assessment : a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology* 1994, **2** : 15-59
- GUO Z, WILLS P, VIITANEN M, FASTBOM J, WINBLADT B. Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 887-892
- GUYONNET S, NOURHASHEMI F, ANDRIEU S, OUSSET PJ, GRAY LK, FITTEN LJ, VELLAS B. A prospective study of changes in nutritional status in Alzheimer's patients. *Arch Gerontol Geriatr* 1998, **26** : 255-262
- HAAN MN, JAGUST WJ, GALASKO D, KAYE J. Effect of extrapyramidal signs and Lewy bodies on survival in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002, **59** : 588-593
- HAUER K, BECKER C, LINDEMANN U, BEYER N. Effectiveness of physical training on motor performance and fall prevention in cognitively impaired older persons: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil* 2006, **85** : 847-857
- HAUSER WA, MORRIS ML, HESTON LL, ANDERSON VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986, **36** : 1226-1230
- HAWKES C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol* 2006, **63** : 133-151
- HERUTI RJ, LUSKY A, BARELL V, OHRY A, ADUNSKY A. Cognitive status at admission: does it affect the rehabilitation outcome of elderly patients with hip fracture? *Arch Phys Med Rehabil* 1999, **80** : 432-436
- HESDORFFER DC, HAUSER WA, ANNEGERS JF, KOKMEN E, ROCCA WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996, **46** : 727-730
- HEYMSFIELD SB, WANG Z, VISSER M, GALLAGHER D, PIERSON RN JR. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996, **64** : 478S-484S
- HICKSON M. Malnutrition and ageing. *Postgrad Med J* 2006, **82** : 2-8
- HORIKAWA E, MATSUI T, ARAI H, SEKI T, IWASAKI K, SASAKI H. Risk of falls in Alzheimer's disease: a prospective study. *Intern Med* 2005, **44** : 717-721
- HUFF FJ, BOLLER F, LUCHELLI F, QUERRIERA R, BEYER J, BELLE S. The neurologic examination in patients with probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987, **44** : 929-932
- IMBIMBO BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001, **15** : 375-390

JANTTI PO, PYYKKO VI, HERVONEN AL. Falls among elderly nursing home residents. *Public Health* 1993, **107** : 89-96

JOHANSSON C, SKOOG I. A population-based study on the association between dementia and hip fractures in 85-year olds. *Aging (Milano)* 1996, **8** : 189-196

KELLER HH, GIBBS AJ, BOUDREAU LD, GOY RE, PATTILLO MS, BROWN HM. Prevention of weight loss in dementia with comprehensive nutritional treatment. *J Am Geriatr Soc* 2004, **52** : 1216-1217

KLUGER A, GIANUTSOS JG, GOLOMB J, FERRIS SH, REISBERG B. Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *Int Psychogeriatr* 1997, **9** : 307-321

KOLLER WC, WILSON RS, GLATT SL, FOX JH. Motor signs are infrequent in dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1984, **16** : 514-516

KURLAN R, RICHARD IH, PAPKA M, MARSHALL F. Movement disorders in Alzheimer's disease: more rigidity of definitions is needed. *Mov Disord* 2000, **15** : 24-29

LANGLOIS JA, HARRIS T, LOOKER AC, MADANS J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 1996, **156** : 989-994

LAUQUE S, ARNAUD-BATTANDIER F, GILLETTE S, PLAZE JM, ANDRIEU S, et coll. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *J Am Geriatr Soc* 2004, **52** : 1702-1707

LOGIE RH, COCCHINI G, DELIA SALA S, BADDELEY AD. Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2004, **18** : 504-513

LOPEZ OL, WISNIESKI SR, BECKER JT, BOLLER F, DEKOSKY ST. Extrapyrarnidal signs in patients with probable Alzheimer disease. *Neurology* 1997, **54** : 969-975

LORD SR, CLARK RD. Simple physiological and clinical tests for the accurate prediction of falling in older people. *Gerontology* 1996, **42** : 199-203

MANCKOUNDIA P, MOUREY F, PFITZENMEYER P, PAPAXANTHIS C. Comparison of motor strategies in sit-to-stand and back-to-sit motions between healthy and Alzheimer's disease elderly subjects. *Neuroscience* 2006, **137** : 385-392

MELTON LJ 3RD, BEARD CM, KOKMEN E, ATKINSON EJ, O'FALLON WM. Fracture risk in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 614-619

MENDEZ MF, MENDEZ MA, MARTIN R, SMYTH KA, WHITEHOUSE PJ. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990, **40** : 439-443

MITCHELL SL, KIELY DK, LIPSITZ LA. The risk factors and impact on survival of feeding tube placement in nursing home residents with severe cognitive impairment. *Arch Intern Med* 1997, **157** : 327-332

MITCHELL SL, ROCKWOOD K. The association between parkinsonism, Alzheimer's disease, and mortality: a comprehensive approach. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 422-425

- MONTELEONI C, CLARK E. Using rapid-cycle quality improvement methodology to reduce feeding tubes in patients with advanced dementia: before and after study. *BMJ* 2004, **329** : 491-494
- MORRIS JC, RUBIN EH, MORRIS EJ, MANDEL SA. Senile dementia of the Alzheimer's type: an important risk factor for serious falls. *J Gerontol* 1987, **42** : 412-417
- MYERS AH, BAKER SP, VAN NATTA ML, ABBEY H, ROBINSON EG. Risk factors associated with falls and injuries among elderly institutionalized persons. *Am J Epidemiol* 1991, **133** : 1179-1190
- NAKAMURA T, MEGURO K, SASAKI H. Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the Alzheimer type. *Gerontology* 1996, **42** : 108-113
- NAKAMURA T, MEGURO K, YAMAZAKI H, OKUZUMI H, TANAKA A, et coll. Postural and gait disturbance correlated with decreased frontal cerebral blood flow in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** : 132-139
- NEVITT MC, CUMMINGS SR, HUDES ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol* 1991, **46** : M164-M170
- NOURHASHEMI F, DESCHAMPS V, LARRIEU S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, BARBERGER-GATEAU P. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology* 2003, **60** : 117-119
- O'KEEFE ST, KAZEEM H, PHILPOTT RM, PLAYFER JR, GOSNEY M, LYE M. Gait disturbance in Alzheimer's disease: a clinical study. *Age Ageing* 1996, **25** : 313-316
- OLESKE DM, WILSON RS, BERNARD BA, EVANS DA, TERMAN EW. Epidemiology of injury in people with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 741-746
- PETTERSSON AF, ENGARDT M, WAHLUND LO. Activity level and balance in subjects with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, **13** : 213-216
- PETTERSSON AF, OLSSON E, WAHLUND LO. Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, **19** : 299-304
- POEHLMAN ET, TOTH MJ, GORAN MI, CARPENTER WH, NEWHOUSE P, ROSEN CJ. Daily energy expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients : a doubly labeled water study. *Neurology* 1997, **48** : 997-1002
- POMEROY VM, WARREN CM, HONEYCOMBE C, BRIGGS RS, WILKINSON DG, et coll. Mobility and dementia: is physiotherapy treatment during respite care effective? *Int J Geriatr Psychiatry* 1999, **14** : 389-397
- POMEROY VM. The effect of physiotherapy input on mobility skills of elderly people with severe dementing illness. *Clin Rehabil* 1993, **7** : 163-170
- QUESADA-GOMEZ JM, ALONSO J, BOUILLON R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporos Int* 1996, **6** : 42-47
- RAZAY G, GORDON KW. Hyperinsulinaemia and Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1994, **23** : 396-399
- RENVALL MJ, SPINDLER AA, RAMSDELL JW, PASKVAN M. Nutritional status of free-living Alzheimer's patients. *Am J Med Sci* 1989, **298** : 20-27

RISSE SC, LAMPE TH, BIRD TD, NOCHLIN D, SUMI SM, et coll. Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990, **4** : 217-225

RIVIÈRE S, GILLETTE-GUYONNET S, VOISIN T, REYNISH E, ANDRIEU S, et coll. A nutritional education program could prevent weight loss and slow cognitive decline in Alzheimer's Disease. *J Nutr Health Aging* 2001, **5** : 295-299

ROLLAND Y, RIVAL L, PILLARD F, LAFONT C, RIVERE D, ALBAREDE J, VELLAS B. Feasibility of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2000, **4** : 109-113

ROLLAND Y, PILLARD F, LAUWERS-CANCES V, BUSQUERE F, VELLAS B, LAFONT C. Rehabilitation outcome of elderly patients with hip fracture and cognitive impairment. *Disabil Rehabil* 2004, **26** : 425-431

SANDMAN PO, ADOLFFSON R, NYGREN C, HALLMANS G, WINBLAD B. Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *J Am Geriatr Soc* 1987, **35** : 31-38

SATO Y, KANOKO T, SATOH K, IWAMOTO J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005a, **165** : 1737-1742

SATO Y, IWAMOTO J, KANOKO T, SATOH K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005b, **20** : 1327-1333

SCARMEAS N, HADJIGEORGIOU GM, PAPANIMITRIOU A, DUBOIS B, SARAZIN M, et coll. Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 975-982

SCARMEAS N, ALBERT M, BRANDT J, BLACKER D, HADJIGEORGIOU G, et coll. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **64** : 1696-1703

SCHWARTZ AV, KELSEY JL, SIDNEY S, GRISSO JA. Characteristics of falls and risk of hip fracture in elderly men. *Osteoporos Int* 1998, **8** : 240-246

SETH RV. Review: weight loss in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994, **9** : 605-610

SHAW FE, BOND J, RICHARDSON DA, DAWSON P, STEEN IN, et coll. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *BMJ* 2003, **326** : 73

SHERIDAN PL, SOLOMONT J, KOWALL N, HAUSDORFF JM. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 1633-1637

SHORR RI, GUILLEN MK, ROSENBLATT LC, WALKER K, CAUDLE CE, KRITCHEVSKY SB. Restraint use, restraint orders, and the risk of falls in hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 526-529

SINGH S, MULLEY GP, LOSOWSKY MS. Why are Alzheimer patients thin ? *Age Ageing* 1988, **17** : 21-28

STERN Y, ALBERT M, BRANDT J, JACOBS DM, TANG MX, et coll. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing

ing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology* 1994, **44** : 2300-2307

TAPPEN RM, ROACH KE, APPLGATE EB, STOWELL P. Effect of a combined walking and conversation intervention on functional mobility of nursing home residents with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000, **14** : 196-201

TERI L, MCCURRY SM, BUCHNER DM, LOGSDON RG, LACROIX AZ, et coll. Exercise and activity level in Alzheimer's disease: a potential treatment focus. *J Rehabil Res Dev* 1998, **35** : 411-419

TERI L, GIBBONS LE, MCCURRY SM, LOGSDON RG, BUCHNER DM, et coll. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, **290** : 2015-2022

THAPA PB, GIDEON P, FOUGHT RL, RAY WA. Psychotropic drugs and risk of recurrent falls in ambulatory nursing home residents. *Am J Epidemiol* 1995, **142** : 202-211

THOMAS RJ. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch Intern Med* 1997, **157** : 605-617

THOMAS BM, STARR JM, WHALLEY LJ. Death certification in treated cases of presenile Alzheimer's disease and vascular dementia in Scotland. *Age Ageing* 1997, **26** : 401-406

TINETTI ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986, **34** : 119-126

TINETTI ME, SPEECHLEY M, GINTER SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988, **319** : 1701-1707

TINETTI ME, LIU WL, GINTER SF. Mechanical restraint use and fall-related injuries among residents of skilled nursing facilities. *Ann Intern Med* 1992, **116** : 369-374

TINETTI ME, DOUCETTE J, CLAUS E, MAROTTOLI R. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 1214-1221

TOULOTTE C, FABRE C, DANGREMONT B, LENSEL G, THEVENON A. Effects of physical training on the physical capacity of frail, demented patients with a history of falling: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2003, **32** : 67-73

VALENTI G. Neuropeptide changes in dementia : pathogenetic implications and diagnostic value. *Gerontology* 1996, **42** : 241-256

VAN DIJK PT, MEULENBERG OG, VAN DE SANDE HJ, HABBEMA JD. Falls in dementia patients. *Gerontologist* 1993, **33** : 200-204

VANHANEN M, KIVIPELTO M, KOIVISTO K, KUUSISTO J, MYKKANEN L, et coll. ApoE4 is associated with weight loss in women with Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, **56** : 655-659

VELLAS BJ, WAYNE SJ, ROMERO L, BAUMGARTNER RN, RUBENSTEIN LZ, GARRY PJ. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1997, **45** : 735-738

VELLAS B, GUIGOZ Y, GARRY P, NOURHASHEMI F, BENNAOUM D, et coll. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state in elderly patients. *Nutrition* 1999, **15** : 116-122

VELLAS B, LAUQUE S, GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, CORTES F, et coll. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J Nutr Health Aging* 2005a, **9** : 75-80

VELLAS B, GAUTHIER S, ALLAIN H, ANDRIEU S, AQUINO JP, et coll. Consensus statement on severe dementia. *Rev Neurol* 2005b, **161** : 868-877

VERGHESE J, LIPTON RB, HALL CB, KUSLANSKY G, KATZ MJ, BUSCHKE H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 2002, **28** : 1761-1768

VISSER H. Gait and balance in senile dementia of Alzheimer's type. *Age Ageing* 1983, **12** : 296-301

VOLICER L, SMITH S, VOLICER BJ. Effect of seizures on progression of dementia with the Alzheimer type. *Dementia* 1995, **6** : 258-263

WALLACE JI, SCHWARTZ RS, LACROIX AZ, UHLMANN RF, PEARLMAN RA. Involuntary weight loss in older outpatients : incidence and clinical insignificance. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 329-337

WEBSTER KE, MERORY JR, WITTER JE. Gait variability in community dwelling adults with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : 37-40

WELLER I, SCHATZKER J. Hip fractures and Alzheimer's disease in elderly institutionalized Canadians. *Ann Epidemiol* 2004, **14** : 319-324

WHITE H, PIEPER C, SCHMADER K, FILLENBAUM G. Weight change in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996, **44** : 1232-1234

WHITE H, PIEPER C, SCHMADER K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality : a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 1998, **46** : 1223-1227

WILSON RS, BENNETT DA, GILLEY DW, BECKETT LA, SCHNEIDER JA, EVANS DA. Progression of parkinsonian signs in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000, **54** : 1284-1289

WOUTERS-WESSELING W, WOUTERS AE, KLEIJER CN, BINDELS JG, DE GROOT CP, VAN STAVEREN WA. Study of the effect of a liquid nutrition supplement on the nutritional status of psycho-geriatric nursing home patients. *Eur J Clin Nutr* 2002, **56** : 245-251

WOUTERS-WESSELING W, SLUMP E, KLEIJER CN, DE GROOT LC, VAN STAVEREN WA. Early nutritional supplementation immediately after diagnosis of infectious disease improves body weight in psychogeriatric nursing home residents. *Aging Clin Exp Res* 2006, **18** : 70-74

YOUNG KW, GREENWOOD CE, VAN REEKUM R, BINNS MA. Providing nutrition supplements to institutionalized seniors with probable Alzheimer's disease is least beneficial to those with low body weight status. *J Am Geriatr Soc* 2004, **52** : 1305-1312

11

Évolution clinique

L'évolution de la maladie d'Alzheimer est relativement stéréotypée et suit la progression neuropathologique (notamment l'extension de la dégénérescence neurofibrillaire). L'évaluation de la progression de la maladie peut se faire sur différents paramètres : déclin des fonctions cognitives, évaluation de la dépendance ou encore par rapport aux changements de lieux de vie. Mais ces éléments dépendent également d'autres facteurs comme les pathologies associées, le statut familial et la qualité de la prise en charge à domicile, elle-même fonction du niveau de ressources et des aides offertes, qui varient selon les régions. Plus récemment, il a été proposé de suivre la progression de la maladie sur l'imagerie cérébrale, notamment l'aggravation de l'atrophie. Il est à noter qu'il existe des formes d'évolution rapide de la maladie, de très mauvais pronostic, qui probablement justifieraient une attention particulière.

Déclin cognitif

La maladie d'Alzheimer est une maladie évolutive avec des différences individuelles marquées de la pente de déclin (Wilson et coll., 2000b ; Behl et coll., 2005).

Mesures de la progression du déclin cognitif

Le déclin cognitif ne serait pas linéaire dans le temps (Mortimer et coll., 1992 ; Neumann et coll., 2001) ni homogène (Morris et coll., 1993 ; Aisen et coll., 2000 ; Mulnard et coll., 2000). Il est plus lent aux stades légers et sévères de la maladie et plus rapide aux stades intermédiaires (Morris et coll., 1993 ; Brooks et coll., 1993 ; Stern et coll., 1994a ; Teri et coll., 1995 ; Storandt et coll., 2002). La vitesse de déclin initial prédit le déclin ultérieur, rapide ou lent (Doody et coll., 2001 ; Capitani et coll., 2004). La variabilité de la vitesse de déclin n'est toutefois pas bien expliquée (Galasko et coll., 1991). Il pourrait s'agir du manque de sensibilité du MMSE (*Mini Mental State Examination*) aux amplitudes de déclin cognitif

aux stades légers et sévères de la maladie conduisant à mettre dans un même groupe des patients présentant en fait des déclin cognitifs différents dès l'entrée dans les études (Atchison et coll., 2004). Une étude prospective portant sur 289 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 230 personnes âgées non démentes n'a pas réussi à prédire, au plan individuel, les patients qui auront un déclin cognitif lent ou rapide (Storandt et coll., 2002). L'alcoolisme et d'autres problèmes de santé, notamment neurologiques, sont des facteurs aggravants, avec des déclin 1,4 à 5 fois plus rapides chez les patients concernés (Teri et coll., 1990). La pente de progression est un facteur de pronostic (Kraemer et coll., 1994). Le fait d'être stable pendant au moins 2 ans (« plateau ») est un facteur de bon pronostic sur un suivi de 7 ans (Piccini et coll., 1995). La sévérité du déclin cognitif initial (au moment de la première visite) est, de façon logique, un facteur de mauvais pronostic souvent retrouvé (Drachman et coll., 1990 ; Marra et coll., 2000). Il ne semble pas y avoir de lien entre les antécédents familiaux de démence et la progression de la maladie (Cortes, 2006). Le déclin cognitif est variable d'un individu à l'autre. On considère comme « déclineur » rapide un patient qui perd 3 points par an ou plus au score de MMSE (O'Hara et coll., 2002) et un « déclineur » lent un patient dont le score au MMSE diminue de moins de 2 points par an (Lopez et coll., 2005).

Selon les études, le score au MMSE décroît annuellement de 1,8 à 6,7 points (Katzman et coll., 1988 ; Thal et coll., 1988 ; Burns et coll., 1991 ; Morris et coll., 1993 et 2004 ; Holmes et coll., 2005) ; 3,4 points/an en moyenne selon le *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) américain (Clark et coll., 1999) ; 2,4 points/an chez les patients de plus de 75 ans à un stade léger à modéré (Agüero-Torres et coll., 1998a) ; 2,3 points/an chez les patients de plus de 85 ans (Aevarsson et Skoog, 2000), aux alentours de 2,5 points/an à un stade modéré (Salmon et coll., 1990 ; Teri et coll., 1990). Il décroît de 3,3 points/an dans une méta-analyse de 43 études regroupant 3 492 patients (IC 95 % [2,9-3,7]) (Han et coll., 2000). Un élément susceptible de jouer dans l'amplitude de l'effet est le score au MMSE à l'entrée dans l'étude et le nombre d'évaluations (Han et coll., 2000). Dans 2 cohortes anglaises (Londres et Oxford) de patients suivis tous les ans jusqu'à 3 ans, jamais traités par inhibiteur d'acétylcholinestérase (IACHÉ), la médiane de déclin annuel du MMSE était de 2,3 points avec une étendue (différence entre les valeurs observées les plus élevées et les plus faibles) de 22 points. Cette médiane n'était pas statistiquement différente dans le groupe le plus âgé et le plus sévère initialement (n=151, médiane d'âge 82 ans, étendue 30 ans, MMSE=11, étendue 28) et le groupe le plus jeune et le moins sévère (n=188, médiane d'âge 75 ans, étendue 38 ans, MMSE=22, étendue 23) : -2 (étendue 22) *versus* -2,3 (étendue 21), p=0,09 (Holmes et coll., 2005).

Il a été suggéré de modéliser la progression de la maladie d'Alzheimer par une fonction cubique ou logarithmique de la progression du score au MMSE

(Mendondo et coll., 2000). Le MMSE a une valeur limitée pour mesurer l'évolution de la maladie à l'échelon individuel pour des périodes inférieures à 3 ans à cause d'erreurs de mesure assez importantes et de grandes variations dans le déclin annuel des scores (Clark et coll., 1999).

L'échelle DRS (*Dementia Rating Scale*) de Mattis (Mattis, 1976) en 144 points présente des performances métriques supérieures au MMSE pour évaluer la progression des troubles cognitifs (Gould et coll., 2001), mais elle n'est pas utilisée dans les études épidémiologiques ni dans les essais thérapeutiques du fait de la longueur du temps de passation.

L'ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale*) augmente de 6,3 à 11,4 points par an (Helmes et coll., 1995 ; Suh et coll., 2004). La progression évaluée par l'ADAS-Cog ne semble pas non plus linéaire. Dans les essais cliniques, l'évolution sous placebo va de 3,44 (ET : 4,7) à 6,3 (ET : 6,4) points par an (Aisen et coll., 2000 ; Mulnard et coll., 2000 ; Feldman et coll., 2005) ; elle est plus rapide chez les patients au stade modéré (MMSE<18) qu'au stade léger (MMSE>18) (Feldman et coll., 2005).

La CDR (*Clinical Dementia Rating*) augmente sous placebo de 0,2 (ET : 0,4) par an (Mulnard et coll., 2000), la « *sum of boxes* » de 2,2 (ET : 1,8) par an (Aisen et coll., 2000).

Facteurs influençant la vitesse du déclin cognitif

Un certain nombre de patients ont initialement des troubles mnésiques isolés. Cette phase de plateau initiale de durée variable, décrite déjà depuis plusieurs années (Haxby et coll., 1992), pourrait correspondre au « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI). Les premiers symptômes concernent la mémoire épisodique et les fonctions exécutives élaborées, puis la mémoire sémantique, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions visuo-spatiales (Almkvist et Bäckman, 1993). Le langage est touché de façon variable : la compréhension élaborée et l'écriture (dysorthographe) avant les troubles de la dénomination (Faber-Langendoen et coll., 1988).

La forme avec troubles mnésiques prédominants (forme temporelle), avec peu ou pas de troubles des fonctions exécutives, serait de meilleur pronostic (Butters et coll., 1996).

Des facteurs de mauvais pronostic pour l'évolution de la maladie ont été identifiés : sexe masculin (Burns et coll., 1991 ; Beard et coll., 1994 ; Neumann et coll., 2001), apraxie (Smith et coll., 2001), signes « pariétaux » (Burns et coll., 1991), troubles du langage (Huff et coll., 1990 ; Bracco et coll., 1994 ; Moritz et coll., 1997), non confirmés par d'autres études (Hui et coll., 2003), signes d'atteinte frontale (Mann et coll., 1992), petite boîte crânienne (Graves et coll., 1996), symptômes psychotiques et symptômes parkinsoniens (Stern et coll., 1994b).

Hallucinations et symptômes parkinsoniens sont deux signes majeurs de démence à corps de Lewy, et l'on peut se demander si l'utilisation des neuroleptiques, qui compromet le pronostic vital de ces patients, n'est pas à l'origine du constat de moins bon pronostic chez les patients présentant ces symptômes (Chui et coll., 1994). Dans une étude longitudinale de patients au stade léger à modéré de maladie d'Alzheimer n'ayant jamais reçu de neuroleptiques, la présence de signes parkinsoniens était liée à une institutionnalisation plus précoce, et, selon les études, soit à un déclin cognitif et un décès plus rapide (Scarmeas et coll., 2005a), soit à aucune de ces variables (Lopez et coll., 1997). Une autre étude a montré que le score *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) était associé au déclin cognitif et fonctionnel. De même, en contrôlant les symptômes parkinsoniens et la prise d'antipsychotiques, Wilson et coll. (2000a) ont trouvé que les hallucinations sont associées à une évolution plus rapide de la maladie d'Alzheimer, notamment les hallucinations visuelles (Wilson et coll., 2006). Une autre étude a trouvé qu'elles étaient associées non seulement au déclin cognitif (RR=1,62 ; IC 95 % [1,06-2,47]) mais aussi au déclin fonctionnel (RR=2,25 ; IC 95 % [1,54-2,27]), à l'entrée en institution (RR=1,60 ; IC 95 % [1,13-2,28]) et au décès (RR=1,49 ; IC 95 % [1,03-2,14]) (Scarmeas et coll., 2005b). En ce qui concerne l'agitation et les troubles du comportement que l'on trouve parfois liés à un mauvais pronostic, ils sont le plus souvent dus à une douleur ou à un inconfort provoqués par une affection somatique surajoutée, dont le diagnostic est difficile et qui peut parfois engager le pronostic vital. Il faut noter que les patients atteints de maladie d'Alzheimer perçoivent différemment la douleur (Scherder et coll., 2001).

Le déclin plus rapide et la plus forte mortalité chez les hommes pourraient s'expliquer par la co-existence de plus nombreuses pathologies et prescriptions thérapeutiques (Gambassi et coll., 1999a), notamment la prise d'anticholinergiques (Lu et Tune, 2003), et la pathologie vasculaire associée (Bowler et coll., 1998). Les facteurs de risque vasculaire n'ont cependant pas d'influence sur la progression de la maladie d'Alzheimer à 18 mois chez 224 patients sans maladie cérébrovasculaire (Regan et coll., 2006), ou sur le passage du stade léger au stade modéré à 3 ans sur une cohorte de 247 patients ayant des antécédents vasculaires (Bhargava et coll., 2006). Toutefois, l'hypertension artérielle chez les patients de moins de 65 ans (Bellew et coll., 2004), et la baisse de fonctionnalité des microvaisseaux cérébraux mesurée par Doppler transcrânien (Silvestri et coll., 2006) pourraient influencer le déclin cognitif.

L'influence du niveau d'éducation est discuté, avec des résultats contradictoires selon les études : évolution plus rapide chez les patients ayant un niveau culturel élevé, la « réserve » cérébrale différant les premiers symptômes à lésions histologiques équivalentes (Scarmeas et coll., 2006), résultat inverse avec déclin cognitif plus rapide dans les groupes illettrés et peu éduqués (Agüero-Torres et coll., 1998a ; Fritsch et coll., 2001 ; Sachs-Ericsson

et Blazer, 2005), ou encore absence d'effet (Bowler et coll., 1998). L'absence d'effet global du niveau d'éducation pourrait en fait masquer des différences selon les fonctions cognitives, une étude ayant montré que les tests de pensée abstraite déclinaient plus vite chez les patients ayant un niveau d'étude élevé alors que les fonctions mnésiques et attentionnelles déclinaient plus rapidement chez les patients avec un faible niveau d'étude (Le Carret et coll., 2005).

Le fait d'être porteur d'au moins un allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, s'il est associé à un plus grand risque d'être atteint de la maladie d'Alzheimer ou de progression du stade de MCI au stade démentiel (Tschanz et coll., 2006), est moins clairement associé à un déclin plus rapide (Martins et coll., 2005). Il pourrait ne pas influencer la progression de la maladie une fois celle-ci installée (Hoyt et coll., 2005 ; Kleiman et coll., 2006) ou peut-être l'influencer selon que l'on utilise des modèles statistiques mixtes linéaires ou non linéaires (Camicioli et Kryscio, 2005 ; Martins et coll., 2005). Une étude a montré que les porteurs de l'allèle K de la butyrylcholinestérase avaient un déclin cognitif plus lent lorsque leur MMSE était inférieur à 8 (Holmes et coll., 2005).

Progression de l'atrophie cérébrale

L'atrophie cérébrale mesurée par des IRM répétées à intervalles réguliers est un marqueur de progression de la maladie d'Alzheimer et pourrait être un critère d'évaluation thérapeutique. Réduire la variabilité intra-individuelle des mesures en répétant les examens permettrait de réduire la durée des essais et le nombre de patients. La progression de l'atrophie cérébrale globale est de 2,23 % par an (IC 95 % [1,90-2,56]) chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant un MMSE moyen de $19,2 \pm 4$ après $4,6 \pm 2,3$ années d'évolution depuis le début des symptômes, comparativement à 0,49 % (IC 95 % [0,37-0,61]) chez les sujets témoins (Schott, 2006). Les mesures volumiques cérébrales en IRM pourraient être utilisées pour estimer la vitesse de progression du déclin cognitif (Adak et coll., 2004). La présence et la progression de lésions de la substance blanche périvericulaire sont associées à un risque de progression de l'atrophie temporale interne chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (de Leeuw et coll., 2006).

Perte d'autonomie et évolution vers la dépendance

L'évolution de la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une perte d'autonomie et de l'apparition d'incapacités diverses. L'autonomie se réfère au libre arbitre de la personne alors que la dépendance est définie par le besoin d'aide.

Autrement dit, l'autonomie peut se définir par la capacité de la personne à se gouverner elle-même. Elle présuppose la capacité de jugement, c'est-à-dire la capacité de prévoir et de choisir, et la liberté de pouvoir agir, accepter ou refuser en fonction de son jugement. La dépendance, quant à elle, correspond à l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie quotidienne (OMS, 1980). La majorité des travaux sur l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer concerne l'évolution de l'atteinte cognitive et ses conséquences, en particulier en terme de dépendance. L'évolution des capacités de jugement demeure mal connue (Marson et coll., 1997 ; Earnst et coll., 2000 ; Karlawish et coll., 2005 ; Huthwaite et coll., 2006 ; Stewart et coll., 2006 ; Moye et Marson, 2007).

L'évaluation des incapacités fait appel à des échelles qui mesurent les capacités à réaliser les différentes activités de la vie quotidienne (tableau 11.I).

Tableau 11.I : Principales échelles utilisées pour le suivi de la dépendance dans la maladie d'Alzheimer

Échelles d'évaluation de la dépendance	Référence
<i>Instrumental Activities of Daily Living (IADL)</i>	Lawton et Brody, 1969
<i>Activities of Daily Living (ADL)</i>	Katz et coll., 1963
<i>Disability Assessment for Dementia (DAD)</i>	Gélinas et coll., 1999
Grille AGGIR	Site Internet*
<i>Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging</i>	Auer et Reisberg, 1997
<i>Progressive Disease Scale</i>	DeJong et coll., 1989
<i>Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)</i>	Galasko et coll., 1997
<i>Physical Self-Maintenance Scale</i>	Lawton et Brody, 1969
<i>Functional Rating Scale</i>	Crockett et coll., 1989

* <http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F1229.xhtml>

Parmi elles, les échelles des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (Lawton et Brody, 1969) et des activités de base de la vie quotidienne (ADL) (Katz et coll., 1963) sont les plus utilisées en pratique courante. L'IADL évalue 8 items : utilisation du téléphone, utilisation des moyens de transports, gestion des finances, prise des médicaments, accomplissement des courses, accomplissement de la cuisine, entretien de la maison et accomplissement de la lessive. L'ADL, quant à elle, évalue les capacités de base de la personne pour les activités quotidiennes et comprend 6 items évaluant l'hygiène corporelle, l'habillement, la toilette, la locomotion, la continence et la prise des repas. Ces deux outils sont largement utilisés

dans la pratique clinique. Il faut toutefois souligner l'hétérogénéité des outils utilisés dans les essais cliniques ou les suivis prospectifs : l'ADL et l'IADL mais aussi la *Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging* (échelle hiérarchique cotant 16 stades de détérioration) (Auer et Reisberg, 1997), la *Progressive Disease Scale* dans laquelle l'évaluation est réalisée à partir d'une échelle analogique visuelle remplie par l'aidant (DeJong et coll., 1989), la *Disability Assessment for Dementia* dans laquelle l'évaluation de chaque fonction est subdivisée en trois parties : initiation, programmation et réalisation (Gelinat et coll., 1999) ou encore l'*Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living* (ADCS-ADL) associant l'évaluation des activités complexes et de base de la vie quotidienne (Galasko et coll., 1997).

De nombreux travaux montrent que la réduction des activités quotidiennes dans la maladie d'Alzheimer est présente dès les stades débutants et touche précocement deux secteurs : la vie sociale et les loisirs. La réduction des activités sociales est un des premiers signes qui attire l'attention de l'entourage au même titre que les difficultés mnésiques (Stern et coll., 1994c ; Thomas et coll., 2002 ; Gély-Nargeot et coll., 2003 ; Blasi et coll., 2005) ; elle est fortement liée à l'apathie, à la baisse de la motivation et aux difficultés de planification (Derouesne et coll., 2002). L'étude Paquid confirme qu'à la phase pré-clinique, il existe déjà un retentissement perceptible sur les capacités fonctionnelles, caractérisé par une altération de certains items des IADL, trois à cinq ans avant le diagnostic de la maladie. Les activités atteintes très précocement concernent l'utilisation du téléphone ou des moyens de transport, la responsabilité pour la prise des médicaments et la gestion du budget. Le risque de démence incidente trois ans plus tard croît avec le nombre d'items de l'IADL atteints ; il est multiplié par 9,5, après ajustement sur l'âge, chez les sujets présentant 4 incapacités (Barberger-Gateau et coll., 1999). Pour les auteurs, ces résultats sont à rapprocher des altérations mises en évidence par les tests neuropsychologiques observées à un stade pré-clinique de la démence, qui portent essentiellement sur les activités les plus contrôlées. Un travail récent de la même équipe a permis d'analyser les données à 8 et 10 ans de 1 517 sujets participant à l'étude Paquid. À l'inclusion, 285 personnes avaient les critères du MCI et parmi elles 15,2 % ont développé une démence à 2 ans. L'évaluation de l'IADL révèle une altération chez 34,2 % des sujets MCI (contre 5,4 % des sujets témoins). Parmi les personnes diagnostiquées comme MCI, celles présentant une altération à l'IADL sont significativement plus à risque d'évoluer vers une démence dans les 2 ans (30,7 % *versus* 7,8 %) (Peres et coll., 2006).

Artero et coll. (2001) rapportent les résultats d'un suivi longitudinal d'une cohorte de 833 sujets âgés de plus de 65 ans de la région de Montpellier. Ces personnes ont subi un examen neuropsychologique explorant les différents aspects de la cognition. Les tests ont permis d'identifier 308 personnes présentant une altération cognitive sans démence (MCI). Ce groupe, ainsi qu'un

groupe témoin de 289 sujets sans aucune altération cognitive, ont été suivis sur une période de 2 ans. Parmi les 308 personnes présentant les critères de MCI, 19 ont évolué vers une démence alors que les autres sont restés stables. Les auteurs notent un taux relativement élevé de dépendance pour certaines des activités de la vie quotidienne comme utiliser les toilettes (16,1 %), prendre un bain (7,9 %) ou encore utiliser le téléphone (7,5 %) dans le groupe présentant une altération cognitive initiale par rapport au groupe témoin présentant des performances normales (respectivement : 3,3 %, 0 %, 0 %). La prévalence de ces incapacités est encore plus élevée dans le groupe des personnes évoluant vers une authentique maladie démentielle durant le suivi : incapacités ou difficultés pour prendre un bain (26,3 %), utiliser le téléphone (31,6 %) (Artero et coll., 2001). Par conséquent, il semble que même au stade de MCI, certaines personnes peuvent déjà présenter des incapacités à réaliser certaines tâches de la vie quotidienne (Artero et coll., 2001 ; Tabert et coll., 2002 ; Nygard, 2003 ; Peres et coll., 2006).

La réduction des activités quotidiennes est un élément essentiel au diagnostic de « démence » selon la définition de l'Association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association*, 1994). Pour de nombreux sujets âgés, la survenue de la dépendance dans les activités de la vie quotidienne est le début de la grande spirale de la fragilité à l'origine d'un plus grand besoin des aides formelles et informelles et d'une grande fréquence des hospitalisations et des placements en maison de retraite (Kemper, 1992 ; Gambassi et coll., 1999a). La pathologie démentielle est une des premières causes de dépendance des sujets âgés (Agüero-Torres et coll., 1998b) et la grande majorité des études souligne l'impact négatif de la dépendance sur la qualité de vie des patients atteints de pathologie démentielle (Andersen et coll., 2004). Freels et coll. (1992) ont analysé les données de 240 patients atteints de maladie d'Alzheimer, âgés en moyenne de 74,5 ans. Le score moyen au MMSE était de 15,5. Cinquante-huit pour cent de la population présentaient une dépendance pour au moins une des activités de base de la vie quotidienne avec le plus fréquemment des difficultés pour s'habiller (37,1 %) et pour la toilette (33,3 %). L'analyse multivariée, après prise en compte des différents symptômes psychiatriques et des conditions co-morbides, a mis en évidence une association significative entre la dépendance et le déficit des fonctions cognitives (Freels et coll., 1992). Les enquêtes longitudinales confirment cette notion (Moritz et Berkman, 1995 ; Gill et coll., 1997 ; Tabbarah et coll., 2002 ; Rascovsky et coll., 2005). Ainsi, Gill et coll. (1996) ont suivi pendant 3 ans une cohorte de 775 sujets de plus de 72 ans vivant à domicile et initialement autonomes pour les activités de la vie quotidienne. Parmi ces personnes, 221 (soit 28,5 %) ont développé une dépendance durant l'étude. Les résultats de ce travail montrent que l'altération des fonctions cognitives est un facteur de risque indépendant de l'apparition d'incapacités pour les activités de base de la vie quotidienne.

262 Toutefois, il existe une très grande variabilité dans l'aggravation de la dépendance au cours du temps chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer

(Galasko et coll., 1991 ; Green et coll., 1993 ; Byrne et coll., 2000 ; Brickman et coll., 2002 ; Holmes et Lovestone, 2003 ; Stavitsky et coll., 2006 ; Wicklund et coll., 2007). En effet, même si l'évolution de l'altération des fonctions cognitives est un facteur déterminant, d'autres paramètres interviennent comme par exemple les pathologies cardiovasculaires, les maladies rhumatologiques ou encore les déficits sensoriels (Galasko et coll., 1991). La comparaison de la vitesse d'aggravation de la dépendance à travers les différentes études est d'autre part difficile car les outils d'évaluation utilisés ne sont pas toujours identiques (Mohs et coll., 2000). Green et coll. rapportent en 1993, bien avant la mise sur le marché des thérapeutiques pharmacologiques spécifiques, une perte de 2,44 ($\pm 3,87$) points par an à l'échelle PSMS (*Physical Self-Maintenance Scale*) qui évalue 6 items (utiliser les toilettes, manger, s'habiller, prendre soin de soi, marcher et se laver). Les 104 patients inclus dans cette étude ont été suivis sur une durée de 31 mois en moyenne (Green et coll., 1993). Feldman et coll. (1995) rapportent quant à eux un déclin de 3,12 points par an (IC 95 % [2,49-3,75]) à l'échelle FRS (*Functional Rating Scale*) chez 173 patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cette échelle évalue 8 domaines (4 cognitifs et 4 non cognitifs), chaque domaine étant évalué de 1 à 5 selon la sévérité (Crockett et coll., 1989). L'analyse des données de 1 289 sujets atteints de maladie d'Alzheimer ayant participé aux essais randomisés avec la galantamine montre qu'une évolution de 4 points à l'échelle d'ADAS-Cog est associée à une aggravation de 35 % (IC 95 % [28-43]) de la dépendance évaluée par la *Disability Assessment for Dementia* (DAD) (Caro et coll., 2002). Feldman et coll. (2001) rapportent un déclin mensuel de 1 point à l'échelle DAD chez 144 sujets du groupe placebo ayant participé à l'étude SAB INT 12. Ces personnes avaient toutes une maladie d'Alzheimer légère à modérée à l'inclusion (MMSE entre 14 et 22) et ont été suivies durant 52 semaines. Le déclin mensuel de 1 point correspond à la perte d'un des items de la DAD tous les 2 mois. Les auteurs soulignent le lien entre la sévérité cognitive de la maladie et une évolution plus rapide vers la dépendance. L'évaluation par l'ADCS-ADL (*Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living*) de 187 sujets atteints de maladie d'Alzheimer suivis pendant 1 an montre une perte de 9,9 points ($\pm 9,6$) (score de 0 à 78) parallèlement à l'altération cognitive (perte de 3,9 points $\pm 4,2$ au MMSE). L'évolution sur une durée de 2 ans de l'ADL au sein de la cohorte REAL.FR, cohorte française de patients atteints de maladie d'Alzheimer (stade léger à modéré) traités en grande majorité par les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, montre un déclin de 1,32 point alors que le score au MMSE baisse de $4,57 \pm 0,23$ durant la même période. Les items les plus affectés concernent l'hygiène corporelle, l'habillement et la toilette. Quant à l'échelle IADL, les scores déclinent de $1,54 \pm 1,76$ points sur les 2 années de suivi. Enfin, l'évaluation semestrielle de l'IADL au sein d'une cohorte de 104 patients suivis avant la mise sur le marché des traitements spécifiques de la démence, révèle une perte de $2,06 \pm 3,27$ points par an sur cette même échelle (Green et coll., 1993).

En résumé, ces différentes données mettent en évidence la complémentarité de l'approche fonctionnelle gérontologique et de l'approche neurologique classique dans le dépistage et le suivi des sujets déments ou à haut risque de démence. Elles soulignent par ailleurs l'importance de l'évaluation des déficits fonctionnels et des handicaps dans l'élaboration du projet de soins. En effet, le retentissement sur la vie quotidienne des différents déficits cognitifs ou fonctionnels doit pouvoir être évalué. La répercussion se discutera en général en terme de « risques », lesquels seront différents selon le stade de la maladie : par exemple, la conduite automobile, l'autonomie financière et la gestion du budget, et l'adéquation du patient à son mode de vie à domicile (figure 11.1).

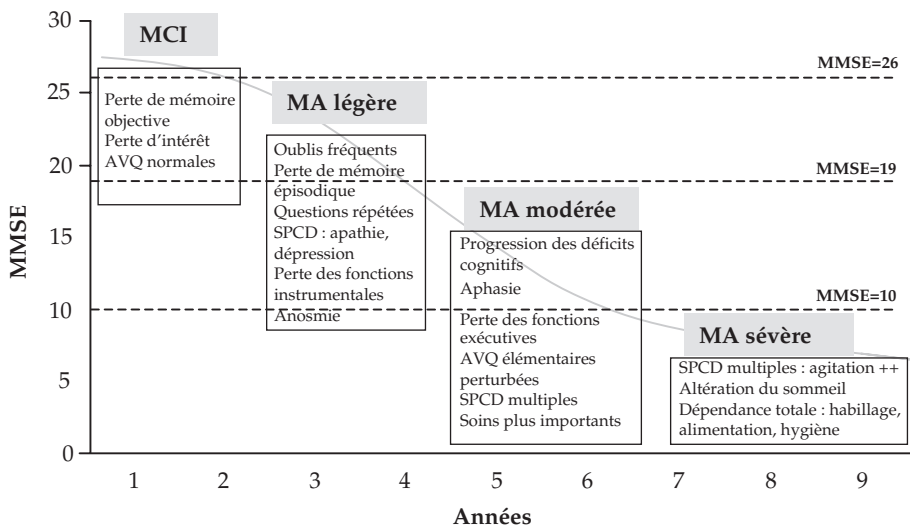


Figure 11.1 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005)

MMSE : Mini Mental State Examination ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Survie

La prise en charge médicale des patients déments est généralement moins bonne que celle des patients non déments. On trouve par exemple moins de maladies cardiovasculaires et de cancers dans les certificats de décès des patients souffrant de maladie d'Alzheimer que dans la population générale, ce qui montre que ces pathologies sont moins souvent diagnostiquées, la sémiologie n'étant pas évocatrice (Beard et coll., 1996). D'ailleurs, dans

une étude finlandaise, 66 % des patients déments ont au moins une maladie non diagnostiquée, comparativement à 48 % chez les sujets du même âge (65 ans et plus) non déments (Lopponen et coll., 2004), notamment une hypercholestérolémie et une hypothyroïdie. Lorsque la démence est sévère, la cause de décès la plus fréquemment signalée est la pneumonie, alors que lorsque la démence est moins sévère, les certificats relèvent plus de maladies cardiaques et accidents vasculaires cérébraux (Kukull et coll., 1994). Dans une étude longitudinale où la cause du décès a été recherchée systématiquement par autopsie chez 91 patients déments, 8/16 embolies pulmonaires et 11/33 bronchopathies n'avaient pas été diagnostiquées (Keene et coll., 2001). À l'inverse, ces diagnostics avaient été portés chez 4 patients sans être confirmés par l'autopsie. Seulement 53 % des autopsies confirmaient la cause exacte du décès.

Quoi qu'il en soit, il est établi que la maladie d'Alzheimer compromet considérablement l'espérance de vie (Aevarsson et coll., 1998 ; Baldereschi et coll., 1999 ; Noale et coll., 2003 ; Tschanz et coll., 2004 ; Fitzpatrick et coll., 2005 ; Ganguli et coll., 2005), quel que soit le stade de la démence (Storandt et coll., 2002). La mortalité des patients déments est doublée chez les patients de plus de 85 ans comparativement aux personnes non démentes (Heeren et coll., 1992). La mortalité est très liée à la pente du déclin cognitif (Heeren et coll., 1992 ; Boersma et coll., 1999 ; Bassuk et coll., 2000 ; Hui et coll., 2003). Dans une étude longitudinale de 4 ans chez 354 patients atteints de maladie d'Alzheimer suivis en centre mémoire, d'âge moyen 75 ans et de MMSE initial à 19, le risque de décès était plus de 8 fois supérieur chez les patients présentant le déclin cognitif le plus rapide par rapport à ceux dont le déclin était le moins important (Hui et coll., 2003). En revanche, le niveau cognitif initial intervenait peu.

Le risque de décès imputable à la démence dans l'étude Paquid est de 1,82 (IC 95 % [1,77-2,68]) sur les analyses réalisées à partir des données issues de 8 ans de suivi de 2 923 personnes âgées (Helmer et coll., 2001). Dans une étude prospective de 15 ans sur une population défavorisée de Pennsylvanie de plus de 65 ans, la maladie d'Alzheimer augmentait la mortalité de 40 % après ajustement (Ganguli et coll., 2005). La démence est le facteur de risque de mortalité le plus important dans tous les groupes d'âges chez les sujets de plus de 65 ans, particulièrement chez les 65-74 ans (Hazard Ratio ajusté=7,3 ; IC 95 % [4,5-11,7]) alors qu'à 85 ans, le risque ajusté n'est plus que de 2,2 (IC 95 % [1,7-2,8]) lorsque la démence est prévalente (Tschanz et coll., 2004).

Il y a peu d'informations sur la survie en cas de démence présénile (survenant avant 65 ans). Dans une étude de cohorte, la survie médiane à partir du diagnostic était d'environ 6 ans (7,5 ans à partir des premiers symptômes pour l'ensemble de la cohorte), que la démence soit de type Alzheimer (les trois-quarts) ou vasculaire, quels que soient l'âge et le genre (Kay et coll., 2000).

Selon les études, la durée de survie est estimée soit à partir du moment où le patient entre dans l'étude soit à partir du début des symptômes (Stern

et coll., 1997 ; Agüero-Torres et coll., 1998a et b). La médiane de survie est variable selon les études : de 5,7 ans (Mölsä et coll., 1986) à 9,3 ans (Walsh et coll., 1990) après le début des symptômes et 5,4 ans (IC 95 % [4,9-5,9]) après ajustement (Tschanz et coll., 2004). À partir d'une banque de cerveaux, la durée de survie après le début des symptômes est estimée en moyenne 8,5 ans (Jost et Grossberg, 1995), avec des extrêmes allant de 2 à 20 ans. Après l'entrée dans un registre comme le *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) américain, la survie est en moyenne de 6 ans (5,7 ans chez l'homme et 7,2 ans chez les femmes) (Heyman et coll., 1996). Dans une cohorte de patients âgés de plus de 65 ans (âge moyen 84 ans), la médiane de survie était de 6,6 ans avant correction, et seulement de 3,3 ans (IC 95 % [2,7-4,0]) après correction du biais de durée d'évolution (Wolfson et coll., 2001). La correction de ce biais permet de tenir compte du fait que des patients peuvent mourir avant que le diagnostic de démence ne soit porté lorsque l'évolution est rapide, et que le pronostic est meilleur chez les patients dont la durée d'évolution est plus longue au moment de l'entrée dans l'étude (Wolfson et coll., 2001). Dans cette cohorte, la durée de survie est comparable dans la maladie d'Alzheimer probable, possible et dans la démence vasculaire. De façon attendue, la survie est plus courte chez les patients les plus âgés.

La médiane de survie varie de 8,3 ans chez les personnes dont le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été posé à l'âge de 65 ans, à 3,4 ans chez les personnes diagnostiquées à 90 ans (Brookmeyer et coll., 2002). La réduction de survie associée à la maladie d'Alzheimer est de 67 % chez les personnes de 65 ans et de 39 % chez les personnes de 90 ans (Brookmeyer et coll., 2002 ; chiffres comparables dans l'étude de Ganguli et coll., 2005).

Dans la majorité des travaux, l'âge et le sexe masculin sont des facteurs prédictifs de mortalité plus élevée chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Gambassi et coll., 1999b ; Jagger et coll., 2000 ; Helmer et coll., 2001 ; Keene et coll., 2001 ; Lapane et coll., 2001 ; Wolfson et coll., 2001 ; Larson et coll., 2004), avec un MMSE < 17 (Larson et coll., 2004 ; Tschanz et coll., 2004 ; Ganguli et coll., 2005).

D'autres facteurs ont été rapportés comme des facteurs de risque indépendants de la mortalité : la dépendance pour les activités de la vie quotidienne (Gambassi et coll., 1999a ; Melzer et coll., 1999 ; Ganguli et coll., 2005), la dénutrition (Boersma et coll., 1999 ; Gambassi et coll., 1999a ; Keene et coll., 2001) et les escarres (Gambassi et coll., 1999a), les comorbidités (Van Dijk et coll., 1996 ; Baldereschi et coll., 1999), notamment l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies, le diabète (Larson et coll., 2004), mais aussi l'aphasie (Boersma et coll., 1999), les fluences verbales basses (Cosentino et coll., 2006), les troubles de la marche et les chutes (Larson et coll., 2004). La présence d'une pathologie cérébro-vasculaire, d'un alcoolisme, d'un syndrome dépressif au moment du diagnostic de maladie d'Alzheimer est statistiquement liée à un décès plus rapide (Lopez et coll., 2000a et b). Si l'on

exclut les patients dont les symptômes parkinsoniens précédaient la démence ou ayant reçu des traitements susceptibles d'en provoquer, les signes parkinsoniens sont associés à une survie plus courte (Mitchell et Rockwood, 2000), peut-être en rapport avec des lésions associées du tronc cérébral. Un tabagisme actif et important est également associé à une survie plus courte (Sabbagh et coll., 2005).

La durée de survie augmente avec le temps : elle est plus longue dans les années 1990 que dans les années 1960 (Beard, 1994), ce qui est probablement dû à de meilleurs soins, même si les patients déments restent moins bien soignés que les autres (Moroney et coll., 1999).

Les causes de décès des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont principalement les pneumopathies, les pathologies cardiovasculaires dont les embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux (Kukull et coll., 1994 ; Beard et coll., 1996 ; Thomas et coll., 1997 ; Ostbye et coll., 1999 ; Keene et coll., 2001 ; Ganguli et coll., 2005). Le risque de décès par accident vasculaire cérébral est multiplié par 3,7 en cas de maladie d'Alzheimer (Groupe d'Étude Paquid, 1997).

Dans une étude reprenant les causes de décès confirmées par autopsie chez 91 patients déments dont 81 % avec une maladie d'Alzheimer, il a été noté que durant la période précédant le décès, 35 % des patients étaient confinés au lit ou au fauteuil, 58 % étaient hypophagiques et 73 % présentaient une incontinence urinaire ou fécale. Trois-quarts de ces patients avaient été institutionnalisés en moyenne 18 mois avant le décès (Keene et coll., 2001). Les troubles de la déglutition et l'altération du statut nutritionnel sont probablement des facteurs favorisant (van der Steen et coll., 2003).

L'hospitalisation pour un épisode médical aigu est liée à un déclin progressif et un taux de mortalité élevé à un an chez les patients âgés. Cependant, l'âge et la démence ne sont pas des facteurs indépendants de mortalité après ajustement sur les facteurs indépendants identifiés par régression logistique (genre masculin, perte d'autonomie, insuffisance cardiaque, cancer, insuffisance rénale et hypoalbuminémie) (Walter et coll., 2001). L'alimentation par sonde gastrique n'est pas associée à une survie plus longue (Meier et coll., 2001).

Entrée en institution

Les patients ayant une maladie d'Alzheimer prévalente ou incidente ont plus de risque de vivre en institution à l'inclusion dans l'étude, ou d'y entrer pendant le suivi, que les patients sans démence (Jagger et coll., 2000). Cette observation est restée stable, aux États-Unis pendant la période 1993-2000 (Banaszak-Holl et coll., 2004). Le risque d'entrée en institution est lié au déclin du score au MMSE (Hauber et coll., 2000), parfois à l'âge, au

niveau d'éducation, au statut marital (Hauber et coll., 2000), mais pas dans l'étude de Knopman et coll. (1999). Il apparaît que le risque d'institutionnalisation est peu lié au genre (Knopman et coll., 1999 ; Hauber et coll., 2000). Une étude prospective réalisée à Toulouse sur 585 patients a montré que le score de Zarit (témoignant du fardeau de l'aidant) et le mode de vie (à domicile avec un membre de la famille autre qu'un époux, ou seul) étaient les deux facteurs indépendants d'entrée en institution à 1 an (Soto et coll., 2006). Le MMSE < 16 n'était pas un facteur de risque indépendant. Une étude australienne a montré que dans les 5 ans qui suivent le diagnostic de démence, 76 % des patients étaient institutionnalisés et 42 % décédés (Banerjee et coll., 2003). L'information et le soutien des proches diminuaient sensiblement ces chiffres. Le fait que l'aidant vivant avec le patient ait une bonne évaluation de sa qualité de vie et un faible score à l'estimation de son « fardeau » est inversement associé à l'entrée en institution, soulignant l'intérêt des interventions directement en faveur de l'aidant (Banerjee et coll., 2003). Les patients dont les aidants sont des époux sont moins à risque d'entrer en institution que les autres (Pot et coll., 2001). Une étude réalisée aux États-Unis chez des patients ayant participé à un essai thérapeutique a montré que 33 % des patients, au stade modéré (MMSE moyen 12,6) à l'entrée dans l'étude et à 5 ans d'évolution de la maladie, sont entrés en institution dans les 2 ans, indépendamment de la durée de la maladie et du fait que l'aidant co-habite avec le patient (Knopman et coll., 1999). La perte de l'autonomie et les troubles du comportement étaient des facteurs robustes associés à l'institutionnalisation. La participation à des protocoles d'essais thérapeutiques réduit le risque d'institutionnalisation et l'une des explications serait le soutien des familles à cette occasion (Albert et coll., 1997). La psychopathologie des aidants n'est pas un facteur de risque d'entrée en institution, ce qui pose question, compte tenu des conséquences de la maladie sur eux-mêmes (Pot et coll., 2001). Concernant les délais d'institutionnalisation, les études sont difficilement comparables entre elles car le changement de lieu de vie dépend de nombreux facteurs indépendants de la démence elle-même, comme les politiques de santé et la prise en charge sociale variables selon les pays, ou encore la présence d'autres comorbidités. L'étude du CERAD a observé une médiane de délai d'institutionnalisation de 3,1 ans après le début de l'étude chez des sujets présentant une maladie d'Alzheimer modérée (médiane du MMSE : 19). La médiane de survie après l'admission en maison de retraite était de 2,1 ans pour les hommes et de 4,5 ans pour les femmes (Heyman et coll., 1997). L'étude européenne des patients déments de plus de 65 ans montre une médiane de 3,25 ans pour l'institutionnalisation à partir du début du suivi (Jagger et coll., 2000). Ce travail confirme en outre que la survenue de démence est un facteur de risque significatif d'entrée en maison de retraite.

Les troubles de comportement, notamment l'agitation, sont associés à l'institutionnalisation (Hope et coll., 1998). Depuis longtemps, les facteurs de mortalité et de mise en institution connus sont l'âge, la nature non-Alzheimer

de la démence et les troubles psychologiques de l'entourage (Brodsky et coll., 1993). La maladie d'Alzheimer frappe non seulement un individu mais aussi sa famille, et le soutien et l'information des proches font partie intégrante de la prise en charge des patients.

Chez les patients à un stade de démence avancé, la mortalité à 6 mois après l'entrée en institution varie de 28 à 35 % et le risque peut être prédit par une échelle médicale et fonctionnelle composite (Mitchell et coll., 2004). Plus les patients entrent tard en institution, moins l'institutionnalisation raccourcit la survie (McClendon et coll., 2006). La comorbidité diminue de moitié la survie (Van Dijk et coll., 1996).

En conclusion, l'évolution clinique de la maladie d'Alzheimer traduit toute la complexité du problème de la prise en charge de la maladie et des malades, nécessairement médicale (sanitaire) mais aussi sociale. La dépendance est au cœur de la maladie, jusque dans sa définition, mais elle évolue sur de nombreux mois et années, parallèlement à l'évolution cognitive, aux troubles du comportement, à la situation sociale, familiale, financière, juridique, psychologique du sujet.

La maladie d'Alzheimer est un tout qu'il faut savoir appréhender dans sa globalité. Passé la période difficile du diagnostic, ce n'est probablement pas une maladie si difficile à vivre pourvu que des soins appropriés et les conditions d'un soutien adapté du malade et de sa famille soient réunis. Il est indispensable que la phase initiale ou de début de la maladie soit mieux connue du grand public, autant que la phase de dépendance lourde qui en stigmatise l'image actuelle dans l'opinion publique, surtout si on veut développer la prévention tertiaire, c'est-à-dire repousser le stade sévère de la maladie à un âge où ce stade sera nécessairement très court voire absent.

BIBLIOGRAPHIE

ADAK S, ILOUZ K, GORMAN W, TANDON R, ZIMMERMAN EA, et coll. Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 108-114

AEVARSSON O, SKOOG I. A longitudinal population study of the Mini-Mental State Examination in the very old: relation to dementia and education. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, **11** : 166-175

AEVARSSON O, SVANBORG A, SKOOG I. Seven-year survival rate after age 85 years. Relation to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 1998, **55** : 1226-1232

AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, 2000. Voir le site Internet : <http://www.anaes.fr>

AGÜERO-TORRES H, FRATIGLIONI L, GUO Z, VIITANEN M, WINBLAD B. Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc* 1998a, **46** : 444-452

AGÜERO-TORRES H, FRATIGLIONI L, GUO Z, VIITANEN M, VON STRAUSS E, WINBLAD B. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. *Am J Public Health* 1998b, **88** : 1452-1456

AISEN PS, DAVIS KL, BERG JD, SCHAFFER K, CAMPBELL K, et coll. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000, **54** : 588-593

ALBERT SM, SANO M, MARDER K, JACOBS DM, BRANDT J, et coll. Participation in clinical trials and long-term outcomes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1997, **49** : 38-43

ALMKVIST O, BÄCKMAN L. Progression in Alzheimer's disease : sequencing of neuropsychological decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993, **8** : 755-763

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition). American Psychiatric Association, Washington, 1994

ANDERSEN CK, WITTRUP-JENSEN KU, LOKK A, ANDERSEN K, KRAGH-SØRENSEN P. Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual Life Outcomes* 2004, **2** : 52

ARTERO S, TOUCHON J, RITCHIE K. Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16** : 1092-1097

ATCHISON TB, BRADSHAW M, MASSMAN PJ. Investigation of profile difference between Alzheimer's disease patients declining at different rates: examination of baseline neuropsychological data. *Arch Clin Neuropsychol* 2004, **19** : 1007-1015

AUER S, REISBERG B. The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr* 1997, **9** : 167-171

BALDERESCHI M, DI CARLO A, MAGGI S, GRIGOLETTO F, SCARLATO G, et coll. Dementia is a major predictor of death among the Italian elderly. *Neurology* 1999, **52** : 709-713

BANASZAK-HOLL J, FENDRICK AM, FOSTER NL, HERZOG AR, KABETO MU, et coll. Predicting nursing home admission: estimates from a 7-year follow-up of a nationally representative sample of older Americans. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** : 83-89

BANERJEE S, MURRAY J, FOLEY B, ATKINS L, SCHNEIDER J, et coll. Predictors of institutionalisation in people with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74** : 1315-1316

BARBERGER-GATEAU P, FABRIGOULE C, ROUCH I, LETENNEUR L, DARTIGUES JF. Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999, **54** : P293-P303

BASSUK SS, WYPIJ D, BERKMAN LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 2000, **151** : 676-688

BEARD CM. Are patients with Alzheimer's disease surviving longer in recent years. *Neurology* 1994, **44** : 1869-1871

- BEARD CM, KOKMEN E, SIGLER C, SMITH GE, PETERSON T, et coll. Cause of death in Alzheimer's disease. *Ann Epidemiol* 1996, **6** : 195-200
- BEHL P, STEFURAK TL, BLACK SE. Progress in clinical neurosciences: cognitive markers of progression in Alzheimer's disease; *Can J Neurol Sci* 2005, **32** : 140-151
- BELLEW KM, PIGEON JG, STANG PE, FLEISCHMAN W, GARDNER RM, et coll. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** : 208-213
- BHARGAVA D, WEINER MF, HYNAN LS, DIAZ-ARRASTIA R, LIPTON AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2006, **19** : 78-82
- BLASI S, BRUBACHER D, ZEHNDER AE, MONSCH AU, BERRES M, SPIEGEL R. Assessment of everyday behavior in Alzheimer's disease patients: its significance for diagnostics and prediction of disease progression. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2005, **20** : 151-158
- BOERSMA F, VAN DEN BRINK W, DEEG DJH, EEFSTING JA, VAN TILBURG W. Survival in a population-based cohort of dementia patients: predictors and causes of mortality. *Int J Geriatr Psychiatr* 1999, **14** : 748-753
- BOWLER JV, MUNOZ DG, MERSKEY H, HACHINSKI V. Factors affecting the age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, **65** : 184-190
- BRACCO L, GALLATO R, GRIGOLETTO F, LIPPI A, LEPORE V, et coll. Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease. A 9-year longitudinal study. *Arch Neurol* 1994, **51** : 1213-1219
- BRICKMAN AM, RIBA A, BELL K, MARDER K, ALBERT M, et coll. Longitudinal assessment of patient dependence in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002, **59** : 1304-1308
- BRODATY H, MCGILCHRIST C, HARRIS L, PETERS KE. Time until institutionalization and death in patients with dementia. *Arch Neurol* 1993, **50** : 643-650
- BROOKMEYER R, VCORRADA MM, CURRIERO FC, KAWAS C. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002, **59** : 1764-1767
- BROOKS JOR, KRAEMER HC, TANKE ED, YESAVAGE JA. The methodology of studying decline in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 623-628
- BURNS A, JACOBY R, LEVY R. Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991, **39** : 39-45
- BUTTERS MA, LOPEZ OL, BECKER JT. Focal temporal lobe dysfunction in probable Alzheimer's disease predicts a slow rate of cognitive decline. *Neurology* 1996, **46** : 687-692
- BYRNE LM, WILSON PM, BUCKS RS, HUGHES AO, WILCOCK GK. The sensitivity to change over time of the Bristol Activities of Daily Living Scale in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 656-661
- CAMICIONI R, KRYSZCIO R. Nature throws curveballs: APOE and nonlinear decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **65** : 1855-1856

CAPITANI E, CAZZANIGA R, FRANCESCANI A, SPINLER H. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: is the early course predictive of the later stages? *Neurological Sciences* 2004, **25** : 198-204

CARO J, WARD A, ISHAK K, MIGLIACCIO-WALLE K, GETSIOS D, et coll. To what degree does cognitive impairment in Alzheimer's disease predict dependence of patients on caregivers? *BMC Neurol* 2002, **2** : 6

CHUI HC, LYNESS SA, SOBEL E, SCHNEIDER LS. Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994, **51** : 676-681

CLARK CM, SHEPPARD L, FILLENBAUM GG, GALASKO D, MORRIS JC, et coll. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999, **56**: 857-862

CORTES F, GILLETTE-GUYONNET S, NOURHASHEMI F, CHRISTELLE C, VELLAS B. Family history of dementia does not influence the progression of Alzheimer' disease at two years: results from the REAL.FR Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2006, **21** : 131-136

COSENTINO S, SCARMEAS N, ALBERT SM, STERN Y. Verbal fluency predicts mortality in Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2006, **19** : 123-129

CROCKETT D, TUOKKO H, KOCH W, PARKS R. The assessment of everyday functioning using the Present Functioning Questionnaire and the Functional rating Scale in elderly samples. *Clin Gerontol* 1989, **8** : 3-25

DE LEEUW FE, KORF ES, BARKHOF F, SCHELTENS P. White matter lesions are associated with progression of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer disease. *Stroke* 2006, **37** : 2248-2252

DEJONG R, OSTERLUND OW, ROY GW. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1989, **11** : 545-554

DEROUESNE C, THIBAUT S, LOZERON P, BAUDOIN-MADEC V, PIQUARD A, LACOMBLEZ L. Perturbations of activities of daily living in Alzheimer's disease. A study of 172 patients with the using a questionnaire completed by caregivers. *Rev Neurol* 2002, **158** : 684-700

DOODY RS, MASSMAN P, DUNN JK. A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001, **58** : 449-454

DRACHMAN DA, O'DONNELL BF, LEW RA, SWEARER JM. The prognosis in Alzheimer's disease. 'How far' rather than 'How fast' best predicts the course. *Arch Neurol* 1990, **47** : 851-856

EARNST KS, MARSON DC, HARRELL LE. Cognitive models of physicians' legal standard and personal judgments of competency in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 919-927

FABER-LANGENDOEN K, MORRIS JC, KNESEVICH JW, LABARGE E, MILLER JP, et coll. Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1988, **23** : 365-370

272 FELDMAN H, SCHULZER M, WANG S, TUOKKO H, BEATIE BL. The Functional Rating Scale in AD assessment: a longitudinal Study. *In* : Research advances in

Alzheimer's disease and related disorders. IQBAL K, MORTIMER JA, WINBLAD B, WISNIEWSKI HM (eds). 1995

FELDMAN H, SAUTER A, DONALD A, GELINAS I, GAUTHIER S, et coll. The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001, **15** : 89-95

FELDMAN HH, VAN BAELEN B, KAVANAGH SM, TORFS KE. Cognition, function, and caregiving time patterns in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: a 12-month analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005, **19** : 29-36

FITZPATRICK AL, KULLER LH, LOPEZ OL, KAWAS CH, JAGUST W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2005, **229** : 43-49

FREELS S, COHEN D, EISDORFER C, PAVEZA G, GORELICK P, et coll. Functional status and clinical findings in patients with Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1992, **47** : M177-M182

FRITSCH T, MCCLENDON MJ, SMYTH KA, LERNER AJ, CHEN CH, et coll. Effects of educational attainment on the clinical expression of Alzheimer's disease: results from a research registry. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2001, **16** : 369-376

GALASKO D, COREY-BLOOM J, THAL LJ. Monitoring progression in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991, **39** : 932-941

GALASKO D, BENNETT D, SANO M, ERNESTO C, THOMAS R, et coll. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** : S33-S39

GAMBASSI G, LANDI F, LAPANE KL, SGADARI A, MOR V, BERNABEI R. Predictors of mortality in patients with Alzheimer's disease living in nursing homes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999a, **67** : 59-65

GAMBASSI G, LAPLANE KL, LANDI F, SGADARI A, MOR V, et coll. Gender differences in the relation between comorbidity and mortality of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1999b, **53** : 508-516

GANGULI M, DODGE HH, SHEN C, PANDAV RS, DEKOSKY ST. Alzheimer disease and mortality. A 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005, **62** : 779-774

GELINAS I, GAUTHIER L, MCINTYRE M, GAUTHIER S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 1999, **53** : 471-481

GÉLY-NARGEOT MC, DEROUESNE C, SEMÈS J, GROUPE OPDAL. Enquête européenne sur l'établissement du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Etude réalisée à partir du recueil de l'opinion des aidants familiaux. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003, **1** : 45-56

GILL TM, WILLIAMS CS, RICHARDSON ED, TINETTI ME. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996, **51** : M283-M288

GILL TM, WILLIAMS CS, RICHARDSON ED, BERKMAN LF, TINETTI ME. A predictive model for ADL dependence in community-living older adults based on a reduced set of cognitive status items. *J Am Geriatr Soc* 1997, **45** : 441-445

GOULD R, ABRAMSON I, GALASKO D, SALMON D. Rate of cognitive change in Alzheimer's disease: methodological approaches using random effects models. *J Int Neuropsychol Soc* 2001, **7**: 813-824

GRAVES AB, MORTIMER JA, LARSON EB, WENZLOW A, BOWEN JD, et coll. Head circumference as a measure of cognitive reserve association with severity impairment in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1996, **169** : 86-92

GREEN CR, MOHS RC, SCHMEIDLER J, ARYAN M, DAVIS KL. Functional decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 654-661

GROUPE D'ETUDE PAQUID. PAQUID: bilan 1993-1996. L'Année Gériatrique. Serdi, Paris, 1997 : 227-240

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

HAUBER AB, GNANASAKTHY A, SNYDER EH, BALA MV, RICHTER A, et coll. Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine. *Pharmacoeconomics* 2000, **17** : 351-360

HAXBY JV, RAFFAELE K, GILLETTE J, SCHAPIRO MB, RAPOPORT SI. Individual trajectories of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992, **14** : 575-592

HEEREN TJ, VAN HEMERT AM, ROOYMANS HG. A community-based study of survival in dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **85** : 415-418

HELMER C, JOLY P, LETENNEUR L, COMMENGES D, DARTIGUES JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol* 2001, **54** : 642-648

HELMES E, MERSKEY H, FOX H, FRY RN, BOWLER JV, et coll. Pattern of deterioration in senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1995, **52** : 306-310

HEYMAN A, PETERSON B, FILLENBAUM G, PIEPER C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996, **46** : 656-660

HEYMAN A, PETERSON B, FILLENBAUM G, PIEPER C. Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer's disease: The CERAD experience, Part XVII. *Neurology* 1997, **48** : 1304-1309

HOLMES C, LOVESTONE S. Long-term cognitive and functional decline in late onset Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Age Ageing* 2003, **32** : 200-204

HOLMES C, BALLARD C, LEHMANN D, SMITH AD, BEAUMONT H, et coll. Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: effect of butyrylcholinesterase K gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, **76** : 640-643

- HOPE T, KEENE J, GEDLING K, FAIRBURN CG, JACOBY R. Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with a carer. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998, **13** : 682-690
- HOYT BD, MASSMAN PJ, SCHATTSCHNEIDER C, COOKE N, DOODY RS. Individual growth curve analysis of APOE epsilon 4-associated cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005, **62** : 454-459
- HUFF FJ, BELLE SH, SHIM YK, GANGULI M, BOLLER F. Prevalence and prognostic value of neurologic abnormalities in Alzheimer's disease. *Dementia* 1990, **1** : 32-40
- HUI JS, WILSON RS, BENNETT DA, BIENIAS JL, GILLEY DW, et coll. Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003, **61** : 1356-1361
- HUTHWAITE JS, MARTIN RC, GRIFFITH HR, ANDERSON B, HARRELL LE, MARSON DC. Declining medical decision-making capacity in mild AD: a two-year longitudinal study. *Behav Sci Law* 2006, **24** : 453-463
- JAGGER C, ANDERSEN K, BRETILER MM, COPELAND JR, HELMER C, et coll. Prognosis with dementia in Europe: a collaborative study population-based cohorts. Neurologic diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000, **54** (11 suppl 5) : S16-S20
- JOST BC, GROSSBERG GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 1248-1255
- KARLAWISH JH, CASARETT DJ, JAMES BD, XIE SX, KIM SY. The ability of persons with Alzheimer disease (AD) to make a decision about taking an AD treatment. *Neurology* 2005, **64** : 1514-1519
- KATZ S, FORD AB, MOSKOWITZ RW, JACKSON BA, JAFFE MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL : a standardized measure of biological and psychological function. *Journal of the American Medical Association* 1963, **185** : 914-919
- KATZMAN R, BROWN T, THAL LJ, FULD PA, ARONSON M, et coll. Comparison of rate of annual change of mental status score in four independent studies of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988, **24** : 384-389
- KAY DW, FORSTER DP, NEWENS AJ. Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. Follow-up after 8-12 years. *Br J Psychiatry* 2000, **177** : 565-566
- KEENE J, HOPE T, FAIRBURN CG, JACOBY R. Death and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16** : 969-974
- KEMPER P. The use of formal and informal home care by disabled elderly. *Health Serv Res* 1992, **27** : 421-451
- KLEIMAN T, ZDANYS K, BLACK B, RIGHTMER T, GREY M, et coll. Apolipoprotein E epsilon4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer's disease: retrospective and prospective analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, **22** : 73-82
- KNOPMAN DS, BERG JD, THOMAS R, GRUNDMAN M, THAL LJ, et coll. Nursing home placement is related to dementia progression: experience from a clinical trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 1999, **52** : 714-718

KRAEMER HC, TINKLENBERG J, YESAVAGE JA. 'How far' vs 'How fast' in Alzheimer's disease. The question revisited. *Arch Neurol* 1994, **51** : 275-279

KUKULL WA, BRENNER DE, SPECK CE, NOCHLIN D, BOWEN J, et coll. Causes of death associated with Alzheimer's disease: variation by level of cognitive impairment before death. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 723-726

LAPANE KL, GAMBASSI G, LANDI F, SGADARI A, MOR V, et coll. Gender differences in predictors of mortality in nursing home residents with AD. *Neurology* 2001, **56** : 650-654

LARSON EB, SHADLEN MF, WANG L, MCCORMICK WC, BOWEN JD, et coll. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine* 2004, **140** : 501-509

LAWTON MP, BRODY E. Assessment of older people : self-maintening and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, **9** : 179-186

LE CARRET N, AURIACOMBE S, LETENNEUR L, BERGUA V, DARTIGUES JF, et coll. Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. *Brain Cognition* 2005, **57** : 120-126

LOPEZ OL, WISNIESKI SR, BECKER JT, BOLLER F, DEKOSKY ST. Extrapyrarnidal signs in patients with probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997, **54** : 969-975

LOPEZ OL, BECKER JT, KLUNK W, SAXTON J, HAMILTON RL, et coll. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* 2000a, **55** : 1854-1862

LOPEZ OL, BECKER JT, KLUNK W, SAXTON J, HAMILTON RL, et coll. Research evaluation and diagnosis of possible Alzheimer's disease over the two decades: II. *Neurology* 2000b, **55** : 1863-1869

LOPEZ OL, BECKER JT, SAXTON J, SWEET RA, KLUNK W, et coll. Alteration of a clinically meaningful outcome in the natural history of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibition. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 83-87

LOPPONEN MK, ISOAHO RE, RAIHA IJ, VAHLBERG TJ, LOIKAS SM, et coll. Undiagnosed diseases in patients with dementia--a potential target group for intervention. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **18** : 321-329

LU CJ, TUNE LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003, **11** : 458-461

MANN UM, MOHR E, GEARING M, CHASE TN. Heterogeneity in Alzheimer's disease: progression rate segregated by distinct neuropsychological and cerebral metabolic profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, **55** : 956-959

MARRA C, SILVERI MC, GAINOTTI G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, **11** : 212-218

MARSON DC, HAWKINS L, MCINTURFF B, HARRELL LE. Cognitive models that predict physician judgments of capacity to consent in mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1997, **45** : 458-464

- MARTINS CAR, OULHAJ A, DE JAGER CA, WILLIAMS JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology* 2005, **65** : 1888-1893
- MATTIS S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In : *Geriatric psychiatry: a handbook for psychiatrists and primary care physicians*. BELLAK L, KARASU TB (eds). Grune & Stratton, New York, 1976 : 77-101
- MCCLENDON MJ, SMYTH KA, NEUNDORFER MM. Long-term-care placement and survival of persons with Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2006, **61** : P220-P227
- MEIER DE, AHRONHEIM JC, MORRIS JC, BASKIN-LYONS S, MORRISON RS. High short-term mortality in hospitalized patients with advanced dementia: lack of benefit of tube feeding. *Arch Intern Med* 2001, **161** : 594-599
- MELZER D, MCWILLIAMS B, BRAYNE C, JOHNSON T, BOND J. Profile of disability in elderly people: estimates from a longitudinal population study. *BMJ* 1999, **318** : 1108-1111
- MENDIONDO MS, ASHFORD JW, KRYSZCIO RJ, SCHMITT FA. Modelling mini mental state examination changes in Alzheimer's disease. *Stat Med* 2000, **19** : 1607-1616
- MITCHELL SL, ROCKWOOD K. The association between parkinsonism, Alzheimer's disease, and mortality: a comprehensive approach. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 422-425
- MITCHELL SL, KIELY DK, HAMEL MB, PARK PS, MORRIS JN, et coll. Estimating prognosis for nursing home residents with advanced dementia. *J Am Med Assoc* 2004, **291** : 2734-2740
- MOHS RC, SCHMEIDLER J, ARYAN M. Longitudinal studies of cognitive, functional and behavioural change in patients with Alzheimer's disease. *Stat Med* 2000, **19** : 1401-1409
- MÖLSÄ PK, MARTTILA RJ, RINNE IK. Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1986, **74** : 103-107
- MORITZ DJ, KASL SV, BERKMAN LF. Cognitive functioning and the incidence of limitations in activities of daily living in an elderly community sample. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 41-49
- MORITZ DJ, FOX PJ, LUSCOMBE FA, KRAEMER HC. Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California. *Arch Neurol* 1997, **54** : 878-885
- MORONEY JT, TSENG C-L, PAIK MC, MOHR JP, DESMOND DW. Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients: the influence of dementia status. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 824-829
- MORRIS JC, EDLAND S, CLARK C, GALASKO D, KOSS E, et coll. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1993, **43** : 2457-2465

MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, SCHERR PA, TANGNEY CC, et coll. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline? *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2004, **75** : 1093-1099

MORTIMER JA, EBBITT B, JUN SP, FINCH MD. Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992, **42** : 1689-1696

MOYE J, MARSON DC. Assessment of decision-making capacity in older adults: an emerging area of practice and research. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2007, **62** : P3-P11

MULNARD RA, COTMAN CW, KAWAS C, VAN DYCK CH, SANO M, et coll. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000, **283** : 1007-1015

NEUMANN PJ, ARAKI SS, ARCELUS A, LONGO A, PAPADOPOULOS G, et coll. Measuring Alzheimer's disease progression with transition probabilities: estimates from CERAD. *Neurology* 2001, **57** : 957-964

NOALE M, MAGGI S, MININUCI N, MARZARI C, DESTRO C, et coll. Dementia and disability: impact on mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, **16** : 7-14

NYGARD L. Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurol Scand Suppl* 2003, **179** : 42-46

O'HARA R, THOMPSON JM, KRAEMER HC, FENN C, TAYLOR JL, et coll. Which Alzheimer patients are at risk for rapid cognitive decline? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002, **15** : 233-238

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). International classification of impairments, disabilities and handicaps: a manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva, WHO, 1980

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). Classification Internationale des Maladies. Dixième révision. Chapitre V (F): Troubles mentaux et troubles du comportement. Description cliniques et directives pour le diagnostic. Masson, Paris, 1993 : 305p

OSTBYE T, HILL G, STEENHUIS R. Mortality in elderly Canadians with and without dementia. A 5-year follow-up. *Neurology* 1999, **53** : 521-526

PERES K, CHRYSOSTOME V, FABRIGOULE C, ORGOGOZO JM, DARTIGUES JF, BARBERGER-GATEAU P. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology* 2006, **67** : 461-466

PICCINI C, BRACCO L, FALCINI M, PRACUCCI G, AMADUCCI L. Natural history of Alzheimer's disease: pronostic value of plateaux. *Journal of Neurological Sciences* 1995, **131** : 177-182

POT AM, DEEG DJH, KNIPSCHER CPM. Institutionalization of demented elderly: the role of caregiver characteristics. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16** : 273-280

- RASCOVSKY K, SALMON DP, LIPTON AM, LEVERENZ JB, DECARLI C, et coll. Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **65** : 397-403
- REGAN C, KATONA C, WALKER Z, HOOPER J, DONOVAN J, et coll. Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 1326-1327
- SABBAGH MN, TYAS SL, EMERY SC, HANSEN LA, ALFORD MF, et coll. Smoking affects the phenotype of Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **64** : 1301-1303
- SACHS-ERICSSON N, BLAZER DG. Racial differences in cognitive decline in a sample of community-dwelling older adults: the mediating role of education and literacy. *Am J Psychiatry* 2005, **13** : 968-975
- SALMON DP, THAL LJ, BUTTERS N, HEINDEL WC. Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology* 1990, **40** : 1225-1230
- SCARMEAS N, ALBERT M, BRANDT J, BLACKER D, HADJIGEORGIOU G, et coll. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 2005a, **64** : 1696-1703
- SCARMEAS N, BRANDT J, ALBERT M, HADJIGEORGIOU G, PAPADIMITRIOU A, et coll. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005b, **62** : 1601-1608
- SCARMEAS N, ALBERT SM, MANLY JJ, STERN Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, **77** : 308-316
- SCHERDER E, BOUMA A, SLAETS J, OOMS M, RIBBE M, et coll. Repeated pain assessment in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, **12** : 400-407
- SCHOTT JM, FROST C, WHITWELL JL, MACMANUS DG, BOYES RG, et coll. Combining short interval MRI in Alzheimer's disease. Implications for therapeutic trials. *J Neurol* 2006, **253** : 1147-1153
- SILVESTRI M, PASQUALETTI P, BARUFFALDI R, JHANDOUK Y, MATTEIS M, et coll. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 2006, **37** : 1010-1015
- SMITH MZ, ESIRI MM, BARNETSON L, KING E, NAGY Z. Constructional apraxia in Alzheimer's disease: association with occipital lobe pathology and accelerated cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, **12** : 281-288
- SOTO ME, ANDRIEU S, GILLETTE-GUYONNET S, CANTET C, NOURHASHEMI F, et coll. Risk factors for functional decline and institutionalisation among community-dwelling older adults with mild to severe Alzheimer's disease: one year of follow-up. *Age Ageing* 2006, **35** : 308-310
- STAVITSKY K, BRICKMAN AM, SCARMEAS N, TORGAN RL, TANG MX, et coll. The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006, **63** : 1450-1456
- STERN RG, MOHS RC, DAVIDSON M, SCHMEIDLER J, SILVERMAN J, et coll. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994a, **151** : 390-396

STERN Y, BRANDT J, JACOBS DM, TANG MX, MARDER K, et coll. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease. Prospective analysis from predictors study. *Neurology* 1994b, **44** : 2300-2307

STERN Y, ALBERT SM, SANO M, RICHARDS M, MILLER L, et coll. Assessing patient dependence in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994c, **49** : M216-M222

STERN Y, TANG MX, ALBERT MS, BRANDT J, JACOBS DM, et coll. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA* 1997, **277** : 806-812

STEWART R. Mental health legislation and decision making capacity: autonomy in Alzheimer's disease is ignored and neglected. *BMJ* 2006, **332** : 118-119

STORANDT M, GRANT EA, MILLER JP, MORRIS JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002, **59** : 1034-1041

SUH G-H, JU YS, YEON BK, SHAH A. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 817-824

TABBARAH M, CRIMMINS EM, SEEMAN TE. The relationship between cognitive and physical performance: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002, **57** : M228-M235

TABERT MH, ALBERT SM, BORUKHOVA-MILOV L, CAMACHO Y, PELTON G, et coll. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002, **58** : 758-764

TERI L, HUGHES JP, LARSON EB. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: behavioral and health factors. *J Gerontol* 1990, **45** : 58-63

TERI L, MCCURRY SM, EDLAND SD, KUKULL WA, LARSON EB. Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995, **50A** : M49-M55

THAL LJ, GRUNDMAN M, KLUABER MR. Dementia: characteristics of a referral population and factors associated with progression. *Neurology* 1988, **38** : 1083-1090

THOMAS BM, STARR JM, WHALLEY LJ. Death certification in treated cases of presenile Alzheimer's disease and vascular dementia in Scotland. *Age Ageing* 1997, **26** : 401-406

THOMAS P, CHANTOIN-MERLET S, HAZIF-THOMAS C, BELMIN J, MONTAGNE B, et coll. Complaints of informal caregivers providing home care for dementia patients: the Pixel study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002, **17** : 1034-1047

TSCHANZ JT, CORCORAN C, SKOOG I, KHACHATURIAN AS, HERRICK J, et coll. Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population. The Cache County Study. *Neurology* 2004, **62** : 1156-1162

TSCHANZ JT, WELSH-BOHMER KA, LYTKETSOS CG, CORCORAN C, GREEN RC, et coll. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology* 2006, **67** : 229-234

280 VAN DER STEEN JT, OOMS ME, MEHR DR, VAN DER WAL G, RIBBE MW. Severe dementia and adverse outcomes of nursing home-acquired pneumonia: evidence for

mediation by functional and pathophysiological decline. *J Am Geriatr Soc* 2003, **50** : 439-448

VAN DIJK PTM, DIPPEL DWJ, VAN DER MEULEN JHP, HABBEMA JDF. Comorbidity and its effect on mortality in nursing home patients with dementia. *J Nerv Ment Dis* 1996, **184** : 180-187

WALSH JS, WELCH HG, LARSON EB. Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann Intern Med* 1990, **113** : 429-434

WALTER LC, BRAND RJ, COUNSELL SR, PALMER RM, LANDEFELD CS, et coll. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *J Am Med Assoc* 2001, **285** : 2987-2994

WICKLUND AH, JOHNSON N, RADEMAKER A, WEITNER BB, WEINTRAUB S. Profiles of decline in activities of daily living in non-Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007, **21** : 8-13

WILSON RS, GILLEY DW, BENNETT DA, BECKETT LA, EVANS DA. Hallucinations, delusions, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000a, **69** : 172-177

WILSON RS, GILLEY DW, BENNETT DA, BECKETT LA, EVANS DA. Person-specific paths of cognitive decline in Alzheimer's disease and their relation to age. *Psychol Aging* 2000b, **15** : 18-28

WILSON RS, TANG YP, AGGARWAL NT, GILLEY DW, MCCANN JJ, et coll. Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2006, **26** : 68-75

WOLFSON C, WOLFSON DB, ASGHARIAN M, M'LAN CE, OSTBYE T, et coll. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001, **344** : 1111-1116

12

Prise en charge pharmacologique

Le traitement de la maladie d'Alzheimer est un défi récent. On comptait fin 2006 un peu plus de 4 500 articles référencés dans la base bibliographique PubMed (MeSH) ayant pour mots-clés « *Alzheimer disease* » et « *drug therapy* ». Les plus anciens apparaissent à la fin des années 1970, sur les vasodilatateurs supposés améliorer le débit sanguin cérébral (Yesavage et coll., 1979), puis sur les agents cholinergiques, peu après la découverte du déficit de ce système neurotransmetteur dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Bowen et coll., 1976 ; Davies et Maloney, 1976 ; Perry et coll., 1977) (figure 12.1).

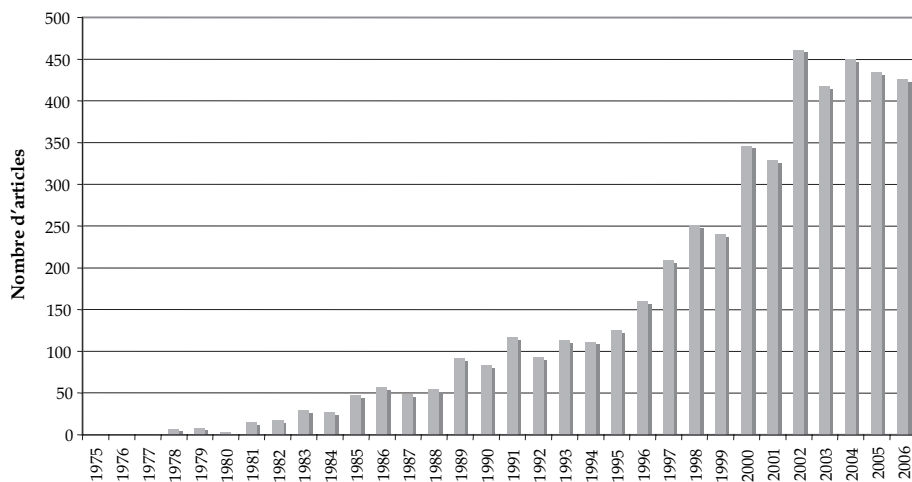


Figure 12.1 : Nombre d'articles référencés dans PubMed sur les traitements de la maladie d'Alzheimer

Une étape clé fut l'observation d'une amélioration de la cognition et du fonctionnement global des patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec la tacrine, un inhibiteur d'acétylcholinestérase (IACHÉ) mis sur le marché en France en 1994 (Summers et coll., 1986 ; Davis et coll., 1992 ; Farlow et coll., 1992). La maladie d'Alzheimer n'était plus une fatalité, mais bien

une maladie que l'on pouvait, sinon guérir, du moins traiter. Les étapes suivantes furent l'apparition à la fin des années 1990 d'une nouvelle génération d'IACHÉ, plus maniables et moins toxiques, et d'une nouvelle classe thérapeutique anti-glutamatergique.

Ces traitements symptomatiques n'empêchent pas la progression de la maladie – bien qu'ils puissent en différer chez certains patients l'aggravation – et leur effet symptomatique n'est pas à la hauteur de toutes les espérances, en particulier du fait que le système cholinergique ne sous-tend pas toutes les fonctions cognitives. Les effets attendus sont, au mieux, une amélioration, mais surtout un moindre déclin des fonctions attentionnelles, de la mémoire de travail, de la mémoire spatiale, et des capacités à acquérir de nouvelles informations, ceci pendant quelques mois ou années (Behl et coll., 2006). Une certaine polémique est apparue sur l'intérêt de ces traitements (que pourtant ni l'ensemble des patients et leurs familles, ni la majorité des spécialistes, ne remettent en cause), alimentée par le manque de correspondance évidente entre amélioration d'un score à une échelle et amélioration dans le quotidien d'une part, et le manque de preuve d'un bénéfice médico-économique d'autre part (Gauthier, 1999 ; Pryse-Phillips, 1999). De plus, les échelles utilisées dans les essais thérapeutiques ne sont pas celles classiquement utilisées en pratique clinique, ce qui rend difficile le message vis-à-vis de l'ensemble des acteurs. Beaucoup d'espairs sont fondés sur les traitements à visée étiopathologique, dont certains sont en phase III de leur développement.

Prise en charge médicamenteuse en France

En 2007, nous disposons de 4 médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de trois IACHÉ (le donépézil²⁰, la rivastigmine²¹, la galantamine²²), et d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), la mémantine²³. L'utilisation des IACHÉ repose sur le constat d'un déficit cholinergique important chez les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Le glutamate et les récepteurs NMDA exercent un rôle déterminant dans l'apprentissage et les processus mnésiques. Dans la maladie d'Alzheimer, l'excès d'activité glutamatergique a un rôle délétère (excitotoxicité). La mémantine, en bloquant les effets pathologiques de taux élevés de glutamate, protégerait d'un dysfonctionnement neuronal. Les IACHÉ sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (score au MMSE compris entre 26 et 10 inclus) et la mémantine aux stades modérés à sévères (score au MMSE

20. Aricept®, autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1997

21. Exelon®, AMM en 1999

22. Réminy®®, AMM en 2000 et 2005 pour la forme à libération prolongée

23. Ebixa®, AMM en 2002, puis extension d'indication en 2005 et 2007

compris entre 19 et 3 inclus). Ces traitements sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés ou orodispersibles (Aricept®), de gélules et de solutions buvables (Exelon®, Réminyl®, Ebixa®), en une (Aricept®, Réminyl®) ou deux (Exelon®, Ebixa®) prises par jour.

Actuellement, les médicaments anti-Alzheimer sont soumis à une prescription médicale restreinte : la prescription initiale annuelle est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie et aux médecins spécialistes titulaires du DESC²⁴ de gériatrie ainsi qu'aux médecins qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie. Ces médicaments sont soumis à une surveillance particulière pendant le traitement, laquelle peut être assurée par le médecin généraliste. Leurs SMR²⁵ et ASMR²⁶ ont été revus en 2007 par la Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS)²⁷. Malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, la Commission a considéré que le SMR par les 3 spécialités IACHÉ dans le traitement symptomatique de la maladie dans ses formes légères à modérément sévères, et par la mémantine dans ses formes modérément sévères à sévères, restait important. La Commission s'est par ailleurs prononcée sur le SMR par la mémantine dans le cadre de son extension d'indication au traitement des formes modérées de la maladie et a conclu que celui-ci est également important. Toutefois, elle a considéré que les nouvelles données cliniques, et l'expérience acquise sur les traitements depuis leur commercialisation, conduisaient à qualifier de « mineure » l'amélioration du service médical rendu dans le cadre de la prise en charge globale des patients (ASMR de niveau IV) par les 3 spécialités IACHÉ (dans le traitement des formes légères à modérément sévères) et par la mémantine (dans le traitement des formes modérément sévères à sévères), de même que l'amélioration du service médical rendu par la mémantine dans le traitement des formes modérées (extension d'indication, ASMR de niveau IV).

Selon le rapport parlementaire de 2005 (Gallez, 2005), moins d'un tiers des patients atteints de la maladie d'Alzheimer seraient traités par des médicaments spécifiques en France. Ce nombre augmente très lentement. En 2006, selon les données Thalès, 71 836 patients ayant consulté un médecin généraliste pour une maladie d'Alzheimer ont été traités par Aricept®, 25 949 par Réminyl®, 20 559 par Exelon® et enfin 29 240 patients par Ebixa®; un million de prescriptions d'IACHÉ ont été effectuées (Aricept® 58,9 %, Réminyl® 20,6 %, Exelon® 20,5 %) et 264 000 prescriptions d'Ebixa® (source : Rapport de la Commission de transparence, HAS, 2007).

24. Diplôme d'études spécialisées complémentaires

25. Service médical rendu

26. Amélioration du service médical rendu

27. <http://www.has-sante.fr>

Cibles des pharmacothérapies actuelles

L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA, *European Medical Evaluating Agency*), comme la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, ont recommandé l'évaluation des traitements anti-Alzheimer sur quatre critères (voir également la communication de Lucette Lacomblez) :

- détérioration cognitive : au niveau cognitif, l'échelle la plus couramment utilisée est l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-Cog) (Rosen et coll., 1984), échelle composite en 70 points, ayant plusieurs formes parallèles (permettant de l'utiliser plusieurs fois en s'affranchissant de l'effet test-retest) et validée en plusieurs langues. Plus les troubles sont sévères, plus le score à cette échelle est élevé, ce qui fait qu'une diminution des scores traduit, de façon contradictoire avec la majorité des autres tests, une amélioration de l'état du patient. Utilisée au cours des essais de la tacrine, une amélioration de 4 points (correspondant au déclin moyen sur 6 mois) a été observée chez 40 % des patients traités et une amélioration de 8 points (correspondant à 1 an de déclin) chez 10-12 % d'entre eux. Une étude de 1994 montrait qu'en moyenne, le déclin annuel sur l'ADAS-Cog était de 6-9 points (Stern et coll., 1994). En fait, le déclin annuel sur cette échelle suit une relation quadratique selon la sévérité de la démence : la détérioration est plus lente aux stades légers et sévères qu'au stade modéré. Aux stades légers à modérés, dans les années 1990, le déclin était de 9-11 points par an (Stern et coll., 1994). Il est un peu moindre ($4,8 \pm 0,60$ à $6,3 \pm 0,54$) dans le groupe placebo des essais thérapeutiques (Winblad et Jelic, 2004). Il ne varie pas selon l'âge de début, le genre, ou l'histoire familiale. Une amélioration moyenne d'au moins 2,5 points a donc été considérée comme pertinente pour révéler un gain symptomatique (Grundman et Thal, 1998) ;

- niveau fonctionnel : fondées sur les activités de la vie quotidienne et l'évaluation de la dépendance, plusieurs échelles sont utilisées, l'*Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activity of Daily Living* (ADCS/ADL, inventaire des activités quotidiennes en 78 points), l'échelle fonctionnelle *Disability Assessment for Dementia* (DAD, en 46 questions sur 100 points), l'échelle de déclin *Progressive Deterioration Scale* (PDS, en 27 items), et aussi l'*Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale* (AD-FACS en 60 points), la *Blessed-Roth Dementia Scale* (BDS), et la *Bristol Activities of Daily Living Scale* (BrADL). Aux stades légers à modérés, les patients non traités perdent environ 1 point par mois de façon linéaire au DAD (Feldman et coll., 2001a) avec toutefois une pente plus rapide pour ceux ayant un MMSE compris entre 14 et 18 (moins 16 points en un an) que pour ceux ayant un MMSE compris entre 19 et 22 (moins 8 points en un an). Les fonctions instrumentales sont aussi évaluées par les *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL), la *Mental Function Impairment Scale* (MENFIS) et les *Unified Activities of Daily Living* (Unified ADL) ;

- impression clinique globale : la réponse clinique globale au traitement est évaluée par un observateur indépendant sur la base de la *Clinician's Interview-Based Impression of Change* (CIBIC) ou de la CIBIC-Plus qui permet d'interroger le soignant principal (*caregiver*) (Schneider et Olin, 1996). Cette mesure en 7 points (allant de l'aggravation sévère à l'amélioration marquée, le score 4 correspondant à l'absence de changement) a une bonne fiabilité inter-observateur mais est très peu sensible aux changements. On peut aussi évaluer le stade de démence par le *Clinical Dementia Rating-Sum of the Boxes* (CDR-SB), la *Gottfries-Brane-Steen* (GBS) et l'échelle de détérioration globale (GDS, *Global Deterioration Scale*) ;

- troubles du comportement : l'échelle de choix est le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI, 0-120 points). D'autres échelles ont aussi été utilisées comme l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale noncognitive* (ADAS-noncog, 0-50 points), la *Behavioral Rating Scale for Dementia* (BRSD) et la *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD).

Les études récentes, et celles qui sont en cours, utilisent principalement l'ADAS-Cog, la CIBIC-plus, le NPI, et l'ADCS-ADL (tableau 12.1).

D'autres critères sont évalués par des questionnaires, comme le fardeau de l'aidant qui réfère aux problèmes physiques, psychologiques, émotionnels (stress), sociaux et financiers que peuvent rencontrer les aidants principaux des malades, ou encore la qualité de vie, comme l'échelle de Zarit (Zarit et Zarit, 1987).

Tableau 12.1 : Résumé des caractéristiques des principales échelles utilisées pour l'évaluation des traitements

Échelle	Domaines évalués	Source des informations	Étendue des scores et interprétation
<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i> (ADAS-Cog) ¹	Cognition (mémoire, orientation, langage, praxies...)	Interrogatoire du patient et passation de tests	0-70 points 0 : pas de trouble 70 : troubles sévères
<i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i> (CIBIC-plus) ²	Global (activités de vie quotidienne, comportement, cognition...)	Interrogatoire du patient Interrogatoire de l'informant	1-7 points 1 : amélioration marquée 2 : amélioration modérée 3 : amélioration minimale 4 : pas de changement 5 : détérioration minimale 6 : détérioration modérée 7 : détérioration marquée
<i>Gottfries-Brane-Steen Scale</i> (GBS)	Global (activités de vie quotidienne, comportement, cognition, réactions émotionnelles...)	Interrogatoire du patient Interrogatoire de l'informant	0-162 points 0 : pas de trouble 162 : troubles sévères

Échelle	Domaines évalués	Source des informations	Étendue des scores et interprétation
<i>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</i> ³	Troubles neuropsychiatriques (comportement)	Interrogatoire de l'informant	10 items : 0-120 points Conduites motrices aberrantes, agitation, anxiété, apathie, idées délirantes, désinhibition, dysphorie, euphorie, hallucinations, irritabilité 12 items : 0-144 points + troubles des conduites alimentaires, troubles du sommeil Plus le score est élevé, plus les perturbations sont sévères
<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activity of Daily Living (ADCS-ADL)</i> ⁴	Autonomie-Fonctions Activités de la vie quotidienne	Interrogatoire de l'informant	0-30 points 24-30 : normal 20-23 : troubles minimes 10-19 : troubles modérés 1-9 : troubles sévères 0 : troubles profonds
<i>Disability Assessment for Dementia (DAD)</i>	Activités de la vie quotidienne	Questionnaire de l'informant	0-100 points 100 : pas de trouble 0 : troubles sévères
<i>Progressive Deterioration Scale (PDS)</i>	Activités de la vie quotidienne	Questionnaire de l'informant	0-100 points 100 : pas de trouble 0 : troubles sévères
Grille de Zarit ⁵	Fardeau de l'aidant	Questionnaire de l'informant	0-88 points <20 : fardeau léger 20-40 : léger à modéré 41-60 : modéré à sévère 61-88 : sévère

¹ <http://www.alzheimer-insights.com/insights/vol3no1/vol3no1.htm> ; <http://www.neurotransmitter.net/alzheimerscales.html>

² http://www.pfizer.com.au/Conditions/CIBIS_CIBIC.pdf

³ <http://www.aafp.org/afp/20020601/2263.html>

⁴ <http://www.medafile.com/clin/ADCSADL.htm>

⁵ http://www.servicesante-urcam.com/guide_maintien/pdf/zarit.pdf

Une autre façon d'apprécier l'impact d'une intervention est d'évaluer le temps nécessaire pour voir apparaître un événement jugé pertinent comme l'entrée en institution ou le décès mais aussi le temps nécessaire pour franchir un seuil pré-défini du score sur différentes échelles explorant les fonctions cognitives, la perte d'autonomie ou encore le passage d'un stade à un autre sur une échelle globale évaluant la sévérité de la maladie.

Notion de patients « répondeurs »

288 L'European Medical Evaluating Agency (EMA) a recommandé d'identifier un objectif thérapeutique en choisissant un critère d'efficacité primaire et de

définir les « répondeurs » a priori. Le protocole doit spécifier le minimum d'amélioration requis pour le critère principal et évaluer l'absence d'aggravation sur les critères secondaires (y compris les effets secondaires). Généralement, un patient est considéré comme « répondeur » au traitement s'il s'améliore de plus de 3 points à l'ADAS-Cog par rapport à la ligne de base, sans détérioration à une échelle d'appréciation globale comme la CIBIC et la CDR, sans détérioration fonctionnelle et, si possible, sans aggravation comportementale. Les analyses sur les répondeurs permettent une évaluation globale de l'utilité du traitement en transformant les réponses individuelles en bénéfices de groupes, en utilisant la méthode des *odds-ratios*.

En pratique quotidienne la notion de « répondeur/non-répondeurs » est peu utilisée. D'une part, les praticiens n'utilisent pas l'ADAS-Cog pour le suivi des patients et une « borne de réponse » n'a pas été établie pour le MMSE. D'autre part, les traitements symptomatiques n'apportent pas une amélioration symptomatique spectaculaire dans la majorité des cas, mais plutôt stabilisent ou ralentissent le déclin des fonctions cognitives, de la perte fonctionnelle et contribuent à prévenir les troubles du comportement. Comme le déclin n'est ni homogène chez les différents patients, ni linéaire au cours de la maladie, il est impossible d'appliquer un seuil unique pour chacun d'entre eux. Il est logique de penser que, même si le patient est stable ou même décline, son déclin serait majoré s'il n'était pas traité, comme le montrent les études de groupes.

Inhibiteurs d'acétylcholinestérase

Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholine-estérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau et d'action 1 000 fois supérieure à celle de la butyryl-cholinestérase. La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl- et de la butyryl-cholinestérase. La galantamine est un IACHÉ réversible, compétitif, et sélectif qui interagit aussi de façon allostérique avec les récepteurs nicotiniques pour potentialiser l'action des agonistes de ces récepteurs.

Effet sur la cognition

La méta-analyse *Cochrane* des études sur 6 mois des IACHÉ contre placebo en 2006 montre une amélioration sous traitement des scores aux échelles cognitives de 1,37 point de MMSE (IC 95 % [1,13-1,61] $p < 0,00001$) et de 2,66 points de l'ADAS-Cog (IC 95 % [-3,02-2,31] $p < 0,00001$) par rapport au placebo (Birks, 2006). L'effet traitement (différence entre le différentiel de scores en début et en fin d'étude du groupe sous traitement et du groupe sous placebo) pour l'ADAS-Cog dans les différents essais varie de -1,4 à -3,9 points. Les essais avec donépézil et galantamine montrent une amélioration sous traitement et un déclin sous placebo, alors que les essais sous rivastigmine montrent un déclin dans les deux groupes mais moindre sous traitement.

Selon les études ayant permis l'enregistrement des traitements, 18 % des patients recevant 5 mg/jour et 22 % des patients recevant 10 mg/jour de donépézil, sont répondeurs, selon la définition ci-dessus, comparativement à 10 % des patients sous placebo. Avec la rivastigmine, 10 % des patients sont répondeurs sous 9,5 mg/jour comparativement à 6 % sous placebo. Avec la galantamine, 39 % des patients sont répondeurs sous 16 mg/jour, 40 % sous 24 mg/jour et 18 % sous placebo (résumé des caractéristiques des produits, RCP). Le nombre de patients à traiter par IChE à doses efficaces pour améliorer ou différer le déclin des scores d'un patient aux échelles cognitives (ADAS-Cog, MMSE) ou aux échelles globales (CIBIC-plus, PDS) est faible : de 3 à 7 (à partir des études publiées avant 2000) (Livingston et Katona, 2000). Ainsi, une amélioration de 7 points ou plus de l'échelle ADAS-Cog (qui équivaut pratiquement à « rattraper » une année de déclin) survient chez un patient sur 6 (IC 95 % [4-12]) traités par 10 mg de donépézil (Rogers et coll., 1998 ; Livingston et Katona, 2000). Dans une méta-analyse plus récente, le nombre de patients à traiter pour un patient répondeur (amélioration de 4 points ou plus d'ADAS-Cog) était de 10 (IC 95 % [8-15]) (Lanctot et coll., 2003).

La plupart des études ont été faites à des stades légers à modérés de la maladie (MMSE compris entre 10 et 26).

En pratique clinique quotidienne, cet effet est confirmé. Une étude comparant 3 IChE (entre 30 et 40 patients par groupe) à un groupe jamais traité, apparié sur l'âge et le MMSE initial, a montré que la différence de score au MMSE à 6 mois entre patients traités et non traités était de 1,6 points pour le donépézil (IC 95 % [0,79-2,37] $p < 0,001$), 0,99 pour la galantamine (IC 95 % [0,14-1,85] $p = 0,1$) et 0,90 pour la rivastigmine (IC 95 % [0,05-1,74] $p = 0,03$) (Lopez-Pousa et coll., 2005). Sur un groupe de 229 sujets évalués à 3 et 6 mois après l'introduction d'un traitement par galantamine, 70 % des patients ont amélioré leur score au MMSE à 6 mois de $2 \pm 3,1$ points par rapport au MMSE initial ($20,8 \pm 4,2$ points) ; 86 % ont amélioré leur score à l'ADAS-Cog par rapport au score initial (Brodsky et coll., 2006). Sachant que le déclin naturel aux stades auxquels étaient recrutés les patients est évalué en moyenne à 3,4 points/an au MMSE (Clark et coll., 1999) et de 6 à 11 points/an pour l'ADAS-Cog (Helmes et coll., 1995 ; Suh et coll., 2004), ce constat tend à montrer que les traitements par IChE font reculer le déclin lié à la maladie. L'amélioration maximale est enregistrée après 3 mois de traitement avec un gain moyen d'un point au MMSE, qui reste au-dessus de la ligne de base pendant la première année. Après 18 mois de traitement, le MMSE décline en deçà de la ligne de base, mais, pendant toute la durée du suivi (allant jusqu'à 6 ans), les performances restent meilleures que celles qui sont attendues, extrapolées à partir du déclin observé avant traitement, chaque patient étant son propre témoin (Kapaki et Paraskevas, 2005). Globalement, les deux tiers des patients sous traitement ont au minimum une stabilisation de leur MMSE pendant un an (un tiers des patients a gagné 2 points).

Les patients qui ont le plus amélioré leur MMSE ont la plus longue période de stabilisation. Parmi le tiers qui n'a pas d'amélioration significative, la moitié présente un déclin moindre que le déclin attendu, suggérant néanmoins un léger effet (Kapaki et Paraskevas, 2005). La continuité du traitement chez le tiers des patients dont le bénéfice à l'issue de 12 à 24 semaines de traitement en ouvert était nul ou incertain (absence d'amélioration ou déclin du MMSE) apporte un bénéfice statistiquement significatif par rapport au groupe placebo dans une étude randomisée en double aveugle pendant 12 semaines (Johannsen et coll., 2006). Les patients traités atteignent un stade de démence sévère (MMSE<10) environ 8 mois plus tard (IC 95 % [0-16]) qu'en absence de traitement. Ceci est concordant avec l'observation d'un moindre risque d'évoluer rapidement (perte de plus de 3 points de MMSE en un an) chez les patients traités par IACHe (Gillette-Guyonnet et coll., 2006). L'étude REAL.FR a montré qu'un déclin de plus de 7 points à l'ADAS-Cog en 6 mois était prédicteur d'atteinte du stade sévère (MMSE<10) ou du décès dans les 2 ans (Helmer et coll., 2007).

Effet fonctionnel

En septembre 2005, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé a produit un rapport sur les essais cliniques contrôlés et randomisés des IACHe pour la maladie d'Alzheimer (Perras et coll., 2005). Il s'intéressait spécifiquement aux résultats fonctionnels, globaux et relatifs aux effets néfastes (à l'exclusion des effets cognitifs et comportementaux, notamment). Ce rapport est fondé sur l'examen des études de plus de 12 semaines publiées et non publiées, y compris des résumés, sans limites de langue (jusqu'au 7 décembre 2004). Une méta-analyse a été effectuée lorsque des données quantitatives suffisantes étaient fournies. Parmi 1 004 références recensées, 198 étaient pertinentes, dont 69 répondaient aux critères d'inclusion, pour un total de 25 essais cliniques distincts (dont 20/25 étaient parrainés par l'industrie pharmaceutique). Parmi les paramètres étudiés, les essais cliniques évaluaient le niveau fonctionnel (n=21), l'impression globale de changement (n=21), et la qualité de vie (n=4). L'âge moyen des participants variait de 68,8 à 85,9 ans et plus de la moitié des sujets était constituée de femmes. Tous les patients étaient à un stade de démence léger à modéré et une seule étude incluait aussi des patients à un stade sévère (Tariot et coll., 2001). Enfin, un des essais cliniques incluait aussi probablement des patients atteints de démence vasculaire (Courtney et coll., 2004). La taille de l'échantillon variait entre 64 et 978 participants et la durée des études s'échelonnait entre 12 et 54 semaines. D'une façon générale, il a été constaté un effet dose (avec une meilleure efficacité pour les doses les plus élevées), sauf sur le critère qualité de vie où la différence en faveur du donépézil était statistiquement significative pour 5 mg mais pas pour 10 mg.

La capacité fonctionnelle a été mesurée par 9 échelles différentes, principalement par l'ADCS/ADL, l'AD-FACS, la BDS, et la BrADL. Les résultats montrent que les patients présentaient une détérioration au cours des essais

mais qu'elle était moindre lorsqu'ils étaient sous traitement. La DAD et la PDS ont montré que si certains patients s'amélioraient, d'autres déclinaient. Les résultats sont de manière globale en faveur du traitement par rapport au placebo. Les scores sur l'IADL, la Menfis et l'*Unified ADL* n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre traitement actif et placebo.

Une méta-analyse de 2003 portant sur les données fonctionnelles a identifié 14 études ayant utilisé des échelles d'ADL et 13 d'IADL (Trinh et coll., 2003). Elle a montré que les patients sous IACHe s'amélioraient de 0,1 écart-type (ET) sur les ADL (IC 95 % [0-0,19]), et de 0,09 ET sur les IADL (IC 95 % [0,01-0,17]). Ces résultats sont concordants avec ceux de la méta-analyse canadienne, bien que les durées de traitement ne soient pas les mêmes. Il n'y avait pas de différence significative entre les divers IACHe utilisés (donépézil, galantamine et rivastigmine, mais aussi tacrine, velnacrine, métrifonate, physostigmine et eptastigmine). Certains auteurs considèrent qu'un effet d'une amplitude de 0,20 ET est cliniquement détectable (Rockwood et MacKnight, 2001). Selon des données d'évolution naturelle moyenne de déclin fonctionnel dans la maladie d'Alzheimer, des amplitudes d'effet de 0,10 ET correspondraient à prévenir 2 mois de déclin par an chez un patient type (Green et coll., 1993).

En pratique clinique quotidienne, un effet comparable est constaté. Sur un groupe de 229 sujets évalués à 3 et 6 mois après l'introduction d'un traitement par galantamine, entre 10 et 13 % des patients seulement se sont détériorés à 6 mois sur un des 4 items des IADL (Brodsky et coll., 2006).

Effet sur l'impression clinique globale

Selon la méta-analyse canadienne (Perras et coll., 2005), le fonctionnement global mesuré par le CDR-SB, la CIBIC-plus/CGIC (*Clinical Global Impression of Change*), la CGIC et la CGIC-plus, la GBS, et l'échelle de détérioration globale (GDS), est significativement meilleur en fin d'étude dans les groupes de patients traités comparativement à ceux ayant reçu un placebo. L'effet thérapeutique global est en faveur du traitement médicamenteux. S'agissant des scores à l'échelle CIBIC-plus/CGIC, le nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) varie entre 5 et 8 pour obtenir un effet positif. Tous les IACHe ont montré un bénéfice sur le fonctionnement global (Blesa, 2004) qui allait jusqu'à 12 mois en double aveugle contre placebo avec le donépézil (Mohs et coll., 2001) et jusqu'à 18,5 mois avec la galantamine en ouvert après 6 mois de double aveugle contre placebo.

La méta-analyse *Cochrane*, en dichotomisant l'échelle CIBIC-plus sur 7 points (amélioration d'un côté et pas de changement ou aggravation de l'autre), montre un bénéfice significatif du traitement à 6 mois : 24 % des patients traités présentent une amélioration de leur fonctionnement global contre 17 % des patients sous placebo (OR=1,56 ; IC 95 % [1,32-1,85] $p < 0,00001$) (Birks, 2006). Cet effet est homogène pour les 3 médicaments.

En dichotomisant autrement (pas de changement ou amélioration d'un côté, aggravation de l'autre), 66 % des patients traités *versus* 51 % des patients sous placebo ont une amélioration de leur fonctionnement global (OR=1,84 ; IC 95 % [1,47-2,30] $p < 0,00001$). Une autre méta-analyse montre que le nombre de patients à traiter pour observer un patient ayant une amélioration globale était de 12 (IC 95 % [9-16]) pour les patients non-asiatiques et de 4 (IC 95 % [3-6]) dans les études japonaises (Lanctot et coll., 2003). Le nombre de patients traités pour un patient ayant un effet indésirable est de 12 (IC 95 % [10-18]) (Lanctot et coll., 2003). En utilisant la définition de la CGIC, le nombre de patients à traiter pour une stabilisation ou une amélioration chez un patient était de 7 (IC 95 % [6-9]) ; ce nombre était de 12 (IC 95 % [9-16]) pour une amélioration légère, et de 42 (IC 95 % [26-114]) pour une amélioration majeure.

En pratique clinique quotidienne, cet effet est retrouvé. Sur un groupe de 229 sujets évalués à 3 et 6 mois après l'introduction d'un traitement par galantamine, 86 % des patients étaient considérés comme « répondeurs » à 6 mois sur la CIBIC-plus (20 % inchangés, 26 % améliorés de façon minime, 33 % de façon modérée et 7 % de façon majeure) (Brodsky et coll., 2006).

Effet sur le comportement

Une méta-analyse visant à quantifier l'efficacité des IACHe sur les items neuropsychiatriques et fonctionnels des essais randomisés en groupes parallèles ou croisés (*cross-over*), en double aveugle contre placebo, sur des patients ambulatoires aux stades légers à modérés et traités pendant au moins un mois, a été réalisée sur 16 études avec données « neuropsychiatriques », 18 avec données « fonctionnelles » et toutes réalisées entre 1966 et 2001 (Trinh et coll., 2003).

L'évaluation neuropsychiatrique a été faite avec la NPI dans 6 études, et l'ADAS-noncog dans 10 études. Comparativement au groupe placebo, les patients sous IACHe ont amélioré leur score sur la NPI de 1,72 points (IC 95 % [0,87-2,57]), ce qui est statistiquement significatif, et de 0,03 point sur l'ADAS-noncog (IC 95 % [0-0,05]), ce qui n'atteint pas le seuil de significativité statistique (en bonne concordance avec les données de la méta-analyse des essais de la tacrine de Qizilbash et coll., 1998). L'étude portait non seulement sur donépézil, galantamine et rivastigmine, mais également sur tacrine, velnacrine, métrifonate et physostigmine. Il est important de noter que l'ADAS-noncog est moins sensible que la NPI. Le score de NPI moyen à l'entrée dans l'étude variait de 9,2 à 13,9. L'étude *Cochrane* plus récente qui ne porte que sur les 3 IACHe disponibles (donépézil, rivastigmine, galantamine), a montré également un bénéfice moyen de 2,44 points à 6 mois (IC 95 % [-4,12 - -0,76]) du traitement par IACHe par rapport au placebo (Birks, 2006). Or, une amélioration du score de presque 2 points n'est pas négligeable à ce stade léger à modéré de la maladie (Trinh et coll., 2003). L'amplitude de l'effet des IACHe sur les symptômes psychiatriques

s'est avérée comparable à celle d'autres traitements psychotropes comme l'acide valproïque ou la rispéridone (Katz et coll., 1999 ; Porsteinsson et coll., 2001).

La progression de la maladie d'Alzheimer est associée à un risque élevé de symptômes psychotiques et d'agitation. Or, quand les symptômes apparaissent, ils tendent à se reproduire, ce qui rend très utile leur prévention. Un effet protecteur des troubles comportementaux a été montré avec les IACHÉ (Birks, 2006). Une stabilisation du score au NPI a été observée sous galantamine, alors que les scores comportementaux s'aggravaient sous placebo, ceci dans la maladie d'Alzheimer (Tariot et coll., 2000) et également dans la démence vasculaire ou mixte (Erkinjuntti et coll., 2003).

Avec le donépézil, une étude de 24 semaines en double aveugle contre placebo a montré une amélioration du score au NPI de 4,6 points par rapport à la ligne de base, alors que les patients sous placebo s'aggravaient en moyenne d'un point (Feldman et coll., 2001b). La différence – au total de plus de 5,6 points – entre traitement et placebo était hautement significative. Une autre étude réalisée auprès des aidants a rapporté que les patients sous donépézil étaient moins souvent traités par sédatifs, et avaient moins de troubles comportementaux que ceux ne recevant pas d'IACHÉ (Cummings et coll., 2000). Ces patients traités par donépézil étaient en particulier décrits comme moins menaçants, moins « destructeurs », faisant moins de choses embarrassantes, et réveillaient moins les aidants la nuit.

Une étude de 2 ans en ouvert avec la rivastigmine a montré aussi l'amélioration des scores au NPI par rapport à la ligne de base. Cette étude tendait à révéler que le bénéfice était plus important pour les patients traités le plus précocement (Rosler et coll., 1998).

L'extrême sensibilité aux neuroleptiques des patients ayant une démence à corps de Lewy (Ballard et coll., 1998) ou une démence fronto-temporale (Pijnenburg et coll., 2003) alors que de tels diagnostics peuvent ne pas avoir été posés, fait des IACHÉ des traitements de première intention.

Durée de tolérance et d'efficacité

Le suivi en ouvert des études initiales du donépézil en double aveugle contre placebo pendant 26 semaines, montre que les patients traités par 10 mg en continu depuis le début de l'étude gardent un bénéfice clinique jusqu'à 144 semaines (2,8 ans) par rapport aux patients traités seulement à l'issu du double aveugle (Doody et coll., 2001a). D'autres études ont montré que l'efficacité se maintenait pendant au moins 2 ans (Courtney et coll., 2004 ; Bullock et coll., 2005), et même 5 ans d'après les extensions en ouvert (Bullock et Dengiz, 2005). L'essai AD2000 (Courtney et coll., 2004), en double aveugle contre placebo pendant plus de 2 ans, a montré que le groupe traité par donépézil présentait en moyenne, par rapport au groupe sous placebo, un bénéfice de :

- 1 point sur une échelle d'activité de vie quotidienne en 60 points à partir de la 12^e semaine (IC 95 % [0,5-1,6] p=0,0004) ;
- 0,8 point (IC 95 % [0,5-1,2] p<0,0001) de MMSE (sur 30 points) ; le groupe donépézil améliorait le score au MMSE de 0,9 point entre la ligne de base et la 12^e semaine, alors que le score du groupe placebo ne changeait pas, puis les 2 groupes déclinaient de façon similaire. Le score était meilleur de 0,2 point sous 10 mg que sous 5 mg de donépézil ;
- 0,3 point de NPI (IC 95 % [-0,9-1,5] non significatif). L'aggravation était de 1,7 points moindre sous 10 mg que sous 5 mg de donépézil.

Effet sur la qualité de vie

Les analyses sur la qualité de vie mesurée par des entretiens avec les patients (QV-P) et des entretiens avec les soignants (QV-S) ont montré que les patients percevaient une nette amélioration de leur qualité de vie lorsqu'ils prenaient du donépézil à raison de 5 mg pendant 12 semaines, mais la différence n'était plus statistiquement significative à 24 semaines, et les soignants ne percevaient pas d'amélioration de la qualité de vie des patients (Perras et coll., 2005).

Impact sur le stress de l'aidant

Une étude portant sur le donépézil a montré que le stress de l'aidant mesuré par la *Caregiver Stress Scale* (CSS) et le temps consacré par l'aidant pour assister le patient étaient moindres dans le groupe traité que dans le groupe placebo (gain de 52 minutes/jour) (Feldman et coll., 2003). Une méta-analyse confirme que les IACHÉ ont un effet modéré sur le fardeau de l'aidant et le temps d'aide (Lingler et coll., 2005).

Comparaisons entre galantamine et donépézil

Deux études, l'une d'une durée de 12 semaines (Jones et coll., 2004) et l'autre d'un an (Wilcock et coll., 2003), ont comparé galantamine et donépézil. Les différences sur l'ADAS-Cog et la DAD étaient en faveur du donépézil à 12 semaines (Jones et coll., 2004) et, bien que non significative, la différence sur l'ADAS-Cog (11 items) et la DAD pour les activités de vie quotidienne était en faveur de la galantamine à 52 semaines (Wilcock et coll., 2003). Le donépézil est globalement mieux toléré en début de traitement.

Comparaisons entre rivastigmine et donépézil

Une étude de 12 semaines n'a pas révélé de différences significatives entre rivastigmine et donépézil (Wilkinson et coll., 2002). Toutefois, une analyse méthodologique a montré que cet essai comparatif ne répondait pas parfaitement aux standards requis (Hogan et coll., 2004). La comparaison en ouvert en pratique clinique n'est pas plus concluante (Aguglia et coll., 2004).

Une étude randomisée en double aveugle pendant 2 ans a montré que la rivastigmine entraînait davantage d'effets indésirables que le donépézil pendant la phase de titration puis les deux produits ne différaient plus (Bullock et coll., 2005). Les traitements avaient un effet comparable sur la cognition et le comportement. La rivastigmine avait un avantage significatif sur les mesures d'activités de vie quotidienne et le fonctionnement cognitif en analyse par intention de traiter (ITT-LOCF : *Intent To Treat – Last Observation Carried Forward*), mais cette différence n'était plus significative dans la population traitée. Dans les analyses secondaires, on notait que les patients avec un génotype BuChE wt/wl (exprimant pleinement l'activité de la butyryl-cholinestérase), ou âgés de moins de 75 ans, ou encore ayant des symptômes évocateurs de démence à corps de Lewy, bénéficiaient davantage du traitement par rivastigmine que par donépézil.

Le rapport Canadien (Perras et coll., 2005) souligne la difficulté de tirer des conclusions définitives du fait du manque d'uniformité des essais pour différents paramètres (échelles utilisées pour mesurer les résultats fonctionnels, présentation des résultats, définition de l'effet indésirable) et du biais de publication potentiel. Le rapport pose également la difficile question de l'efficacité à long terme de ces produits. Les essais cliniques nécessaires pour mettre en évidence un tel effet doivent considérer les problèmes éthiques liés au maintien de patients à long terme sous placebo, alors qu'un effet bénéfique a été démontré à court terme.

En résumé, les IACHÉ ont montré une efficacité modeste, mais réelle, sur la cognition, la capacité fonctionnelle et les résultats globaux et cette classe pharmacologique possède également un impact sur le comportement, notamment l'apathie, les hallucinations, les symptômes dépressifs, l'agitation et l'anxiété. Même si les effets indésirables sont plus fréquents sous traitement que sous placebo, les IACHÉ n'entraînent pas d'effets indésirables graves ni de décès. Les résultats se fondent sur des échelles critiquables tant en sensibilité qu'en pertinence (*face-validity*). Mesure-t-on bien la qualité de vie ? Le fardeau de l'aidant ? Par ailleurs, l'impact médico-économique n'est pas démontré.

Efficacité des IACHÉ selon les stades

Même si l'efficacité des traitements a été montrée spécifiquement aux stades légers de la maladie d'Alzheimer (MMSE : 21-26 ; CDR : 0,5 ou 1) (Seltzer et coll., 2004), les troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) ne représentent pas une indication des IACHÉ (sous réserve de l'hétérogénéité étiologique probable des patients inclus dans les études de MCI jusqu'à présent). Les essais avec les 3 produits (donépézil, rivastigmine, galantamine) n'ont pas été probants. À l'issue de la première année de traitement, le nombre d'évolutions vers la démence était moindre sous donépézil que sous placebo, mais cette différence n'était plus significative à 3 ans de suivi (Petersen et coll., 2005).

Pour un MMSE moyen à 24 avant traitement, le donépézil améliore le score de 1,5 points à 6 mois et l'ADAS-Cog de plus de 2 points par rapport au placebo (Seltzer et coll., 2004). À ce stade léger, le MMSE est stable à 6 mois dans le groupe placebo et l'ADAS-Cog chute de plus d'un point. Les bénéfices fonctionnels et comportementaux du traitement se maintiennent même au stade sévère (Feldman et coll., 2001b ; Aupperle et coll., 2004 ; Winblad et coll., 2006a).

Une méta-analyse a étudié l'effet de la rivastigmine pendant 26 semaines chez les patients ayant participé à l'extension en ouvert de 4 études randomisées contre placebo selon leur progression rapide (≥ 4 points d'ADAS-Cog, $n=180$) ou lente (< 4 points, $n=337$) pendant la période sous placebo de 26 semaines (Farlow et coll., 2005). Elle a montré que les patients dont les fonctions cognitives se détérioraient plus rapidement, et donc avaient un score plus déficitaire à l'ADAS-Cog au moment de l'extension en ouvert de l'essai (39 points *versus* 21 points), bénéficiaient ensuite davantage du traitement que les patients s'étant peu détériorés (amélioration de $4,4 \pm 0,5$ *versus* $0,5 \pm 0,3$ points d'ADAS-Cog, $p=0,03$) à 26 semaines de traitement. Les analyses *post-hoc* ne montrent pas de différence d'efficacité selon les stades γ compris dans les stades plus sévères (MMSE 5-12) (Feldman et coll., 2005).

Intérêt d'un traitement précoce

L'intérêt d'un traitement précoce a été montré pour les 3 IACHe. À l'issue d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo d'une durée de 6 mois, la mise sous traitement des patients initialement sous placebo ne leur permettait pas de rattraper les performances des sujets qui avaient déjà bénéficié du traitement au cours de ces 6 mois (Farlow et coll., 2000 ; Raskind et coll., 2000 ; Doody et coll., 2001a). Le même constat a été fait pour un groupe de patients ayant reçu le placebo pendant un an avant de commencer un traitement par donépézil en ouvert pendant 2 ans, comparativement au groupe ayant reçu le donépézil pendant les 3 années consécutives (Winblad et coll., 2006b). Une autre étude, en revanche, n'a pas montré d'évolution différente selon que les patients avaient reçu du donépézil ou le placebo durant 24 semaines de double aveugle suivies de 6 semaines d'interruption de traitement (Burns et coll., 2007).

Effet au long cours

La plupart des études ont une durée de 6 mois, durée recommandée par les agences pour mettre en évidence un effet symptomatique. Une fois l'efficacité démontrée, prolonger de telles études soulève des questions éthiques. Les études randomisées les plus longues, en double aveugle contre placebo, sur la tolérance et l'efficacité d'un IACHe ont duré un an (Mohs et coll., 2001 ; Winblad et coll., 2001) (figure 12.2). Le plus souvent, c'est l'extension en ouvert après une période de double aveugle contre placebo suivie

d'une interruption de 6 semaines qui suggère la poursuite du bénéfice du traitement. Dans un premier temps, il y a maintien de l'efficacité (stabilisation des fonctions cognitives) pendant les 24 semaines qui suivent (Burns et coll., 2007). Puis, dans un second temps, le déclin du MMSE ou de l'ADAS-Cog est inférieur à ce qui était attendu : 3,7 points (Doody et coll., 2001a) à 5 points (Burns et coll., 2007) d'ADAS-Cog/an pendant 3 ans avec le donépézil ; 3,4 points par an pendant 3 ans avec la galantamine (Raskind et coll., 2004). Le score au MMSE n'a diminué que de 8,3 points en 5 ans (1,66 points/an) sous rivastigmine (Small et coll., 2005).

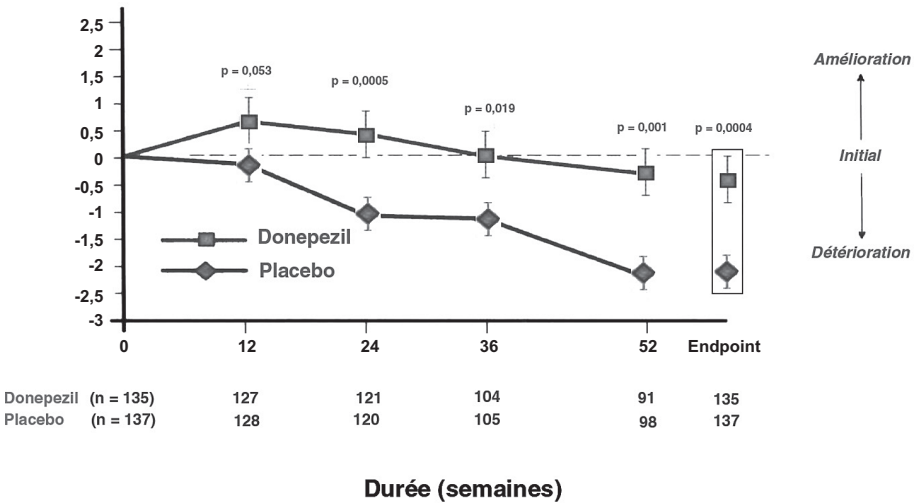


Figure 12.2 : Bénéfice thérapeutique maintenu à 1 an du donépézil (cognition et échelle fonctionnelle) (d'après Winblad et coll., 2001)

Une étude observationnelle sur la tacrine (Michel et coll., 2001) a montré qu'avec ce traitement le déclin annuel moyen du MMSE était <2 points, ce qui permet de projeter un gain de 2,5 points pour les patients après 2 ans de traitement, par rapport aux patients non traités dont la perte annuelle est de 3-4 points (Salmon et coll., 1990). La pente évolutive des patients au stade léger de maladie d'Alzheimer (MMSE>24) est plus faible (0,1 point/an chez les patients traités et 1,7 points/an chez les non traités) que celle des patients au stade modéré (11<MMSE<24) et des patients au stade sévère (MMSE<11). Le gain au MMSE était de 2,6 points après un an de traitement chez les patients au stade sévère, et ce gain n'était équivalent qu'après 2 ans de traitement chez les patients au stade modéré, ce qui plaide pour la poursuite du traitement même au stade avancé de la maladie.

298 Une étude en ouvert du suivi pendant 5 ans des patients ayant participé aux études initiales avec le donépézil a montré que pendant les 6-9 premiers

mois, le groupe traité présentait une amélioration des performances puis une dégradation progressive, mais cette dernière était moindre que celle de patients non traités. L'étude a aussi confirmé la bonne tolérance du traitement (Rogers et coll., 2000). Le même constat a été fait avec la rivastigmine après 5 ans de suivi (Small et coll., 2005).

Certains arguments en faveur d'une action neuroprotectrice des IChE (contre la toxicité du glutamate et les lésions liées à des phénomènes ischémiques) sont explorés (Akaike, 2006).

À l'inverse, les traitements anticholinergiques ont un effet néfaste sur la progression de la maladie ; à 2 ans, les scores au MMSE des patients recevant un traitement anticholinergique étaient significativement plus bas que ceux des patients non traités (Lu et Tune, 2003). De même, la prise de traitements anti-muscariniques a été associée à la présence de lésions de type Alzheimer (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires) dans le cerveau des patients parkinsoniens (Perry et coll., 2003), l'association d'un IChE et de traitements anticholinergiques est encore fréquente chez les sujets âgés déments (Roe et coll., 2002).

Impact sur l'entrée en institution

Un étude avait rapporté que le risque d'entrée en institution des patients traités par tacrine était 2 à 3 fois plus faible que celui des patients recevant un placebo (Knopman et coll., 1996). La réponse au traitement à 6 puis 12 mois était un facteur prédicteur du délai d'entrée en institution (Wallin et coll., 2004).

Un groupe de 135 patients traités par IChE suivis pendant 3 ans et sélectionnés à partir d'une base de données constituée entre 1983 et 1999 a été comparé à un groupe témoin non traité. La survenue d'événements comme le décès, un seuil particulier aux IADL, un score MMSE < 9 ou l'entrée en institution, était plus rapide chez les patients non traités. Toutefois après ajustement, seule l'entrée en institution restait significativement moindre chez les patients traités et le nombre de décès tendait à être significativement plus bas ($p=0,07$). Après 3 ans de suivi, le risque d'entrée en institution passait de 40 % chez les patients non traités à 6 % chez les sujets traités (RR=0,33 ; IC 95 % [0,57-0,70]). Dans cette étude, les patients non traités présentaient une perte de 4 points au MMSE en 1 an (*versus* 2,4 pour les patients sous IChE) et prenaient davantage de traitements antipsychotiques. Les auteurs précisent que ce type d'étude ne sera plus possible en raison d'un nombre de plus en plus élevé de patients souhaitant bénéficier d'un traitement (Lopez et coll., 2002).

Le rapport canadien de 2005 (Perras et coll., 2005) n'avait trouvé que 3 essais cliniques ayant pris en compte le taux d'entrée en institution, lequel n'était pas significativement différent entre les groupes traités par donépézil et ceux recevant le placebo. Toutefois, une étude observationnelle plus

récente portant sur une cohorte et en appariant les sujets traités et non traités a montré que les patients traités au long cours par un IChE et suivis pendant 2 ans, avaient un risque moindre d'entrer en institution (RR=0,095 ; IC 95 % [0,03-0,30]) (Lopez et coll., 2005). L'observation jusqu'à 8 ans des patients inclus dans 3 essais de phase II et III randomisés contre placebo testant le donépézil, à qui l'on a proposé ensuite d'être traités en ouvert, a montré que les patients jamais traités entraient en institution en moyenne 17,5 mois plus tôt que ceux ayant reçu au minimum 5 mg de donépézil pendant au moins 36-48 semaines, avec un effet dose et durée de traitement (Geldmacher et coll., 2003). L'entrée en institution pourrait être différée au moins de façon temporaire par les IChE puisque la différence entre patients traités et non traités était significative jusqu'à 24 mois mais plus après 36 mois (Becker et coll., 2006).

Impact des IChE sur la survie

Une étude rétrospective (1992-1996) portant sur 1 449 patients traités par tacrine et 6 119 patients non traités, vivant en institution dans 5 états des États-Unis, avait montré que la mortalité était plus faible chez les patients traités (OR=0,85 ; IC 95 % [0,77-0,93] après prise en compte des facteurs de confusion potentiels) (Ott et Lapane, 2002). Cela représentait environ 6 mois de survie supplémentaire pour 3 ans de traitement. À l'entrée dans l'étude, les patients sous tacrine avaient un niveau d'autonomie supérieur aux patients non traités, alors que le niveau des fonctions cognitives était comparable.

Mémantine

Deux études multicentriques randomisées en double aveugle contre placebo ont permis l'autorisation de mise sur le marché de la mémantine. La première (Winblad et Poritis, 1999), conduite en Suède chez 166 patients institutionnalisés dont le MMSE était inférieur à 10 et la démence soit de type Alzheimer soit de type vasculaire ou mixte, a montré que l'impression clinique du médecin et les scores aux échelles comportementales et fonctionnelles (remplies par l'infirmière) s'amélioraient significativement chez les patients traités par rapport à ceux sous placebo. La seconde étude (Reisberg et coll., 2003) menée aux États-Unis et portant sur 252 patients ambulatoires ayant un MMSE<15, pendant 28 semaines avec une prolongation en ouvert de 24 semaines, a montré une amélioration de l'impression clinique, une moindre dégradation à l'échelle fonctionnelle et un moindre temps d'aide nécessaire dans le groupe traité que dans le groupe placebo. La différence n'était pas significative pour les critères secondaires cognitifs et comportementaux, mais moins de patients traités sont entrés en institution (1 *versus* 5 ; p=0,05). Le nombre de patients à traiter pour observer au moins une stabilisation de la CIBIC-plus à 6 mois était de 6 (IC 95 % [3-15]).

En reprenant les 2 études, le nombre de patients à traiter est de 7 pour le critère cognitif, et de 4 et 8 pour les activités de vie quotidienne (Livingston et Katona, 2004).

L'analyse *Cochrane* (McShane et coll., 2006) a repris les études publiées et non publiées et a montré qu'aux stades modérés à sévères, la mémantine apportait un bénéfice de 2,97 points (IC 95 % [1,68-4,26] $p < 0,00001$) à la *Severe Impairment Battery* (SIB), une échelle en 60 points destinée à évaluer la cognition des patients à un stade sévère (Schmitt et coll., 1997). À ce stade, la mémantine apporte aussi un bénéfice fonctionnel de 1,27 points (IC 95 % [0,44-2,09] $p = 0,003$) à l'échelle *ADCS-severe* en 54 points, un bénéfice comportemental de 2,76 points (IC 95 % [0,88-4,63] $p = 0,004$) à la NPI sur 144 points, et un avantage sur l'impression globale de changement de 0,28 point sur 7 (IC 95 % [0,15-0,41] $p < 0,0001$). Les patients traités par mémantine ont un risque un peu plus faible de développer une agitation (OR=0,78 ; IC 95 % [0,61-0,99] $p = 0,04$). Aux stades légers à modérés, les effets n'étaient pas concluants.

Une étude plus récente a cependant montré un bénéfice de la mémantine sur la cognition, le fonctionnement global et le comportement chez des patients aux stades légers à modérés de la maladie (Peskind et coll., 2006).

Intérêt et inconvénients des différentes pharmacothérapies

Le donépézil et la galantamine sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (enzymes CYP3A4 et 2D6). De ce fait, les traitements comme la fluoxétine, la paroxétine, la fluvoxamine (utilisés pour traiter les symptômes comportementaux de la maladie d'Alzheimer), ou l'érythromycine (un antibiotique) inhibent ce métabolisme, alors que les inducteurs enzymatiques le favorisent et diminuent la concentration des médicaments. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec la rivastigmine qui n'est pas métabolisée dans le foie.

La prise du traitement en même temps que la prise alimentaire est recommandée pour la galantamine et la rivastigmine.

Les effets indésirables ont été plus fréquemment documentés dans les groupes traités par IACHÉ que dans les groupes sous placebo, notamment diarrhée, étourdissements, céphalées, nausées, vomissements, pertes de poids et anorexie. L'anorexie n'est pas confirmée dans les études en ouvert (étude REAL-FR) (Gillette-Guyonnet et coll., 2005). Seule l'utilisation de galantamine et de rivastigmine (avant les nouvelles galéniques) était associée à un nombre plus élevé de sorties d'essais. La différence entre les produits n'est significative que pour la rivastigmine par rapport au donépézil, avec un

nombre plus important de nausées et de vomissements. En revanche, il n'a pas été signalé d'agitation ni de perte de poids pour la rivastigmine. Il n'y a pas de différence entre les 3 IACHÉ pour le nombre d'effets indésirables graves et aucune différence des taux de décès associés à l'un ou l'autre des médicaments. Il n'y a pas de réactions croisées entre les médicaments et l'un peut remplacer l'autre si des effets indésirables surviennent, avec une chance de meilleure tolérance le cas échéant. Des études en ouvert ont montré l'intérêt du remplacement d'un IACHÉ considéré comme peu ou pas efficace par un autre, notamment d'un IACHÉ pur contre la rivastigmine qui a un effet anti-butyrylcholinestérase (Auriacombe et coll., 2002 ; Bartorelli et coll., 2005 ; Gauthier et coll., 2006).

Les précautions d'emploi sont liées à un effet vagotonique attendu, et comportent les affections gastro-intestinales, le bronchospasme et la rétention urinaire. Les traitements bradycardisants sont à utiliser avec prudence. Il n'y a pas de contre-indications (en dehors de l'allaitement et la sensibilité à un des constituants) mais des précautions d'emploi.

Le coût du traitement journalier est autour de 3 €. Une analyse médico-économique a montré que si l'impact du donépézil dépassait 2 ans, le modèle prédisait que dans la maladie d'Alzheimer au stade « léger », le coût du traitement serait amorti (Neumann et coll., 1999). Toutefois, les études coût-efficacité en pratique clinique n'apparaissent pas concluantes.

Pour la mémantine, les effets indésirables ne sont pas significativement plus fréquents que ceux du placebo. En revanche, des effets indésirables ont été relevés dans d'autres indications que la maladie d'Alzheimer comme l'exacerbation des hallucinations et de l'agitation dans la démence à corps de Lewy (Menendez-Gonzalez et coll., 2005 ; Ridha et coll., 2005). Le coût du traitement journalier est d'environ 3,5 €.

Ces traitements, outre leur effet symptomatique, ont modifié l'image de la maladie qui n'est plus une fatalité contre laquelle on ne peut rien faire. Grâce aux médicaments, le diagnostic, encore trop tardif, est posé plus souvent et plus tôt qu'autrefois. Ils concourent à l'investissement des médecins dans la connaissance de la maladie et la prise en charge des patients. Ils sont le support d'une prise en charge globale et d'une organisation des soins. Ils préparent le terrain pour l'arrivée des traitements futurs, indispensables à la résolution du problème de santé publique qu'est devenue la maladie d'Alzheimer.

Critères de choix des traitements

En France, il est actuellement recommandé d'utiliser un IACHÉ en cas de maladie d'Alzheimer probable aux stades légers à modérés (MMSE compris entre 10 et 26). Au stade modéré, dès que le MMSE atteint un score de 19,

la mémantine peut être utilisée, en association à un IChE, ou seule en cas d'intolérance aux IChE.

Les études plaident en faveur d'un traitement précoce (Farlow et coll., 2000 ; Raskind et coll., 2000 ; Doody et coll., 2001a).

Concernant la bithérapie, il n'est pas recommandé d'arrêter l'IChE avant de prescrire la mémantine (sauf en cas d'intolérance de la classe), et il existe une zone de chevauchement des indications pour un score au MMSE inférieur à 20. La tolérance de l'association est bonne (Hartmann et Mobius, 2003). L'effet potentialisateur de la mémantine sur un IChE a été montré avec le donépézil en double aveugle contre placebo (6 mois) (Tariot et coll., 2004) et la rivastigmine en ouvert sur 3 mois (Riepe et coll., 2007) ou 6 mois (Dantoine et coll., 2005). La mémantine chez des patients traités par donépézil aurait un effet favorable sur les symptômes comportementaux (Cummings et coll., 2006).

Deux IChE ont une indication élargie : le résumé des caractéristiques du produit précise que l'effet symptomatique de la galantamine est maintenu dans la maladie d'Alzheimer associée à une maladie cardiovasculaire et la rivastigmine est indiquée pour les démences associées à la maladie de Parkinson.

Il n'y a pas de limitation pour l'âge. La plupart des études n'ont pas restreint sur l'âge les inclusions des patients mais parfois sur les pathologies pouvant interférer. Une étude a analysé l'efficacité et la tolérance du donépézil chez 208 personnes âgées en moyenne de plus de 85 ans (64-102 ans), avec un MMSE initial à 14, vivant en maison de retraite (27 centres) et présentant de nombreuses comorbidités et traitements concomitants. Cette étude a confirmé l'efficacité du donépézil sur des critères comme la CDR et le MMSE dont les scores se maintenaient même chez les patients les plus âgés (Tariot et coll., 2001). De même, l'impact des traitements sur la charge de l'aidant plaide en faveur de son utilisation en établissements pour personnes âgées (Brangman, 2003).

Le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) du Royaume-Uni a recommandé en janvier 2001 l'utilisation des IChE pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés et leur maintien tant qu'il y a un bénéfice clinique. En 2006, les recommandations ont été restreintes à un stade modéré. Le NICE a remis en cause le bénéfice médico-économique des IChE en se fondant sur l'étude AD2000 (Courtney et coll., 2004) qui visait à comparer en double aveugle contre placebo l'efficacité du donépézil sur la dépendance (échelle BADLS, *Bristol ADL*), les troubles psycho-comportementaux (échelle NPI), le bien-être psychologique de l'aidant (échelle GHQ-30, en 30 points) et le délai d'entrée en institution sur 4 ans. Le coût d'un an de traitement serait équivalent au coût de 4 semaines d'institutionnalisation. Cette étude AD2000 n'a pas montré de bénéfice médico-économique mais, en dépit de ses nombreux problèmes

méthodologiques (biais de sélection, taille de l'échantillon très largement insuffisante, période de *wash-out* non justifiée...), a confirmé l'efficacité du médicament sur la cognition.

The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology recommande les IACHÉ comme le traitement symptomatique de première ligne de la maladie d'Alzheimer (Doody et coll., 2001b).

Indications de l'arrêt de traitement

Dans les mentions légales des IACHÉ, il est indiqué que le traitement doit être maintenu tant qu'il existe un bénéfice clinique, ce qui suppose d'évaluer régulièrement les patients. C'est ce qui est recommandé par le consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère, qui stipule que l'entrée en institution ne justifie pas l'arrêt du traitement (Vellas et coll., 2005). Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt du traitement mais une réduction progressive de l'efficacité qui est documentée pour le donépézil (figure 12.3) : l'impact du *wash-out* à la fin d'un essai thérapeutique randomisé de 6 mois, en double aveugle, a montré que l'efficacité symptomatique disparaissait après 6 semaines d'arrêt de traitement (Rogers et coll., 1998).

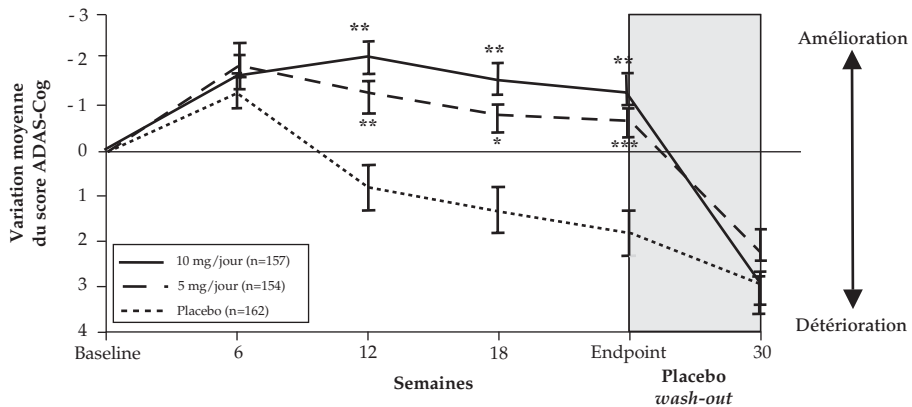


Figure 12.3 : Effets de l'arrêt du donépézil sur la cognition dans les stades légers à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (d'après Rogers et coll., 1998)

* $p < 0,0012$; ** $p < 0,0007$; *** $p < 0,0001$ vs placebo

dans les 6-7 semaines suivantes, significativement plus sévère qu'après l'arrêt de tout autre psychotrope (3,41 points d'ADAS-Cog *versus* 1,17 points, $p=0,0007$; -1,14 points de MMSE *versus* -0,06 point, $p=0,032$) (Rainer et coll., 2001). Dans cette étude, la perte pouvait aller jusqu'à 8 points d'ADAS-Cog après l'arrêt de l'IACHe, et ne dépassait jamais 4 points après l'arrêt de tout autre psychotrope. Cet effet était indépendant du genre, de l'atrophie cérébrale et du génotype de l'APOE.

Il est recommandé d'arrêter ces traitements quand l'état du patient, en raison de sa maladie, devient très sévère (MMSE<3) (Vellas et coll., 2005).

Le NICE recommande de ne continuer le traitement que si le MMSE augmente ou ne diminue pas 2 à 4 mois après avoir atteint la dose efficace. La définition du manque d'efficacité d'un traitement est délicate, puisque la maladie est évolutive et la progression variable d'un patient à l'autre (Blennow et coll., 2006). L'absence d'amélioration ne signifie pas que le traitement n'est pas efficace (figure 12.4).

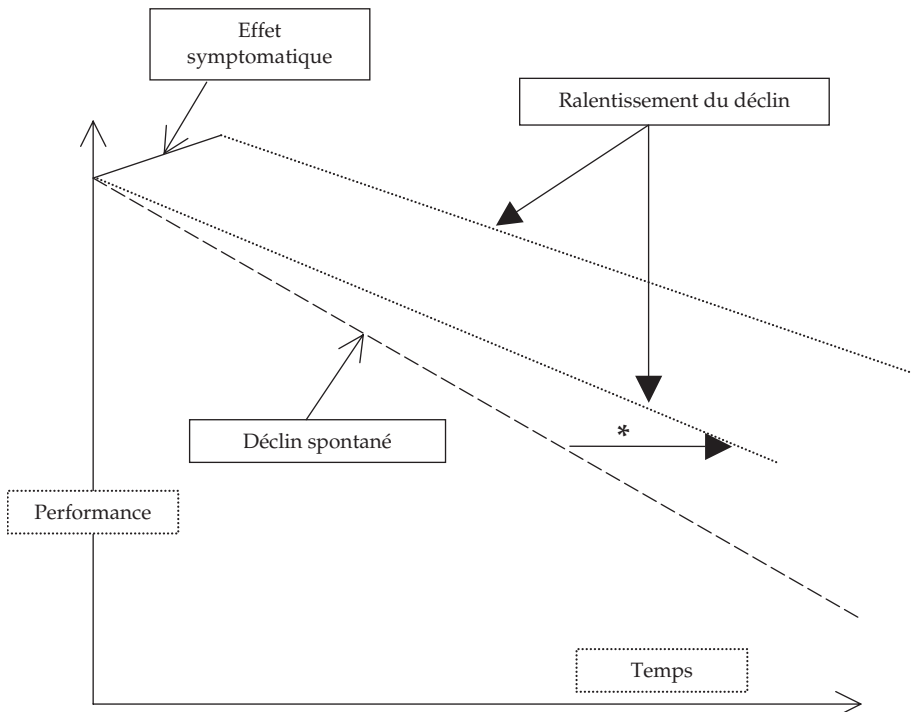


Figure 12.4 : Objectif des thérapeutiques

* La flèche horizontale représente le gain sur le temps pour atteindre un seuil de démence donné

Autres traitements

D'autres traitements pharmacologiques ont été proposés et certains d'entre eux sont en cours d'évaluation.

Autres cholinergiques

D'autres approches thérapeutiques visant à augmenter le niveau cholinergique cérébral comprenant précurseurs de l'acétylcholine, agonistes muscariniques et nicotiniens ont été tentées sans succès. Certains médicaments sont toutefois en développement, comme d'autres IACHÉ ayant potentiellement une plus grande et plus longue efficacité et présentant moins d'effets indésirables.

Antioxydants

Contrairement à d'autres pays (notamment d'Europe : Allemagne, Autriche, Belgique, Estonie, Hongrie, République Tchèque, Roumanie...), l'extrait de *Ginkgo Biloba* (EGb761) n'est pas indiqué dans la maladie d'Alzheimer en France. Ce produit a des propriétés intéressantes à la fois neuroprotectrices, vasculaires, sur la synthèse des neurotransmetteurs et la plasticité neuronale. Il a montré un effet comparable aux IACHÉ sur l'ADAS-Cog (Le Bars et coll., 1997). La revue *Cochrane* 2005 montre que c'est un traitement sans effet indésirable notable avec un effet prometteur sur la cognition, le fonctionnement et l'humeur, mais les conclusions sont tempérées par le fait que beaucoup d'études sont anciennes et n'ont pas le standard méthodologique requis. Un essai thérapeutique récent a comparé l'efficacité de l'EGb761 (160 mg), le donépézil (5 mg) et le placebo, pendant 24 semaines, sur le *Syndrom Kurz test* et le MMSE. Il n'y avait pas de différence significative entre donépézil et EGb761, qui tous deux montraient une efficacité supérieure au placebo (Mazza et coll., 2006). L'efficacité de l'EGb761 semble meilleure aux stades les plus légers de la pathologie (Le Bars et coll., 2002).

Ce produit est en cours d'évaluation dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant une plainte mnésique : étude GEM aux États-Unis (DeKosky et coll., 2006) et GuidAGE en France (Vellas et coll., 2006).

Un inhibiteur de la mono amine oxydase (IMAO-B), antioxydant, la sélégiline (L-deprenyl), a montré un ralentissement de la progression de la maladie d'Alzheimer, tout comme l'alpha-tocophérol, un isoforme de la vitamine E (Sano et coll., 1997). La revue *Cochrane* 2003 conclut que la sélégiline (Birks et Flicker, 2003), bien que sans effet indésirable notable, n'a pas

apporté les espoirs escomptés, quels que soient le domaine étudié, la durée de traitement (allant jusqu'à 69 semaines), et même le stade d'évolution puisque aucun effet n'a été montré dans le MCI (Petersen et coll., 2005). Des doses élevées de vitamine E (>400 UI/j) pourraient être associées à une augmentation de mortalité, toutes causes confondues, d'après une méta-analyse de plus de 135 000 patients (Miller et coll., 2005). D'autres IMAO-B ont été expérimentés, mais le développement du lazabémide, le plus avancé, a été interrompu.

Neuroprotecteurs et agents neurotrophiques

Les développements de la propentofylline et de l'idébénone ont été interrompus, malgré des résultats prometteurs (Marcusson et coll., 1997 ; Gutzmann et Hadler, 1998). D'autres agents de cette classe sont en cours d'évaluation.

Anti-inflammatoires

Ces traitements ont été évalués en raison du processus inflammatoire cérébral observé dans la maladie d'Alzheimer et des études épidémiologiques suggérant un effet protecteur des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (Stewart et coll., 1997). Les essais thérapeutiques (y compris avec les anti-COX-2) n'ont pas montré de bénéfices mais des effets indésirables importants.

En conclusion, les traitements disponibles actuellement sont relativement récents (la plupart ont moins de 10 ans d'utilisation), sont bien tolérés, et leurs effets indésirables sont connus compte tenu de l'effet cholinergique. Leur efficacité est modeste mais réelle et statistiquement significative comme l'ont montré de façon récurrente et concordante les essais randomisés et contrôlés en double aveugle contre placebo. Les IACHÉ ont un effet « classe » et sont d'efficacité globalement comparable entre eux. Cette efficacité est perceptible par les prescripteurs ayant l'habitude de suivre des patients déments, et souvent par les patients et leurs familles à condition qu'ils n'attendent pas de guérison et soient prévenus que l'objectif est de stabiliser les troubles, si possible de les améliorer un peu, et surtout de différer la perte d'autonomie. Toutefois, le fossé entre la pratique et les résultats des essais randomisés, constaté dès les premières années de mise sur le marché des traitements, n'est pas comblé (Frisoni, 2001). Une plus grande efficacité est bien sûr attendue des traitements actuellement en cours d'expérimentation et des futurs médicaments issus de la recherche.

BIBLIOGRAPHIE

AGUGLIA E, ONOR ML, SAINA M, MASO E. An open-label, comparative study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real-word setting. *Curr Med Res Opin* 2004, **20** : 1747-1752

AKAIKE A. Preclinical evidence of neuroprotection by cholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : S8-S11

AUPPERLE PM, KOUMARAS B, CHEN M, RABINOWICZ A, MIRSKI D. Long-term effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioral disturbances in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 52-week open-label study. *Curr Med Res Opin* 2004, **20** : 1605-1612

AURIACOMBE S, PERE J-J, LORIA-KANZA Y, VELLAS B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Curr Med Res Opin* 2002, **18** : 129-138

BALLARD C, GRACE JB, MCKEITH I, HOLMES C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998, **351** : 1032-1033

BARTORELLI L, GIRALDI C, SACCARDO M, CAMMARATA S, BOTTINI G, et coll. Effects of switching from an AChE inhibitor to a dual AChE-BuChE inhibitor in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 1809-1818

BECKER M, ANDEL R, ROHRER L, BANKS SM. The effect of cholinesterase inhibitors on risk of nursing home placement among medicaid beneficiaries with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : 147-152

BEHL P, LANCTOT KL, STREINER DL, GUIMONT I, BLACK SE. Cholinesterase inhibitors slow decline in executive functions, rather than memory, in Alzheimer's disease: a 1-year observational study in the Sunnybrook Dementia Cohort. *Current Alzheimer Research* 2006, **3** : 147-156

BIRKS J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **1** : CD005593

BIRKS J, FLICKER L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, **1** : CD000442

BLENNOW K, DE LEON MJ, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006, **368** : 387-403

BLESA R. Noncognitive symptoms and long-term treatment expectations for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** : S9-S16

BOWEN DM, SMITH CB, WHITE P, DAVISON AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976, **99** : 459-496

BRANGMAN SA. Long-term cholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease: implications for long-term care. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003, **18** : 79-84

308 BRODATY H, WOODWARD M, KARYN B, BARNES N, ALLEN G, et coll. A naturalistic study of galantamine for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006, **20** : 935-943

- BULLOCK R, DENGIZ A. Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years. *Int J Clin Pract* 2005, **59** : 817-822
- BULLOCK R, TOUCHON J, BERGMAN H, GAMBINA G, YUNSHENG H, et coll. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 1317-1327
- BURNS A, GAUTHIER S, PERDOMO C. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007. Epub ahead of print
- CLARK CM, SHEPPARD L, FILLENBAUM GG, GALASKO D, MORRIS JC, et coll. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999, **56** : 857-862
- COURTNEY C, FARRELL D, GRAY R, HILLS R, LYNCH L, et coll. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004, **363** : 2105-2115
- CUMMINGS JL, DONOHUE JA, BROOKS RL. The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer 's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000, **8** : 134-140
- CUMMINGS JL, SCHNEIDER E, TARIOT PN, GRAHAM SM, MEMANTINE MEM-MD-02 STUDY GROUP. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006, **67** : 57-63
- DANTOINE T, AURIACOMBE S, SARAZIN M, BECKER H, PERE J-J, et coll. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract* 2005, **60** : 110-118
- DAVIES P, MALONEY AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976, **2** : 1403
- DAVIS KL, THAL LJ, GAMZU ER, DAVIS CS, WOOLSON RF, et coll. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1253-1259
- DEKOSKY ST, FITZPATRICK A, IVES DG, SAXTON J, WILLIAMSON J, et coll. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia. *Contemp Clin Trials* 2006, **27** : 238-253
- DOODY RS, GELDMACHER DS, GORDON B, PERDOMO CA, PRATT RD, et coll. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001a, **58** : 427-433
- DOODY RS, STEVENS JC, BECK C, DUBINSKY RM, KAYE JA, et coll. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001b, **56** : 1154-1166
- ERKINJUNTTI T, KURZ A, SMALL GW, BULLOCK R, LILIENFELD S, et coll. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther* 2003, **25** : 1765-1782

FARLOW M, GRACON SI, HERSHEY LA, LEWIS KW, SADOWSKY CH, et coll. A controlled trial of tacrine in Alzheimers' disease. The Tacrine Study Group. *J Am Med Assoc* 1992, **268** : 2523-2529

FARLOW M, ANAND R, MESSINA JJ, HARTMAN R, VEACH J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000, **44** : 236-241

FARLOW MR, SMALL GW, QUARG P, ANDREAS K. Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, **20** : 192-197

FELDMAN H, SAUTER A, DONALD A, GÉLINAS I, GAUTHIER S, et coll. The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001a, **15** : 89-95

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, SUBBIAH P, et coll. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001b, **57** : 613-620

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, EMIR B, et coll. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect of caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 737-744

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, XU Y, et coll. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 559-569

FRISONI GB. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice. *J Neurol* 2001, **248** : 551-557

GALLEZ C. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS), 2005 : 256p

GAUTHIER S. Do we have treatment for Alzheimer disease? Yes. *Arch Neurol* 1999, **56** : 738-739

GAUTHIER S, JUBY A, MORELLI L, REHEL B, SCHECTER R, et coll. A large, naturalistic, community-based study of rivastigmine in mild-to-moderate AD: the EXTEND Study. *Curr Med Res Opin* 2006, **22** : 2251-2265

GELDMACHER DS, PROVENZANO G, MCRAE T, MASTEY V, IENI JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 937-944

GILLETTE-GUYONNET S, CORTES F, CANTET C, VELLAS B, REAL.FR GROUP. Long-term cholinergic treatment is not associated with greater risk of weight loss during Alzheimer's disease: data from the French REAL.FR cohort. *J Nutr Health Aging* 2005, **9** : 69-73

GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, CORTES F, NOURHASHEMI F, CANTET C, et coll. Outcome of Alzheimer's disease: potential impact of cholinesterase inhibitors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006, **61A** : 516-520

- GREEN CR, MOHS RC, SCHMEIDLER J, ARYAN M, DAVIS KL. Functional decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 654-661
- GRUNDMAN M, THAL LJ. Trial designs. In : Pharmacotherapy of Alzheimer's disease. GAUTHIER S (ed). Martin Dunitz, London, 1998 : 43-56
- GUTZMANN H, HADLER D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl* 1998, **54** : 301-310
- HARTMANN S, MOBIUS HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003, **18** : 81-85
- HELMER C, ANDRIEU S, PERES K, ORGOGOZO J-M, VELLAS B, et coll. Predictive value of 6-month decline in ADAS-Cog for survival without severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007, **23** : 168-174
- HELMES E, MERSKEY H, FOX H, FRY RN, BOWLER JV, et coll. Pattern of deterioration in senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1995, **52** : 306-310
- HOGAN DB, GOLDLIST B, NAGLIE G, PATTERSON C. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 622-626
- JOHANNSEN P, SALMON E, HAMPPEL H, XU Y, RICHARDSON S, et coll. Assessing therapeutic efficacy in progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006, **20** : 311-325
- JONES RW, SOININEN H, HAGER K, AARSLAND D, PASSMORE P, et coll. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 56-67
- KAPAKI E, PARASKEVAS GP. The cognitive effects of cholinesterase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 871-875
- KATZ IR, JESTE DV, MINTZER JE, CLYDE C, NAPOLITANO J, et coll. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiat* 1999, **60** : 107-115
- KNOPMAN D, SCHNEIDER L, DAVIS KL, TALWALKER S, SMITH F, et coll. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality, Tacine Study Group. *Neurology* 1996, **47** : 166-177
- LANCTOT KL, HERRMANN N, YAU KK, KHAN LR, LIU BA, et coll. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2003, **169** : 557-564
- LE BARS PL, KATZ MM, BERMAN N, ITIL TM, FREEDMAN AM, et coll. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *J Am Med Assoc* 1997, **278** : 1327-1332
- LE BARS PL, VELASCO FM, FERGUSON JM, DESSAIN EC, KIESER M. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb761 in Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 2002, **45** : 19-26

LINGLER JH, MARTIRE LM, SCHULZ R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 983-990

LIVINGSTON G, KATONA C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 2003-2207

LIVINGSTON G, KATONA C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 919-925

LOPEZ OL, BECKER JT, WISNIEWSKI S, SAXTON J, KAUFER DI, et coll. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **72** : 310-314

LOPEZ OL, BECKER JT, SAXTON J, SWEET RA, KLUNK W, et coll. Alteration of a clinically meaningful outcome in the natural history of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibition. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 83-87

LOPEZ-POUSA S, TURON-ESTRADA A, GARRE-OLMO J, PERICOT-NIERGA I, LOZANO-GALLEGO M, et coll. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month period. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, **19** : 189-195

LU CJ, TUNE LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003, **11** : 458-461

MARCUSSON J, ROTHER M, KITTNER B, ROSSNER M, SMITH RJ, et coll. A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. The European Propentofylline Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997, **8** : 320-328

MAZZA M, CAPUANO A, BRIA P, MAZZA S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur Neurol* 2006, **13** : 981-985

MCSHANE R, AREOSA SASTRE A, MINAKARAN N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **2** : CD003154

MENENDEZ-GONZALEZ M, CALATAYUD MT, BLAZQUEZ-MENES B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005, **8** : 289-291

MICHEL BF, ESTADIEU M-C, GERIOT C, BERTHEZÈNE P, ALLAIN H, et coll. Traitement de la maladie d'Alzheimer au long cours: à propos d'une cohorte de 255 patients traités quatre ans par tacrine. *Rev Neurol (Paris)* 2001, **157** : 1365-1375

MILLER ERR, PASTOR-BARRIUSO R, DALAL D, RIEMERSMA RA, APPEL LJ, et coll. Meta-analysis high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005, **142** : 37-46

MOHS RC, DOODY RS, MORRIS JC, IENI JR, ROGERS SL, et coll. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients.

NEUMANN PJ, HERMANN RC, KUNTZ KM, ARAKI SS, DUFF SM, et coll. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1138-1145

OTT BR, LAPANE KL. Tacrine therapy is associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 35-40

PERRAS C, SHUKLA VK, LESSARD C, SKIDMORE B, BERGMAN H, et coll. Inhibiteurs de la cholinestérase pour la maladie d'Alzheimer: examen systématique des essais cliniques contrôlés et randomisés. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé. Rapport technologique n°58, septembre 2005 : 139p

PERRY EK, GIBSON PH, BLESSED G, PERRY RH, TOMLINSON BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977, **34** : 247-265

PERRY E, KILFORD L, LEES AJ, BURN DJ, PERRY RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003, **54** : 235-238

PESKIND ER, POTKIN SG, POMARA N, OTT BR, GRAHAM SM, et coll. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006, **14** : 704-715

PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005, **352** : 2379-2388

PIJNENBURG YA, SAMPSON EL, HARVEY RJ, FOX NC, ROSSOR MN. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, **18** : 67-72

PORSTEINSSON AP, TARIOT PN, ERB R, COX C, SMITH EE, et coll. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001, **9** : 58-66

PRYSE-PHILLIPS W. Do we have drugs for dementia? No. *Arch Neurol* 1999, **56** : 735-737

QIZILBASH N, WHITEHEAD A, HIGGINS J, WILCOCK G, SCHNEIDER L, et coll. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia Trialists' Collaboration. *J Am Med Assoc* 1998, **280** : 1777-1782

RAINER M, MUCKE HAM, KRUGER-RAINER C, KRAXBERGER E, HAUSHOFER M, et coll. Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. *J Neural Transm* 2001, **108** : 1327-1333

RASKIND MA, PESKIND ER, WESSEL T, YUAN W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000, **54** : 2261-2268

RASKIND MA, PESKIND ER, TRUYEN L, KERSHAW P, DAMARAJU CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months. *Arch Neurol* 2004, **61** : 252-256

REISBERG B, DOODY R, STÖFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, et coll. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, **348** : 1333-1341

RIDHA BH, JOSEPHS KA, ROSSOR MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005, **65** : 481-482

RIEPE MW, ADLER G, IBACH B, WEINKAUF B, TRACIK F, et coll. Domain-specific improvement of cognition on memantine in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007, **23** : 301-306

ROCKWOOD K, MACKNIGHT C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. *Neuroepidemiology* 2001, **20** : 51-56

ROE CM, ANDERSON MJ, SPIVACK B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 836-842

ROGERS SL, FARLOW MR, DOODY RS, MOHS R, FRIEDHOFF LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998, **50** : 136-145

ROGERS SL, DOODY RS, PRATT RD, IENI JR. 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

ROSEN WG, MOHS RC, DAVIS KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1356-1364

ROSLER M, RETZ W, RETZ-JUNGINGER P, DENNLER HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998, **11** : 211-216

SALMON DP, THAL LJ, BUTTERS N, HEINDEL WC. Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology* 1990, **40** : 1225-1230

SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG, KLAUBER MR, SCHAFER K, et coll. A controlled-trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1216-1222

SCHMITT FA, ASHFORD JW, ERNESTO C, SAXTON J, SCHNEIDER LS, et coll. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** (Suppl 2) : S51-S56

SCHNEIDER LS, OLIN JT. Clinical global impressions in Alzheimer's clinical trials. *Int Psychogeriatr* 1996, **8** : 277-290

SELTZER B, ZOLNOUNI P, NUNEZ M, GOLDMAN R, KUMAR D, et coll. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004, **61** : 1852-1856

SMALL GW, KAUFER D, MENDIONDO MS, QUARG P, SPIEGEL R. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int J Clin Pract* 2005, **59** : 473-477

STERN RG, MOHS RC, DAVIDSON M, SCHMEIDLER J, SILVERMAN J, et coll. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 390-396

STEWART WF, KAWAS C, CORRADA M, METTER EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997, **48** : 626-632

SUH G-H, JU YS, YEON BK, SHAH A. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 817-824

SUMMERS WK, MAJOVSKI LV, MARSH GM, TACHIKI K, KLING A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986, **315** : 1241-1245

TARIOT PN, SOLOMON PR, MORRIS JC, KERSHAW P, LILIENFELD S, et coll. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000, **54** : 2269-2276

TARIOT PN, CUMMINGS JL, KATZ IR, MINTZER J, PERDOMO CA, et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001, **49** : 1590-1599

TARIOT PN, FARLOW MAR, GROSSBERG GT, GRAHAM SM, MCDONALD S, et coll. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004, **291** : 317-324

TRINH NH, HOBLYN J, MOHANTY S, YAFFE K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2003, **289** : 210-216

VELLAS B, GAUTHIER S, ALLAIN H, ANDRIEU S, AQUINO J-P, et coll. Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère. *Rev Neurol (Paris)* 2005, **161** : 868-877

VELLAS B, ANDRIEU S, OUSSET P-J, OUZID M, MATHIEX-FORTUNET H. The GuidAge study. Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology* 2006, **67** (Suppl 3) : S6-S11

WALLIN AK, GUSTAFSON L, SJOGREN M, WATTMO C, MINTHON L. Five-year outcome of cholinergic treatment of Alzheimer's disease: early response predicts prolonged time until nursing home placement, but does not alter life expectancy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **18** : 197-206

WILCOCK G, HOWE I, COLES H, LILIENFELD S, TRUYEN L, et coll. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. GAL-GBR-2 Study Group. *Drug Aging* 2003, **20** : 777-789

WILKINSON DG, PASSMORE AP, BULLOCK R, HOPKER SW, SMITH R, et coll. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002, **56** : 441-445

WINBLAD B, JELIC V. Long-term treatment of Alzheimer disease: efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** Suppl 1 : S2-S8

WINBLAD B, PORITIS N. Memantine in severe dementia : results of the 9M-Best Study (Benefit and Efficacy in Severely demented patients during Treatment with Memantine). *Int J Geriatr Psychiatr* 1999, **14** : 135-146

WINBLAD B, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, WALDEMAR G, et coll. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001, **57** : 489-495

WINBLAD B, KILANDER L, ERIKSSON S, MINTHON L, BATSMAN S, et coll. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006a, **367** : 1057-1065

WINBLAD B, WIMO A, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, et coll. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006b, **21** : 353-363

YESAVAGE JA, TINKLENBERG JR, HOLLISTER LE, BERGER PA. Vasodilators un senile dementia: a review of the litterature. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 220-223

ZARIT SH, ZARIT JM. The memory and behavior problems checklist and the Burden Interview. University Park PA, Pensylvannia State University, 1987

13

Prise en charge non pharmacologique

La maladie d'Alzheimer ayant un retentissement sur le fonctionnement non seulement cognitif mais aussi psychologique et social du patient, il existe aujourd'hui un large consensus selon lequel la prise en charge des malades ne doit pas se limiter au traitement pharmacologique mais doit associer des approches non médicamenteuses. De nombreuses approches non médicamenteuses ont ainsi été proposées pour améliorer la prise en charge des patients souffrant de démence. Certaines s'appuient sur une approche psychosociale, d'autres sont issues du champ de la psychopathologie. D'autres encore ont été développées au regard des connaissances issues de la neuropsychologie cognitive. Elles ont toutes pour objectif d'optimiser la prise en charge du malade en ciblant différents aspects de la maladie en fonction de la thérapie appliquée : le fonctionnement cognitif, les troubles du comportement, l'autonomie ou le bien-être du patient. Ces thérapies sont appliquées aussi bien dans les consultations mémoire, que dans les accueils de jour, les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou encore les cabinets d'orthophonie. Le recours à ce type d'approche est croissant en France. Il en résulte un alourdissement des coûts de prise en charge de la maladie. Pour autant, la justification et l'intérêt clinique de ces actes ne sont pas unanimement reconnus. Le rapport de l'Anaes en 2003 ainsi que plus récemment celui de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Opeps) en 2005 soulignent la nécessité de mener des essais cliniques randomisés et contrôlés pour statuer sur l'utilité de ces techniques dans la maladie d'Alzheimer.

Ce chapitre fait état des principales techniques de prise en charge non médicamenteuses utilisées dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et des résultats obtenus auprès des patients présentant un syndrome démentiel.

Thérapies basées sur la cognition

Différentes techniques ciblent le renforcement des capacités cognitives du patient.

Stimulation cognitive ou « ateliers mémoires »

Cette prise en charge est une des techniques les plus couramment proposées aux patients. Elle a pour objectif la stimulation générale de la cognition. L'amélioration attendue des capacités cognitives du patient passe par la réalisation d'exercices variés ciblant différentes capacités cognitives comme la mémoire verbale, la mémoire de travail, la fluence verbale, la compréhension écrite et orale, les fonctions exécutives.

Une méta-analyse effectuée par la *Cochrane Library* portant sur les essais cliniques randomisés comparatifs a évalué l'efficacité des approches de stimulation et de rééducation cognitive collective dans les stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer (Clare et coll., 2003). Cette étude a retenu 6 essais (tableau 13.I). Sur la base des résultats de cette méta-analyse, les auteurs concluent qu'aucune de ces études ne permet de démontrer une efficacité avérée de ces approches, bien que des effets modérés – mais non significatifs – ont pu être observés dans différents domaines de la cognition. Cette conclusion doit toutefois être pondérée en raison du très faible nombre d'essais disponibles.

D'autres essais contrôlés randomisés ont été publiés postérieurement à cette méta-analyse. Un premier essai réalisé auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée et de *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a comparé une intervention consistant en un support psychosocial appliqué à l'aidant à une intervention associant support psychosocial à l'aidant et programme de stimulation cognitivo-motrice appliqué au patient (Olazaran et coll., 2004). Les résultats ont montré une amélioration cognitive limitée mais néanmoins significative au cours du premier mois dans le groupe bénéficiant du programme de stimulation cognitivo-motrice. À 6 et 12 mois, aucune différence significative avec le groupe témoin n'était observée, mais une diminution de la symptomatologie dépressive était rapportée à 12 mois. Une lettre à l'éditeur a été publiée par la suite par Kavirajan (2005), remettant en question la qualité méthodologique de cet essai, en particulier la procédure d'évaluation en aveugle, le choix des tests statistiques ou encore l'absence d'indication concernant l'adhérence au programme des patients et le nombre de sorties d'étude.

Un deuxième essai mené par Orrell et coll. (2005) s'est intéressé aux effets à moyen terme d'un programme de stimulation cognitive. L'évaluation des patients réalisée dans la semaine qui suivait la fin du programme d'intervention a montré une amélioration des performances cognitives et de la qualité de la vie. En revanche, l'évaluation à plus long terme, soit 16 semaines après l'arrêt de la prise en charge, a montré un déclin cognitif chez les patients qui présentaient alors un score final au MMSE et à l'échelle de qualité de vie inférieurs à leurs scores initiaux et qui semblent également inférieurs aux mesures du groupe n'ayant pas bénéficié de stimulation.

Tableau 13.1 : Essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité des approches de stimulation et de rééducation cognitive dans une approche collective dans les stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer (Clare et coll., 2003)

Référence	Sujets	Intervention	Fréquence des séances	Nombre de semaines
Heiss et coll., 1994	80 patients atteints de maladie d'Alzheimer MMSE : 13 à 26	Exercices sur ordinateur de mémoire, fonctions motrices, perception	1 heure, 2 fois par semaine	24
Quayhagen et coll., 1995	79 patients atteints de maladie d'Alzheimer Stades légers à modérés (Mattis DRS)	Exercices « écologiques » de mémoire, résolution de problèmes, fluence verbale	1 h par jour, 6 jours par semaine par l'aidant	12
de Vreese et coll., 1998	24 patients atteints de maladie d'Alzheimer CDR : 1 à 2	Exercices de mémoire, de langage, orientation	2 fois par semaine séances individuelles de 45 mn avec l'aidant	12
Quayhagen et coll., 2000	103 déments (Alzheimer, vasculaire, Parkinson) Stades légers à modérés (Mattis DRS)	Exercices « écologiques » de mémoire, résolution de problèmes, fluence verbale	5 jours par semaine	8
Davis et coll., 2001	37 patients atteints de maladie d'Alzheimer MMSE : 15 à 29	Techniques de révalidation centrées sur la récupération d'informations personnelles	1 h par semaine + 30 mn 6 jours par semaine à domicile	5
Koltai et coll., 2001	22 déments CDR : 0,5 à 1	Récupération espacée, association nom-visage, élaboration verbale, répétition, aides externes, <i>coping</i>	1 h par semaine en groupe + 6 séances individuelles	5

MMSE : *Mini Mental State Examination* ; Mattis DRS : *Mattis Dementia Rating Scale* ; CDR : *Clinical Dementia Rating*

Une étude préliminaire a également testé un outil multimédia (IMIS : *Interactive Multimedia Internet-based System*) comme support de stimulation cognitive pour des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Tarraga et coll., 2006). Cet outil, accessible via un site Internet, permet de réaliser différents types d'exercices (mémoire, calcul, orientation, gnosies...) dont la difficulté augmente en fonction des performances des sujets. Cet outil présente ainsi l'avantage d'être conçu pour s'adapter aux propres performances du patient contrairement aux programmes réalisés en groupe où les patients

s'exposent à des risques de mises en échec. Il permet également d'être utilisé à domicile. L'évaluation des patients à 24 semaines montre un score plus élevé à l'ADAS-Cog chez les patients ayant bénéficié de cet entraînement par rapport aux sujets témoins. Cette étude n'a toutefois porté que sur 15 sujets.

Enfin, en désaccord avec les résultats de la méta-analyse de Clare et coll. (2003) qui concluait à une absence d'effet des thérapies d'entraînement cognitif dans la maladie d'Alzheimer, la méta-analyse de Sitzer et coll. (2006) publiée récemment conclut en faveur d'un effet positif de ces thérapies. Il faut souligner que dans cette dernière méta-analyse, les critères de sélection, sur le plan à la fois conceptuel et méthodologique, des études incluses sont beaucoup plus larges, ce qui a eu pour conséquence d'une part d'inclure des études de faible qualité méthodologique et d'autre part de mélanger des études ayant employé des techniques très différentes. En particulier les thérapies dites de « restauration », pour lesquelles l'effet rapporté était le plus important, regroupaient des techniques de récupération espacée pour le ré-apprentissage d'informations, de rééducation de l'orientation, mais aussi des thérapies qui ne sont habituellement pas qualifiées de « cognitives » comme la réminiscence.

Approche individuelle de réhabilitation cognitive

Cette autre approche basée sur la cognition repose sur deux constats. Il est tout d'abord bien admis que les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent une certaine hétérogénéité sur le plan des déficits cognitifs. Par ailleurs, certains aspects du fonctionnement cognitif des patients peuvent être sélectivement et profondément affectés alors que d'autres sont préservés beaucoup plus longtemps au cours de la maladie. Les techniques de réadaptation cognitive prennent en compte cette hétérogénéité dans les atteintes en proposant une approche strictement individuelle et ciblée sur une tâche précise (activité quotidienne, activité de loisir, apprentissage d'informations ciblées...). Le principe sera de définir une stratégie permettant de contourner les déficits cognitifs du patient faisant obstacle à la réalisation de la tâche en exploitant les capacités cognitives résiduelles de celui-ci pour réapprendre à réaliser cette tâche. Dans la maladie d'Alzheimer, les capacités résiduelles sur lesquelles va s'appuyer essentiellement la rééducation relèvent de systèmes de mémoire tels que la mémoire procédurale ou la mémoire implicite. La prise en charge sera donc définie en fonction des résultats du bilan des déficits cognitifs, des capacités préservées et des facteurs d'optimisation des performances à la tâche ciblée. Les techniques de réadaptation appliquées aux patients déments s'appuient généralement sur le principe de « l'apprentissage sans erreur » (Clare et coll., 2000). Un patient présentant un trouble sévère de mémoire épisodique ne peut en effet tirer bénéfice des erreurs qu'il commet au cours d'un apprentissage.

320 Au contraire, confronté à plusieurs reprises à une même situation, le sujet

dément reconnaît de manière implicite la situation sans en avoir le souvenir conscient et aura tendance à reproduire le premier comportement adopté face à cette situation, maximisant le risque de reproduire l'erreur initiale. L'apprentissage sans erreur limite donc la possibilité de produire des erreurs en amenant le patient à la réponse correcte et en évitant de demander au patient de récupérer explicitement la réponse. L'apprentissage de la réponse dans une tâche donnée peut se faire par exposition répétée à la bonne réponse. La restitution de la réponse peut ensuite se faire selon le principe de la récupération espacée, une méthode consistant à tester le souvenir de l'information-cible (par exemple, localisation d'objets) après des intervalles de rétention de temps de plus en plus longs (Camp et coll., 1996). Ces approches peuvent également utiliser la méthode d'estompage consistant à faire apprendre des informations au patient en estompant progressivement les indices qui lui sont fournis jusqu'à ce que la réponse correcte soit produite en l'absence d'indice.

Du fait de la nécessité d'une approche individuelle et adaptée à chaque patient, les bénéfices de ces techniques de prise en charge ont pour la plupart été rapportés à partir de l'étude de cas uniques (par exemple, Adam et coll., 2000 ; Lekeu et coll., 2002) ou sur de petits échantillons. Clare et coll. (2002), par exemple, montrent que des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré sont capables de réapprendre des associations nom-visage grâce à la méthode d'apprentissage sans erreur et que cet apprentissage était maintenu 6 mois après l'intervention. L'étude portait sur 12 patients.

Une étude récente a évalué les bénéfices d'un programme ciblant les activités de la vie quotidienne, défini de manière individuelle (Graff et coll., 2006). Les patients apprenaient à utiliser des aides externes et des stratégies de compensation afin d'optimiser la réalisation de ces activités tandis que les aidants recevaient des conseils et un entraînement spécifique leur apprenant à superviser efficacement les activités du patient et à trouver des solutions pour contourner les difficultés que leur parent pouvait rencontrer dans la réalisation de ces activités. L'étude a porté sur 114 patients randomisés soit dans le groupe intervention soit dans le groupe témoin. L'efficacité de l'intervention était évaluée au moyen d'une échelle d'aptitudes physiques et instrumentales (AMPS, *Assessment of motor and process skills*), un questionnaire d'altération des activités quotidiennes ainsi qu'un questionnaire de sentiment de compétence recueilli auprès des aidants. Les résultats ont mis en évidence pour le groupe ayant bénéficié de ce programme une amélioration de ces mesures à la fois chez les patients et les aidants. La différence des scores entre le groupe intervention et le groupe témoin restait significative 3 mois après l'intervention. Cette étude illustre l'intérêt des programmes de prise en charge reposant non pas sur une approche systématique de la maladie mais sur une approche ciblant les difficultés des patients de manière individuelle et privilégiant l'adéquation entre l'aide apportée et les difficultés rencontrées au quotidien par les patients. Les bénéfices rapportés sont d'autant plus intéressants qu'ils sont obtenus à la suite d'un programme relativement « léger » (10 séances

d'une heure) si l'on compare ce programme à d'autres programmes décrits dans la littérature, et qu'ils semblent maintenus 3 mois après l'intervention.

Thérapies basées sur l'environnement

D'autres thérapies se fondent sur une meilleure adéquation entre le patient et son environnement.

Rééducation de l'orientation (*Reality orientation therapy*)

Les thérapies par rééducation de l'orientation ont d'abord été décrites comme des thérapies destinées à améliorer la qualité de vie des personnes âgées confuses. Cette thérapie consiste à adapter l'environnement du patient dément de manière à lui fournir un maximum d'informations favorisant son orientation dans le temps et dans l'espace dans le but d'améliorer sa perception et ses capacités de contrôle de l'environnement. La variété des méthodes utilisées à ces fins est large, mais la plupart reposent sur la présentation répétée d'informations concernant le temps, l'espace ou encore l'identité des personnes constituant l'entourage du patient. La thérapie peut se dérouler soit de manière continue tout au long de la journée au cours de laquelle l'équipe de soignants spécialement formée veille en permanence à cadrer, informer et rassurer les patients. Les soignants sont ainsi incités à rappeler aux personnes prises en charge le plus fréquemment possible le jour, la date, le lieu, l'identité et la qualité des personnes qui l'entourent. L'information présentée en continu est fournie non seulement par répétition verbale mais s'appuie également sur d'autres modalités de présentation telles que la présence de signalisation visuelle. Outre la présence d'informations disponibles en continu, cette thérapie peut également s'appuyer sur des séances « intensives » de rééducation au cours desquelles les patients réalisent en groupe une série d'activités centrées sur l'orientation. Par exemple, un des outils très souvent utilisés pendant ces séances est le tableau d'orientation qui affiche la date, l'heure, le lieu, le nom des participants, le temps qu'il fait, la saison, le prochain repas prévu... Ces séances sont parfois organisées de manière quotidienne ou hebdomadaire et durent généralement de 30 minutes à une heure.

Une revue de la littérature a été réalisée par la *Cochrane Library* (Spector et coll., 2000) portant sur les études ayant évalué l'efficacité des techniques de rééducation de l'orientation dans la démence. Les critères de sélection stricts de la *Cochrane Library* ne retiennent que 8 essais randomisés sur 43 articles publiés. Les données de deux d'entre eux n'ont pu être exploitées. La méta-analyse a finalement été réalisée à partir des données de 6 essais portant sur un total de 125 patients (tableau 13.II). Les mesures utilisées pour évaluer l'efficacité reposaient sur différentes échelles explorant les fonctions

cognitives. Trois essais ont étudié l'efficacité de cette technique sur le comportement. Les groupes témoins bénéficiaient d'une thérapie de réminiscence, d'une thérapie de socialisation mais sans activités d'orientation en groupe, d'une thérapie occupationnelle, ou ne recevaient aucune thérapie. Malgré certaines réserves méthodologiques, les auteurs de cette revue concluent à une efficacité de la rééducation de l'orientation, à la fois pour les aspects cognitifs et pour les aspects comportementaux durant la période de traitement. Ces résultats sont encourageants mais il est difficile de savoir lesquelles des actions réalisées au cours de ces programmes sont réellement efficaces. L'essai qui contribue statistiquement le plus à ce résultat est l'étude de Breuil et coll. (1994). Or, cette étude est celle qui propose le moins de séances aux patients (10 séances au total *versus* 20, 40, 60, 100 et jusqu'à 105 séances) et le contenu des séances proposées aux patients ne reposait pas exclusivement sur des exercices d'orientation. Il est également difficile de savoir si le bénéfice de cette thérapie est maintenu au-delà de l'intervention, les données des différentes études étant discordantes.

Tableau 13.II : Essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité des approches de rééducation de l'orientation dans la maladie d'Alzheimer (Spector et coll., 2000)

Référence	Sujets	Fréquence des séances	Nombre de semaines
Woods et coll., 1979	18 patients présentant un déficit mnésique et/ou « désorientés »	30 mn, 5 fois par semaine	20
Wallis et coll., 1983	38 patients déments institutionnalisés	30 mn, 5 fois par semaine	12
Baines et coll., 1987	15 patients avec détérioration cognitive modérée à sévère	30 mn, 5 fois par semaine	4
Ferrario et coll., 1991	13 patients institutionnalisés avec détérioration cognitive	60 mn, 5 fois par semaine	21
Gerber et coll., 1991	19 patients déments	60 mn, 4 fois par semaine	10
Breuil et coll., 1994	56 patients déments	60 mn, 2 fois par semaine	5

Partant de cette conclusion, une étude a eu pour objectif de tenter de reproduire ces résultats dans un essai randomisé portant sur 115 patients (Spector et coll., 2003). Conformément à l'étude de Breuil et coll. (1994), les auteurs ont défini un programme de stimulation associant une approche de rééducation de l'orientation et une approche plus générale de stimulation cognitive c'est-à-dire ciblant d'autres processus cognitifs que l'orientation (par exemple, jeux de mots, reconnaissance de visages célèbres, rendre la monnaie...). Les patients suivaient ainsi 14 sessions (2 séances hebdomadaires pendant 7 semaines) de 45 minutes. Les résultats ont montré une légère amélioration

au MMSE (0,9 point), à l'ADAS-cog (1,9 point) ainsi qu'à une échelle de qualité de vie (QoL-AD). En revanche, aucune amélioration n'a été observée sur les mesures comportementales (CAPE-BRS), la communication et les interactions sociales (*Holden Communication Scale*), la dépression (échelle de Cornell), ou l'anxiété (*Rating Anxiety in Dementia*).

Dans une étude récente, Onder et coll. (2005) testent l'efficacité d'une thérapie par rééducation de l'orientation sur 156 patients randomisés soit dans le groupe recevant la thérapie soit dans le groupe témoin. L'intervention a duré 25 semaines et était réalisée au domicile du patient par l'aidant après avoir reçu une formation à la thérapie par rééducation de l'orientation. À l'issue de l'intervention, les résultats montrent une amélioration légère mais significative de la cognition (+0,2 points au MMSE et +0,4 points à l'ADAS-cog). Toutefois, tout comme dans l'étude précédente, aucune amélioration n'est observée sur le plan du comportement ou des capacités fonctionnelles des patients. Les mesures concernant la qualité de la vie ou le fardeau de l'aidant ne présentent pas d'amélioration non plus.

Thérapies psychosociales

Ces approches sont essentiellement destinées à améliorer l'estime de soi, les capacités de socialisation ou de communication et à réduire les troubles du comportement.

Thérapie par évocation du passé (*Reminiscence therapy*)

Les thérapies par réminiscence sont basées sur l'évocation de souvenirs autobiographiques anciens du sujet, relativement préservés au cours de la démence, y compris à des stades avancés. Les objectifs de ce type de thérapie sont d'améliorer l'estime de soi du patient et de stimuler les capacités de socialisation résiduelles. Un travail sur les souvenirs est réalisé le plus souvent au cours de séances hebdomadaires. Au cours de ces séances, le sujet évoque des événements particuliers, des expériences ou des activités passées de sa vie. Les objectifs de ce type de thérapie sont d'améliorer l'estime de soi du patient et de stimuler les capacités de socialisation résiduelles. Différents média peuvent être utilisés comme supports susceptibles de faciliter la récupération de ces souvenirs : photographies, objets personnels, musiques, chansons anciennes, enregistrements familiaux... Les séances se déroulent généralement en groupes auxquels participent plusieurs patients, en groupes « familiaux » où participent les patients et certains membres appartenant à leur cercle familial ou amical qui sont invités à remémorer les souvenirs du passé avec les patients ; elles peuvent également se dérouler sous forme de sessions individuelles. Les séances étant fondées sur l'évocation de souvenirs

relatifs à la vie de chaque patient, la coopération des proches du patient est particulièrement importante. D'une manière générale, les aidants familiaux sont invités à participer activement à la préparation de chaque séance, ils choisissent les souvenirs importants que le patient sera amené à évoquer et ils fournissent les objets ou photographies appropriés qui serviront de support à l'évocation des souvenirs.

Woods et coll. (2005) ont réalisé une méta-analyse des études ayant utilisé la thérapie par réminiscence pour la *Cochrane Library*. Cinq essais randomisés seulement correspondaient aux critères de sélection des auteurs (tableau 13.III). Cependant, seuls 4 essais ont pu être inclus dans la méta-analyse, l'essai de Goldwasser et coll. (1987) ne présentant pas de données suffisantes. D'après les conclusions de cette méta-analyse, il semble que les thérapies par évocation du passé aient une efficacité significative sur la cognition mais essentiellement limitée à la mémoire autobiographique ainsi que sur la symptomatologie dépressive des sujets y compris 4 à 6 semaines après l'intervention. Elles semblent aussi avoir une efficacité significative sur les troubles du comportement, mais celle-ci est limitée à la durée de l'intervention. Les études rapportent également une réduction du stress de l'aidant ainsi qu'une meilleure connaissance des soignants vis-à-vis des patients. Les interventions évaluées apparaissaient toutefois très hétérogènes : certaines consistant en des entretiens individuels, d'autres en des séances de groupe ; certaines incluant les familles, d'autres exclusivement centrées sur le patient.

Tableau 13.III : Essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité de la thérapie par réminiscence dans la maladie d'Alzheimer (Woods et coll., 2005)

Référence	Échantillon	Intervention	Fréquence	Nombre de semaines
Baines et coll., 1987	15 patients présentant une détérioration cognitive modérée à sévère	En groupe	5 fois par semaine	4
Goldwasser et coll., 1987 (étude secondairement exclue de la revue de Woods)	30 déments	En groupe	2 fois par semaine	5
Morgan, 2000	17 déments en institution, présentant une détérioration cognitive modérée à sévère	Individuelle	1 fois par semaine	12
Thorgrimsen et coll., 2002	11 déments modérés 11 aidants	En groupe avec participation des aidants	1 fois par semaine	18
Lai et coll., 2004	101 patients en institution, présentant une détérioration cognitive modérée à sévère	Individuelle	1 fois par semaine	6

Thérapie par l'empathie (*Validation therapy*)

Les problèmes de communication comme la difficulté à s'exprimer avec autrui ou les problèmes de compréhension sont particulièrement invalidants pour les personnes démentes. Au fur et à mesure que la démence progresse, ces problèmes s'accroissent. C'est pourquoi la thérapie par empathie développée par Feil (1982 et 1993) vise à améliorer et promouvoir la communication avec le patient dément quel que soit son stade d'évolution. Il s'agit de reconnaître, de comprendre, et de soutenir le discours et les sentiments des sujets déments, quelle qu'en soit leur réalité. Ces thérapies s'attachent ainsi à identifier les émotions que les patients peuvent exprimer et à les valider par des techniques de communication qui relèvent aussi bien de la communication verbale que non verbale. C'est pourquoi ces thérapies ne peuvent être appliquées que par un personnel soignant formé dans le domaine de la communication non verbale. Elles essaient également d'exploiter les capacités résiduelles de communication des patients déments comme par exemple certaines stéréotypies comportementales longtemps préservées afin d'augmenter chez les sujets la sensation de contrôle et d'adaptation à l'environnement et aux situations. Feil (1993) a ainsi formalisé des recommandations en 14 points visant à caractériser un type de comportement homogène et cohérent à tenir à l'égard du dément. Ces recommandations préconisent de privilégier face à un patient dément les comportements suivants :

- se concentrer ;
- capter le regard et maintenir un contact visuel sincère et proche ;
- parler d'une voix claire, basse et affectueuse ;
- utiliser des mots simples, apaisants et concrets afin de créer la confiance ;
- reformuler ce qu'exprime le patient ;
- utiliser la polarité ;
- utiliser l'ambiguïté (utiliser des pronoms comme « ils » ou « elles » pour remplacer des mots inconnus utilisés par le patient) ;
- faire imaginer le contraire pour trouver des solutions ;
- utiliser des supports favorisant l'émergence de souvenirs ;
- observer, puis copier les mouvements et les émotions de la personne démente (technique du « miroir ») ;
- associer le comportement avec les besoins non satisfaits ;
- identifier et utiliser le sens préféré (la vue, l'odorat, l'ouïe, le toucher ou le goût) ;
- toucher ;
- utiliser la musique.

Les bénéfices de la thérapie de validation ne sont pas documentés par des études rigoureuses mais relèvent plutôt d'observations empiriques (Scanland et Emershaw, 1993). Une revue de la *Cochrane Library* portant spécifiquement sur l'évaluation des thérapies par empathie dans le traitement de la démence et des troubles cognitifs a été réalisée par Neal et Briggs (2003).

326 Sur les 21 études publiées, seulement 3 études correspondaient à des essais

randomisés : Peoples (1982), Robb et coll. (1986), Toseland et coll. (1997) (tableau 13.IV). Les données de ces études n'étaient toutefois pas suffisantes pour pouvoir être « poolées » dans une méta-analyse. Ces études ne rapportaient pas d'amélioration sur la cognition ou sur les activités de la vie courante. En revanche, une amélioration de l'état des patients atteints de dépression (échelle Moses) à 1 an a été rapportée dans l'étude de Toseland et coll. (1997). Concernant le comportement (*Behavior Assessment Tool*), une étude rapporte une amélioration de la mesure à 6 semaines (Peoples, 1982). En résumé, en raison du nombre limité d'études contrôlées, les données d'évaluations portant sur ces techniques sont donc insuffisantes pour permettre de statuer sur leur efficacité dans le cadre de la démence, en particulier sur les troubles cognitifs.

Tableau 13.IV : Essais randomisés ayant évalué l'efficacité de la thérapie par validation chez des sujets déments (Neal et Briggs, 2003)

Référence	Échantillon	Intervention	Fréquence	Nombre de semaines
Peoples, 1982	21 résidents en institution Stades 2 et 3 à l'échelle de N. Feil (démence légère)	En groupe	Tous les jours	6
Robb et coll., 1986	36 patients en institution présentant une désorientation modérée à sévère ou une démence	En groupe	2 fois par semaine	36
Toseland et coll., 1997	59 déments modérés à sévères vivant en institution	En groupe	4 fois par semaine	52

Thérapies basées sur l'activité motrice (*Movement therapy*)

Il est bien connu que l'inactivité affaiblit la personne âgée, et qu'*a contrario* la pratique régulière d'une activité physique peut induire des changements physiques chez les personnes âgées. Des thérapies basées sur la stimulation de l'activité motrice ont donc été proposées dans la démence avec pour but d'améliorer les habiletés motrices et/ou cognitives du patient dément. Les séances d'entraînement peuvent cibler différentes composantes de la fonction motrice comme l'équilibre, la mobilité, la force ou la résistance. Un des intérêts de ces programmes de stimulation est qu'ils peuvent s'appliquer à tous les stades de sévérité.

Heyn et coll. (2004) ont réalisé une méta-analyse afin d'évaluer l'efficacité de l'exercice physique chez les patients déments ou présentant des troubles cognitifs. Cette revue rapporte un effet positif de l'exercice physique sur les capacités physiques, certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles

et certains aspects du comportement qui diffèrent selon les études. Toutefois, les essais inclus dans cette méta-analyse ne portent pas exclusivement sur des patients atteints de maladie d'Alzheimer, mais des essais portent sur des sujets âgés sans étiquette diagnostique claire. En outre, la qualité méthodologique des essais retenus est relativement faible, les deux limites les plus importantes étant la taille des échantillons et la rareté de la procédure d'évaluation en aveugle : sur les 30 essais inclus dans la méta-analyse, l'évaluation de l'efficacité était réalisée en aveugle de la thérapie pour 6 études seulement. Enfin, les interventions évaluées étaient très hétérogènes, du point de vue de la nature de l'intervention (marche, exercices de flexibilité, exercices isotoniques, aérobic, renforcement musculaire), de la durée de la prise en charge (2 à 112 semaines), de la fréquence (1 à 6 sessions par semaine) ou de la durée de chacune des sessions (20 à 150 minutes).

Thérapies basées sur une stimulation sensorielle

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent souvent une tendance au repli sur soi en raison notamment de l'apathie progressive qui s'installe, d'éventuels symptômes dépressifs et de la détérioration cognitive. Cet isolement progressif est probablement renforcé par la réduction des stimulations sensorielles mais également par la diminution de l'acuité sensorielle qui semble associée à la maladie d'Alzheimer. C'est ainsi que certains auteurs ont justifié l'utilisation dans la démence de techniques de stimulation sensorielle très variées parmi lesquelles on peut citer les techniques suivantes.

Musicothérapie

S'appuyant sur les qualités non verbales de la musique, avec les éléments musicaux que sont le son, le rythme, la mélodie ou l'harmonie, les thérapeutes ont trouvé une application de choix de la musicothérapie dans le champ de la démence pour pallier certaines compétences langagières perdues aux stades sévères de la maladie. En effet, la musicothérapie utilise le son et la musique par l'intermédiaire de la voix, des instruments de musique et du corps pour communiquer avec autrui, et offre ainsi à la personne démente des moyens d'expression et de communication par la voie non verbale. Mais d'autres objectifs sont également poursuivis, tels que stimuler l'interaction sociale, abaisser le niveau d'agitation, ou bien faciliter la gestion des problèmes émotionnels des personnes atteintes de démence. Deux pôles sont exploités dans cette technique : le pôle productif qui comprend une expression musicale active, vocale ou par l'intermédiaire d'un instrument et le pôle réceptif où le patient est en écoute musicale passive. L'écoute musicale a été

d'anxiété pré-opératoire avec l'idée que cet effet était obtenu par une action sur les hormones du stress, comme le cortisol (Spintge, 2000).

La *Cochrane Library* a publié une revue concernant l'efficacité de la musicothérapie dans la démence (Vink et coll., 2004). Cinq études ont été retenues dans cette revue (Lord et Garner, 1993 ; Groene, 1993 ; Clark et coll., 1998 ; Gerdner, 2000 ; Brotons et Koger, 2000). Cependant, la solidité méthodologique de ces études était insuffisante et n'a pas permis de « pooler » les résultats de ces études afin de réaliser une méta-analyse sur l'ensemble des données. Les auteurs n'ont donc pas pu tirer de conclusion concernant l'efficacité de cette technique dans la démence.

Aromathérapie

L'aromathérapie utilisant des huiles essentielles issues de plantes odorantes a été utilisée dans la démence dans une perspective d'amélioration de la qualité de vie des patients. Plus particulièrement, le principe de cette thérapie est qu'en vertu de leurs propriétés apaisantes, l'utilisation d'huiles essentielles participerait à la relaxation du patient, améliorerait le sommeil, diminuerait les sensations de douleur, réduirait les symptômes dépressifs et participerait ainsi à procurer aux patients une meilleure qualité de vie. Parmi les thérapies « alternatives » tels que le massage, l'acupuncture, la phytothérapie, l'aromathérapie est la plus utilisée dans les services de soins publics au Royaume-Uni, et probablement la plus largement répandue pour les soins des patients atteints de démence.

L'efficacité de cette thérapie dans la démence a également fait l'objet d'une revue de la *Cochrane Library* (Thorgrimsen et coll., 2003). Seulement deux essais randomisés ont été recensés. En raison de données non suffisamment détaillées dans l'un de ces deux essais (Smallwood et coll., 2001), l'analyse n'a pu être réalisée que sur un seul essai (Ballard et coll., 2002). Par ailleurs, une différence d'intervention est notée entre ces deux études, non rapportée par la *Cochrane Library* : l'application des lotions aux huiles essentielles était réalisée au cours de séances de massage, ce qui excluait l'observation de l'effet propre de l'aromathérapie. L'étude de Ballard et coll. (2002) portait sur 72 patients et l'intervention consistait à appliquer une lotion à base de mélisse sur les bras et le visage du patient pendant 1 à 2 minutes, 2 fois par jour et pendant 4 semaines. Les résultats mettent en évidence une efficacité significative de cette technique sur l'agitation (*Cohen-Mansfeld Agitation Inventory*) et les symptômes neuropsychiatriques (score total à la NPI et sous-scores agitation et comportement aberrant) des patients. Cette étude présente toutefois des faiblesses méthodologiques : en particulier, la prise de traitements médicamenteux visant à réguler les troubles du comportement n'a pas été contrôlée. En outre, la condition – application cutanée de la lotion à base d'huile essentielle – pourrait être nécessaire pour obtenir un

effet bénéfique sur l'agitation au vu des résultats négatifs observés sur cette même variable dans une étude contrôlée plus récente (Snow et coll., 2004) dans laquelle l'aromathérapie pure était pratiquée, à savoir l'olfaction des essences sur le vêtement.

Luminothérapie ou photothérapie

La luminothérapie consiste en des séances quotidiennes d'exposition au niveau des yeux à une forte luminosité reproduisant la lumière naturelle. La luminosité est généralement comprise entre 2 000 et 10 000 lux et la durée des séances varie de 30 minutes à deux heures. Cette technique de prise en charge a d'abord été utilisée dans les troubles de l'humeur (dépression saisonnière) et les troubles du rythme circadien (vols transméridiens, travail de nuit). L'effet bénéfique de la lumière sur les perturbations des rythmes biologiques a été démontré (rythme veille-sommeil, rythme de la mélatonine, rythme repos-activité). Dans la démence, il a été suggéré que certains symptômes tels que la somnolence dans la journée, les éveils nocturnes ou encore l'agitation (Mishima et coll., 1994) pourraient être reliés à des perturbations chronobiologiques et donc susceptibles d'être atténués par la luminothérapie.

La majorité des études cependant ayant conduit à cette conclusion sont des études d'observation portant sur un nombre très limité de sujets. Ainsi dans la revue de la littérature réalisée par Skjerve et coll. (2004), 21 études mesurant les effets de la luminothérapie sur les troubles du sommeil et du comportement dans la démence ont été recensées, parmi lesquelles 6 seulement correspondaient à des essais randomisés (Mishima et coll., 1998 ; Lyketsos et coll., 1999 ; Ancoli-Israel et coll., 2002 ; Gasio et coll., 2003 ; Ancoli-Israel et coll., 2003a et b). Globalement, les résultats de ces essais étaient en faveur d'un effet bénéfique de la luminothérapie sur certains aspects du sommeil et de l'activité rythmique circadienne même si les résultats de ces 6 essais n'étaient pas concordants. En revanche, contrairement aux études d'observation, ces essais randomisés ne rapportaient pas d'amélioration au niveau du comportement et de l'agitation.

Stimulation multisensorielle de Snoezelen

La technique de stimulation multisensorielle de Snoezelen repose sur la stimulation des cinq sens à la fois : la vue, l'ouïe, le toucher, le goût et l'odorat. Le principe de cette technique est de fournir au sujet dément un environnement sensoriel le plaçant dans un contexte peu « exigeant » en termes de ressources cognitives et capitalisant au contraire ses capacités sensorimotrices résiduelles. Le concept de « Snoezelen » a été introduit par des thérapeutes hollandais à la fin des années 1970. La technique a d'abord été utilisée chez des enfants ou adultes atteints d'handicap intellectuel sévère. Son

application a été étendue dans le champ médical mais aussi dans d'autres domaines comme l'éducation et le développement de l'enfant (école, crèches et jardins d'enfants). L'environnement multisensoriel de la méthode Snoezelen est reproduit la plupart du temps dans un lieu fermé comme une pièce ou bien parfois en milieu extérieur. La pièce est aménagée avec différents stimuli modulables afin de créer une atmosphère de plaisir, de détente et de sécurité (néons de couleurs, fibres optiques colorées pouvant créer des effets de lumière en mouvement, différents objets, surfaces tactiles douces, diffuseurs de senteurs d'huiles essentielles relaxantes, fonds sonores musicaux, bruitages...).

Concernant la technique de Snoezelen, une revue a également été réalisée par la *Cochrane Library* (Chung et coll., 2002) et plus récemment par Verkaik et coll. (2005). Deux études seulement ont été retenues (Kragt et coll., 1997 ; Baker et coll., 2001) pour les deux revues. Les résultats montrent une diminution de l'apathie. Cependant, seule l'étude de Baker et coll. (2001) a évalué les effets à long terme de cette thérapie (4 et 8 semaines après l'intervention). Sur les nombreuses autres mesures comportementales étudiées (*Behavioral Mood Disturbance scale*, *Cape*, *Rehab*, *MMSE*), les résultats ne montrent pas de différence significative entre le groupe bénéficiant d'une thérapie de type Snoezelen et le groupe témoin. Un essai randomisé en *cross-over* postérieur à la revue de la *Cochrane Library* a comparé la thérapie de Snoezelen à une thérapie d'évocation par le passé (Baillon et coll., 2004). Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence entre les techniques comparées.

En conclusion, les approches non médicamenteuses proposées aux patients atteints de maladie d'Alzheimer en complément du traitement pharmacologique sont donc multiples. Ces techniques ont pour objectif d'optimiser la prise en charge du malade en ciblant, en fonction de la thérapie appliquée, différents aspects de la maladie.

Ces dernières années, un très grand nombre d'articles illustrant les bénéfices de ces thérapies dans la maladie d'Alzheimer ont été publiés. Selon les études, les bénéfices rapportés pouvaient se traduire par une diminution de la symptomatologie dépressive, un déclin moins rapide de certaines mesures de la cognition, une préservation de l'autonomie dans certaines tâches de la vie quotidienne, l'atténuation de certains troubles du comportement, l'amélioration de mesures de la qualité de la vie ou encore une relative satisfaction rapportée par les aidants et/ou les soignants prenant en charge au quotidien ces malades. Ces résultats sont encourageants dans la mesure où ils suggèrent qu'une approche globale et multidisciplinaire de la maladie est susceptible d'atténuer certains symptômes et d'apporter un certain bien-être aux malades.

Néanmoins, il est important de souligner que ces résultats, pour la grande majorité, ont été tirés d'études d'une qualité méthodologique médiocre, les principales faiblesses de ces études étant l'absence d'un groupe témoin,

l'absence de randomisation des groupes, l'absence de procédure d'évaluation en aveugle et la taille des échantillons largement insuffisante. La rareté de mesures à long terme évaluant le maintien de ces bénéfices au-delà de l'intervention est également à déplorer. Les études randomisées sont rares voire inexistantes pour certaines de ces techniques. Les méta-analyses n'incluant que les études répondant aux critères d'essais contrôlés randomisés rapportent quant à elles des bénéfices généralement plus modestes et la plupart du temps limités à la durée de l'intervention.

Un point contribuant au manque de crédibilité de l'emploi de ces thérapies dans le cadre de la maladie d'Alzheimer est lié au manque d'homogénéité d'application par les soignants d'une même technique. Pour une même technique en effet, les programmes de prise en charge sont souvent décrits de manière variable d'une étude à l'autre. La conséquence pour la plupart de ces techniques est qu'il paraît difficile d'aboutir à un consensus définissant un programme de prise en charge comprenant des indications claires sur des points pourtant essentiels comme la qualité/formation des professionnels susceptibles d'appliquer ces techniques, le stade de sévérité des patients pouvant en bénéficier, la durée du programme, la fréquence des séances (quotidiennes, hebdomadaires...), les modalités (modalité de groupe ou individuelle ; avec ou sans participation des aidants ; relayé à domicile ou non) ou le contenu même des séances à proposer.

Enfin, un grand nombre de ces études ayant été réalisées sur des patients ambulatoires, il est difficile de savoir si les résultats de ces études peuvent être généralisés aux patients vivant en institution ou si les bénéfices attendus chez ces patients sont susceptibles d'être différents.

BIBLIOGRAPHIE

ADAM S, VAN DER LINDEN M, JUILLERAT AC, SALMON E. The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day care centre: A case report. *Neuropsychological Rehabilitation* 2000, **10** : 485-509

ANCOLI-ISRAEL S, MARTIN JL, KRIPKE DF, MARLER M, KLAUBER MR. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 282-289

ANCOLI-ISRAEL S, GEHRMAN P, MARTIN JL, SHOCHAT T, MARLER M, et coll. Increased light exposure consolidated sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med* 2003a, **1** : 22-36

ANCOLI-ISRAEL S, MARTIN JL, GEHRMAN P, SHOCHAT T, COREY-BLOOM J, et coll. Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003b, **11** : 194-203

BAILLON S, VAN DIEPEN E, PRETTYMAN R, REDMAN J, ROOKE N, CAMPBELL R. A comparison of the effects of Snoezelen and reminiscence therapy on the agitated behaviour of patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 1047-1052

- BAINES S, SAXBY P, EHLERT K. Reality Orientation and Reminiscence Therapy: A controlled cross-over study of elderly confused people. *British Journal of Psychiatry* 1987, **151** : 222-231
- BAKER R, BELL S, BAKER E, GIBSON S, HOLLOWAY J, et coll. A randomized controlled trial of the effects of multi-sensory stimulation (MSS) for people with dementia. *Br J Clin Psychol* 2001, **40** : 81-96
- BALLARD CG, O'BRIEN JT, REICHEL K, PERRY EK. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind placebo-controlled trial with Melissa. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002, **63** : 553-558
- BREUIL V, DE ROTROU J, FORETTE F, TORTRAT D, GANANSIA GANEM A, et coll. Cognitive stimulation of patients with dementia: Preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994, **9** : 211-217
- BROTONS M, KOGER SM. The impact of music therapy on language functioning in dementia. *Journal of Music Therapy* 2000, **37** : 183-195
- CAMP CJ, FOSS JW, O'HANLON AM, STEVENS AB. Memory interventions in persons with dementia. *Applied Cognitive Psychology* 1996, **10** : 193-210
- CHUNG JC, LAI CK, CHUNG PM, FRENCH HP. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, **4** : CD003152
- CLARE L, WILSON BA, CARTER G, BREEN K, GOSSES A, HODGES JR. Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000, **22** : 132-146
- CLARE L, WILSON BA, CARTER G, ROTH I, HODGES JR. Relearning face-name associations in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002, **16** : 538-547
- CLARE L, WOODS RT, MONIZ COOK ED, ORRELL M, SPECTOR A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, **4** : CD003260
- CLARK ME, LIPE AW, BILBREY M. Use of music to decrease aggressive behaviors in people with dementia. *Journal of Gerontological Nursing* 1998, **24** : 10-17
- DAVIS RN, MASSMAN PJ, DOODY RS. Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001, **15** : 1-9
- DE VREESE LP, VERLATO C, EMILIANI S, SCHIOPPA S, BELLOI L, et coll. Effect size of a three-month drug treatment in AD when combined with individual cognitive retraining: preliminary results of a pilot study. *Neurobiology of Aging* 1998, **19** : S213
- FEIL N. Validation The Feil Method. How to help the disorientated old-old. Feil Productions, Cleveland, 1982
- FEIL N. The validation breakthrough: simple techniques for communicating with people with "Alzheimer's type dementia". Health Promotion Press, Baltimore, 1993
- FERRARIO E, CAPPÀ G, MOLASCHI M, ROCCO M, FABRIS F. Reality Orientation Therapy in institutionalized elderly patients: preliminary results. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1991, **12** : 139-142

GASIO PF, KRAUCHI K, CAJOCHEN C, VAN SOMEREN E, AMRHEIN I, et coll. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003, **38** : 207–216

GERBER GJ, PRINCE PN, SNIDER HG, ATCHISON K, DUBOIS L, KILGOUR JA. Group activity and cognitive improvement among patients with alzheimer's disease. *Hospital and Community Psychiatry* 1991, **42** : 843-845

GERDNER LA. Effects of individualized versus classical "relaxation" music on the frequency of agitation in elderly persons with Alzheimer's disease and related disorders. *International Psychogeriatrics* 2000, **12** : 49-65

GOLDWASSER AN, AUERBACH SM, HARKINS SW. Cognitive, affective and behavioural effects of Reminiscence Group Therapy on Demented elderly. *International Journal of Aging and Human Development* 1987, **25** : 209-222

GRAFF MJL, VERNOOIJ-DASSEN MJM, THIJSSSEN M, DEKKER J, HOEFNAGELS WHL, OLDE RIKKERT MGM. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2006, **333** : 1196-1199

GROENE RW. Effectiveness of music therapy 1:1 intervention with individuals having senile dementia of the alzheimer's type. *Journal of Music Therapy* 1993, **30** : 138-157

HEISS WD, KESSLER J, MIELKE R, SZELIES B, HERHOLZ K. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation. *Dementia* 1994, **5** : 88-98

HEYN P, ABREU BC, OTTENBACHER KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004, **85** : 1694-1704

KARIVAJAN HC. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. Letter to the Editor. *Neurology* 2005, **65** : 338

KOLTAI DC, WELSH-BOHMER KA, SMECHEL DE. Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. *Neuropsychological Rehabilitation* 2001, **11** : 455-475

KRAGT K, HOLTkamp CC, VAN DONGEN MC, VAN ROSSUM E, SALENTIJN C. The effect of sensory stimulation in the sensory stimulation room on the well-being of demented elderly. A cross-over trial in residents of the R.C. Care Center Bernardus in Amsterdam. *Verpleegkunde* 1997, **12** : 227-236

LAI CKY, CHI I, KAYSER-JONES J. A randomised controlled trial of a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. *International Psychogeriatrics* 2004, **16** : 33-49

LEKEU F, WOJTASIK V, VAN DER LINDEN M, SALMON E. Training early Alzheimer patients to use a mobile phone. *Acta Neurol Belg* 2002, **102** : 114-121

LORD TR, GARNER JE. Effects of music on Alzheimer patients. *Perceptual and Motor Skills* 1993, **76** : 451-455

- LYKETSOS CG, VEIEL LL, BAKER A, STEELE C. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999, **14** : 520-525
- MISHIMA K, OKAWA M, HISHIKAWA Y, HOZUMI S, HORI H, TAKAHASHI K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994, **89** : 1-7
- MISHIMA K, HISHIKAWA Y, OKAWA M. Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy light for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int* 1998, **15** : 647-654
- MORGAN S. The impact of a structured life review process on people with memory problems living in care homes. DCLinPsy thesis, University of Wales Bangor, 2000
- NEAL M, BRIGGS M. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, **3** : CD001394
- OLAZARAN J, MUNIZ R, REISBERG B, PENA-CASANOVA J, DEL SER T, et coll. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 2348-2353
- ONDER G, ZANETTI O, GIACOBINI E, FRISONI GB, BARTORELLI L, et coll. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 2005, **187** : 450-455
- ORRELL M, SPECTOR A, THORGRIMSEN L, WOODS B. A pilot study examining the effectiveness of maintenance cognitive stimulation therapy (MCST) for people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2005, **20** : 446-451
- PEOPLES M. Validation Therapy, Versus Reality Orientation as Treatment for Disorientated Institutionalised Elderly. Masters dissertation, College of Nursing, University of Akron, 1982
- QUAYHAGEN MP, QUAYHAGEN M, CORBEIL RR, ROTH PA, RODGERS JA. A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nursing Research* 1995, **44** : 153-159
- QUAYHAGEN MP, QUAYHAGEN M, CORBEIL RR, HENDRIX RC, JACKSON JE, et coll. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *International Psychogeriatrics* 2000, **12** : 249-265
- ROBB S, STEGMAN CE, WOLANIN MO. No research versus research with compromised results: A study of validation therapy. *Nursing Research* 1986, **35** : 113-118
- SCANLAND SG, EMERSHAW EL. Reality orientation and validation therapy: Dementia, depression, and functional status. *Journal of Gerontological Nursing* 1993, **19** : 7-11
- SITZER DI, TWAMLEY EW, JESTE DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2006, **114** : 75-90. Review
- SKJERVE A, BJORVATN B, HOLSTEN F. Light therapy for behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 516-522

- SMALLWOOD J, BROWN R, COULTER F, IRVINE E, COPLAND C. Aromatherapy and behaviour disturbances in dementia: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001, **16** : 1010-1013
- SNOW LA, HOVANEC L, BRANDT J. A controlled trial of aromatherapy for agitation in nursing home patients with dementia. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2004, **10** : 431-437
- SPECTOR A, ORRELL M, DAVIES S, WOODS B. Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, **4** : CD001119
- SPECTOR A, THORGRIMSEN L, WOODS B, ROYAN L, DAVIES S, et coll. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003, **183** : 248-254
- SPINTGE R. Music and anesthesia in pain therapy. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000, **35** : 254-261
- TARRAGA L, BOADA M, MODINOS G, ESPINOSA A, DIEGO S, et coll. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, **77** : 1116-1121
- THORGRIMSEN L, SCHWEITZER P, ORRELL M. Evaluating reminiscence for people with dementia: a pilot study. *The Arts in Psychotherapy* 2002, **29** : 93-97
- THORGRIMSEN L, SPECTOR A, WILES A, ORRELL M. Aroma therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, **3** : CD003150
- TOSELAND RW, DIEHL M, FREEMAN K, MANZANARES T, NALEPPA M, MCCALLION P. The Impact of Validation Group Therapy on Nursing Home Residents with Dementia. *Journal of Applied Gerontology* 1997, **16** : 31-50
- VERKAIK R, VAN WEERT JC, FRANCKE AL. The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviors of people with dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 301-314
- VINK AC, BIRKS JS, BRUINSMA MS, SCHOLTEN RJ. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, **3** : CD003477
- WALLIS GG, BALDWIN M, HIGGINBOTHAM P. Reality Orientation Therapy: a controlled trial. *British Journal of Medical Psychology* 1983, **56** : 271-277
- WOODS RT. Reality Orientation and Staff Attention: A Controlled Study. *British Journal of Psychiatry* 1979, **134** : 502-507
- WOODS B, SPECTOR A, JONES C, ORRELL M, DAVIES S. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, **2** : CD001120

14

Rôles des aidants informels

Ce chapitre traite uniquement des aidants dits informels, et n'aborde pas la problématique des aidants professionnels.

Évolution du contexte

Avant les années 1960, en l'absence de politique de maintien à domicile concernant les personnes âgées, la famille assumait seule la prise en charge d'une personne proche en perte d'autonomie. Cette aide considérée comme naturelle, facilitée par le contexte socio-culturel de l'époque (nombreuses femmes au foyer, cohabitation intergénérationnelle fréquente) ne suscitait pas d'intérêt particulier de la part des pouvoirs publics.

De l'invisibilité de l'aide à la reconnaissance d'un statut aidant

Avec le rapport Laroque, débute le développement des politiques de soutien à domicile des personnes âgées (Laroque, 1962) qui facilite la mise en place d'aides professionnelles spécifiques à la personne âgée.

Depuis les années 1980, l'implication de professionnels dans l'aide aux personnes âgées à domicile, loin d'avoir provoqué, comme certains le prédisaient, le démantèlement de la famille, s'est inscrite dans la complémentarité de l'aide apportée par la famille. La professionnalisation de l'aide aux personnes âgées, avec l'évaluation des besoins de ces personnes, a permis par la suite de prendre conscience de l'importance de cette aide informelle.

Récemment, en raison d'une part des prévisions démographiques mettant l'accent sur un besoin accru de l'aide et d'autre part d'une crise de « l'état providence », se traduisant par une volonté de désengagement relatif de l'aide publique, la famille est apparue comme une ressource essentielle pour les pouvoirs publics. En témoignent, en France, les modalités d'attribution de la « prestation spécifique dépendance » depuis 1997, et de « l'allocation personnalisée d'autonomie » dès 2002, qui offrent la possibilité de rémunérer une personne non qualifiée pour l'aide qu'elle apporte à la personne âgée

dépendante. La maladie d'Alzheimer, en elle-même, a largement contribué à renforcer cette visibilité : une des propositions du rapport Girard (septembre 2000), était de mettre en œuvre une allocation spéciale au bénéfice des aidants informels. Ainsi l'aidant informel, dont la définition reposait sur l'absence de formation et de rémunération, ne se distinguerait plus des soignants professionnels que par l'absence de formation. L'apparition de ces mesures d'aide aux aidants manifeste, par la diversité du dispositif de soutien, le renoncement au « tout professionnel ».

Le plan Solidarité grand-âge présenté en juin 2006, souligne la nécessité d'aider les aidants familiaux, en créant notamment un droit de répit pour ces aidants. Ce répit pourra reposer sur le recours à l'hébergement temporaire ou le recours à de nouveaux modes de soutien comme le « baluchon » développé au Canada. Enfin, la Conférence de la Famille 2006 est consacrée aux « solidarités entre générations, au sein et en faveur des familles » avec comme objectif de mieux reconnaître, soutenir et valoriser la place des aidants familiaux.

La visibilité se renforce encore du fait de l'augmentation importante de l'espérance de vie aux âges les plus élevés, ce qui se traduit par une carrière d'aidant de plus en plus longue.

Évolution de la recherche sur les aidants

Si l'aide informelle a toujours existé, l'intérêt qu'elle suscite auprès des chercheurs est plus récent, surtout en France. Dans les pays anglo-saxons, en effet, le début des recherches sur l'aide date des années 1980, et actuellement, une littérature particulièrement abondante lui est consacrée. La recherche sur l'aide informelle s'est donc considérablement développée : aucune publication enregistrée dans *Medline* avant 1985, 9 publications²⁸ pour la période 1986-1990, 680 pour 1991-1995, 1 084 pour 1996-2000 et 1 613 pour 2001-2005. Elle reste cependant limitée aux revues de spécialité avec seulement 34 articles dans des revues généralistes²⁹.

Cette littérature a évolué en construisant dans un premier temps les différents concepts de l'aide : la personnalité de l'aidant avec ses capacités d'adaptation à sa fonction d'aidant, avec notamment la notion de « *coping* »³⁰ (Pearlin, 1978), les répercussions de l'aide sur la vie de l'aidant

28. La recherche a inclus tous les articles référencés avec comme mot-clé *caregivers* (MESH), en ne sélectionnant que les articles dont les aidants représentaient la thématique principale, dans la population âgée de 65 ans et plus.

29. *NEJM* (*New England Journal of Medicine*), *Lancet*, *JAMA* (*Journal of the American Medical Association*), *BMJ* (*British Medical Journal*)

30. *Coping* : désigne la stratégie par laquelle l'individu cherche à s'adapter à une situation problématique

avec l'étude de la charge ressentie ou concept de « *burden* » (Zarit et coll., 1980), ainsi que l'étude de ces déterminants. Plus récemment, des tentatives d'intervention destinées à diminuer les conséquences de l'aide sur la vie de l'aidant ont été évaluées avec des méthodologies souvent critiquables et des résultats discordants.

La problématique des aidants dans les essais thérapeutiques menés dans le cadre de la maladie d'Alzheimer génère également des recherches afin de développer des outils spécifiques pour évaluer cette population (Fried et coll., 2003).

Définitions des aidants dans la littérature

La définition de l'aide apportée par un proche à une personne malade a fait l'objet de développements théoriques dans différents champs disciplinaires. Les sociologues critiquent le terme même d'aidant qui renvoie à une conception unilatérale de ce qui est en réalité une relation (Membrado, 1999), et la situation d'aide est analysée au regard d'une problématique, plus générale, de lien intergénérationnel (Attias-Donfut, 1996).

La terminologie utilisée pour nommer les proches est diverse, on parle tantôt d'aidant naturel, tantôt d'aidant informel ou non professionnel, ou encore de personne-soutien. Nous appellerons cette aide « informelle » car elle se caractérise essentiellement par son aspect non professionnel. L'aide informelle est l'aide apportée par une personne issue de l'entourage de la personne malade, qui n'a pas été formée pour cette tâche et qui assume la prise en charge de façon non rémunérée. La personne âgée fait appel selon « un modèle hiérarchique compensatoire », aux personnes les plus proches comme le conjoint, ou les enfants et, à défaut d'enfants, à des membres de la famille plus éloignés. En l'absence de réseau familial seulement, la personne fera appel aux relations amicales ou de voisinage (Penning, 1990 ; Clément, 1997).

L'aidant informel principal est considéré comme la personne qui assume la majorité de la prise en charge. En effet, même si le réseau d'aidants potentiels est dense, la prise en charge repose classiquement sur une personne. Il n'existe pas de consensus sur une définition précise de l'aidant ou de l'aidant principal (Dillehay et Sandys, 1990). Il y a notamment confusion entre l'aidant principal et l'aidant « témoin » (Henrard et coll., 1996).

Dans de nombreuses études, on mentionne l'aidant ou l'aidant principal sans autre précision, (Zarit et coll., 1980 ; Fitting et coll., 1986 ; Brodaty et coll., 1990 ; Lieberman et Kramer, 1991 ; Tsuji et coll., 1995 ; Stuckey et coll., 1996 ; Rosenvinge et coll., 1998 ; Cohen et Pushkar, 1999 ; Clyburn et coll., 2000). Ainsi, l'identification de l'aidant paraît à ce point évidente que l'auteur ne définit pas cette personne, et il est sous-entendu que quelle

que soit la personne qui aura à l'identifier, c'est le même aidant qui sera unanimement désigné. Cependant, il est important de savoir qui définit l'aidant et selon quels critères car les caractéristiques de l'aidant peuvent être directement rattachées à ce mode d'identification.

La désignation de l'aidant principal dans une étude peut reposer sur l'auto-désignation (Pruchno et coll., 1990) ou sur la désignation faite par un tiers. Dans certains cas, il peut être identifié par la personne âgée elle-même (Broe et coll., 1999), par son entourage familial (CSHA, 1994 ; Dilworth-Anderson et coll., 1999), par un enquêteur à l'aide d'un questionnaire de *screening*, avec quelques questions sur l'aide apportée à une tierce personne (Strawbridge et coll., 1997) ou encore par un professionnel de l'aide à domicile (Brown et coll., 1990 ; Cox et Verdieck, 1994) ou même par plusieurs personnes (Zureik et coll., 1995).

Ainsi, les situations apparaissent très diverses. Or, selon que l'aidant se définit lui-même comme aidant ou selon qu'une tierce personne le désigne comme tel, il peut exister des divergences importantes. Dans l'enquête sur la génération « pivot », réalisée auprès d'un échantillon représentatif de personnes nées entre 1939 et 1943 ayant au moins un parent et un enfant vivant, l'auteur montre un décalage entre le « pivot », qui a tendance à déclarer plus souvent apporter de l'aide à la personne âgée, et la personne âgée qui le perçoit beaucoup moins souvent comme l'aidant (Attias-Donfut, 1996). La visibilité de l'aidant est en effet variable selon certaines caractéristiques telles que son genre ou le type de configuration d'aide (Clément, 1996).

D'autres chercheurs ont adopté une définition préétablie de l'aidant ; il s'agit alors d'un choix raisonné. L'aidant principal est alors classiquement défini comme la personne qui apporte le plus d'aide à la personne âgée sans savoir qui identifie l'aidant (Scharlach, 1994) alors que l'on se trouve, souvent, face à une population de personnes démentes, incapables de juger de l'importance de l'aide apportée (Baumgarten et coll., 1992 ; Juva et coll., 1997 ; Vernooij-Dassen et coll., 1997).

Ainsi, cette notion de « plus » d'aide peut être abordée différemment selon les auteurs. Dans le cadre d'une étude réalisée auprès d'aidants de sujets déments uniquement, Rabins sélectionne pour les sujets vivant à domicile, la personne qui vit ou qui passe le plus de temps avec le patient comme étant l'aidant principal (Rabins et coll., 1982) ; pour d'autres, c'est la personne issue de l'environnement familial ou amical de la personne âgée qui aide, toutes les semaines ou tous les jours, pour des activités de la vie quotidienne (Bass et coll., 1996).

Certains préfèrent la notion qualitative de l'aide où c'est le type de tâche effectuée qui définit l'aidant plutôt qu'une référence à la quantité d'aide. Dans une étude où plusieurs personnes « référentes » apportaient de l'aide, la préférence était donnée à celui qui procurait des soins personnels (Broe

et coll., 1999) ou de l'aide pour les actes élémentaires de la vie quotidienne (McFall et Miller, 1992). Dans une autre étude, il suffisait d'être la fille ou l'épouse d'une personne et déclarer lui porter assistance pour les activités de la vie quotidienne (Seltzer et Li, 1996). Pour d'autres, l'aidant principal est désigné comme la personne de l'entourage qui apportait le plus d'aide pour les affaires personnelles ou pour les tâches ménagères (Mui, 1995).

L'identification peut, au contraire, reposer sur des critères très précis. Rankin, par exemple, repère l'aidant principal selon le concept de Cantor, qui tient compte des aidants informels familiaux et non familiaux, selon un mode hiérarchique (Cantor, 1983) et dans le cas où l'identification apparaissait difficile, tous les aidants potentiels étaient interrogés afin de déterminer celui qui apportait réellement le plus d'aide (Rankin et coll., 1992).

L'aidant peut également être identifié comme la personne qui intervient en cas d'urgence (Hooymann et coll., 1985) ou qui a la responsabilité de la prise en charge (Enright, 1991 ; CSHA, 1994). Pour certains, l'aide peut se limiter à la surveillance ou à l'organisation des aides (Ingersoll-Dayton et coll., 1996). Cela renvoie à l'évolution de l'aidant qui est passé d'un statut de « prestataire », en intervenant directement pour les tâches quotidiennes, à un statut de « gestionnaire » en organisant le dispositif d'aide autour de la personne.

Enfin, cette notion d'aide est quelquefois élargie au soutien moral apporté à la personne dépendante (Hinrichsen et coll., 1992 ; Brody et coll., 1995), ou au support social théorique des personnes dépendantes. Dans ce cas, on qualifie d'aidants les enfants les plus « proches », et la proximité est une proximité géographique mesurée par le temps nécessaire pour effectuer le trajet entre son domicile et celui de la personne aidée (Dwyer et coll., 1994).

Au total, des critères très divers (le temps passé, le type d'aide, le sexe, le lien de parenté, la proximité géographique, le sentiment d'être aidé ressenti par la personne âgée) peuvent intervenir dans la définition de l'aidant avec un niveau de hiérarchie différent selon les études (Seltzer et Li, 1996 ; Broe et coll., 1999). Selon les auteurs, l'importance d'un de ces critères en fera un élément de décision déterminant pour l'identification de l'aidant notamment dans les études épidémiologiques.

Ainsi, une même configuration d'aide pourrait donc faire ressortir différents aidants « principaux », selon le critère choisi pour désigner l'aidant principal. D'autre part, la littérature désigne sous le même terme d'aidant une personne qui intervient ponctuellement dans l'aide ou qui est engagée dans la prise en charge à temps plein, avec un retentissement très différent sur la charge ressentie et les besoins de services (Broe et coll., 1999).

Pour comprendre la relation d'aide, il est nécessaire d'appréhender l'aidant comme une personne ayant une histoire ou un passé commun avec la personne aidée avant l'installation de la relation d'aide. L'attachement entre ces deux personnes et la qualité de la relation qui persiste entre l'aidant et

l'aidé malgré la maladie doit être prise en compte (Motenko, 1989 ; Mui et Morrow-Howell, 1993 ; Crispi et coll., 1997). Enfin, comme la désignation de l'aidant par la famille est parfois très antérieure à l'aide (héritage inégalitaire, place dans la fratrie, sexe, inactivité), le début de l'aide peut être difficile à préciser dans le cas où les incapacités sont d'installation progressive et où l'aidant cohabite depuis toujours avec la personne aidée (Seltzer et Li, 1996).

Place des aidants dans le réseau de prise en charge

En France, il reste difficile d'estimer le nombre d'aidants de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. En effet, les données de l'enquête « Handicaps, Incapacités, Dépendances »³¹ (HID) réalisée en 1999 estiment à 3,7 millions le nombre d'aidants de personnes âgées de 60 ans et plus sans préciser la part de ces personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. Ces aidants sont les conjoints dans la moitié des cas et les enfants (ou leur conjoint) dans près d'un tiers des cas. Les aidants sont âgés en moyenne de 62 ans et sont des femmes dans 66 % des cas (Dutheil, 2001).

En ce qui concerne les caractéristiques des aidants des personnes âgées atteintes de maladie d'Alzheimer, si nous considérons les données de la cohorte REAL.FR³² qui a inclus 686 patients atteints de maladie d'Alzheimer, les données relatives aux aidants sont assez comparables : les aidants sont les conjoints dans 54,5 % des cas et les enfants dans plus d'un tiers des cas (38,1 %). Les aidants sont âgés en moyenne de 64,7 ans et sont des femmes dans 59,1 % des cas, sachant que les personnes aidées sont plus âgées que dans l'enquête HID (Andrieu et coll., 2003).

L'enquête HID estime à 3,2 millions le nombre de personnes âgées de 60 ans et plus ayant besoin d'une aide et parmi elles, la moitié serait aidée uniquement par l'entourage, 29 % bénéficieraient d'une aide mixte associant une aide informelle et une aide professionnelle et 21 % seulement par des aidants professionnels (Dutheil, 2001). Même s'il existe des différences socio-culturelles dans le recours aux aidants informels (Davey et coll., 1999), ces chiffres sont comparables à ceux obtenus dans d'autres pays en population représentative où 46 % des personnes âgées dépendantes seraient aidées uniquement par l'entourage, 39,5 % bénéficieraient d'une aide mixte

31. Les résultats sont obtenus à partir d'un échantillon de 8 800 personnes âgées de 60 ans et plus vivant à domicile en 1999.

32. Les résultats sont obtenus à partir d'un échantillon de 686 personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, vivant à domicile, ayant un aidant informel identifié et suivies dans un CHU français entre 2000 et 2002.

et 14,5 % seulement par des aidants professionnels (Hellstrom et Hallberg, 2001). L'aide informelle ne se substitue pas à l'aide professionnelle mais apparaît complémentaire de ce type d'aide. Si le besoin d'aide est plus important pour les parents cohabitants, seuls 18 % font appel aux professionnels alors que ceux qui ne cohabitent pas avec leurs enfants y font appel dans un tiers des cas (Rozenkier, 1999).

Rôle des aidants

À domicile, même si on observe des variations majeures selon les travaux, le nombre d'heures d'aide apportées par l'aidant reste considérable. Ainsi, le recensement réalisé au Royaume-Uni en 2001 trouve que parmi les aidants âgés de 65 ans et plus, un tiers passe au moins 50 heures par semaine à apporter de l'aide et parmi les aidants très âgés de 85 ans et plus, la moitié apporte plus de 50 heures par semaine (Doran et coll., 2003). D'autres travaux ont estimé que la moitié des aidants informels à un moment de leur vie apportera plus de 20 heures d'aide (Hirst, 2002). Le nombre d'heures d'aide apportées par des aidants informels est plus important que le nombre d'heures d'aide professionnelle même en cas de dépendance lourde (64,2 h/semaine *versus* 6,8 h/semaine) (Philip et coll., 1995). Les enquêtes françaises (enquête CNAVTS³³ : « Le prix de la dépendance », enquête « Conditions de vie des ménages » de l'Insee) montrent que le volume d'aide informelle représente deux à trois fois le volume d'aide professionnelle. Par ailleurs, dans une étude portant sur une population représentative de personnes âgées de plus de 70 ans vivant à domicile, on constate que les femmes dépendantes reçoivent en moyenne moins d'heures d'aide informelle que les hommes dépendants (15,7 h/semaine *versus* 21,2 h/semaine). En revanche, la différence concernant le volume d'aide professionnelle est moins marquée (2,8 heures pour les femmes *versus* 2,1 heures pour les hommes) (Katz et coll., 2000).

Cette grande variabilité du volume d'aide informelle déclaré est liée aux caractéristiques de l'aidant (cohabitation, disponibilité, niveau de revenu, composition de la famille) (Moss, 1993 ; Connidis et coll., 1996), aux caractéristiques de la personne aidée (sexe, niveau de sévérité de la démence) (Enright, 1991 ; Rice et coll., 1993 ; Katz et coll., 2000). Ainsi, les femmes sont moins aidées par des informels que les hommes et quand elles le sont, elles ont tendance à être aidées par leurs enfants alors que les hommes sont aidés par leur épouse (Katz et coll., 2000). Cette variabilité est également liée à la difficulté pour l'aidant d'estimer précisément ce temps passé à l'aide. Cette dernière difficulté nécessite le recours à des instruments de mesure

33. Caisse nationale d'assurance vieillesse des travailleurs salariés, enquête réalisée auprès de 2 000 personnes âgées de 75 ans et plus.

standardisés (McDaid, 2001). Ces outils donnent une mesure quantitative du temps qui s'exprime en heures et minutes. Les échelles diffèrent entre elles par le type d'activités de la vie quotidienne recensées (les activités instrumentales sont variables d'une échelle à l'autre), le temps de référence pris en compte (une journée classique ou la dernière journée écoulée), et le fait que toutes les échelles ne prennent pas en compte le temps passé à la communication ou à la stimulation.

En institution, la famille continue à jouer un rôle important, tant au niveau des contacts qu'elle conserve avec la personne âgée qu'au niveau de la relation d'aide qui peut perdurer malgré cette apparente rupture. L'enquête HID en institution révèle que 87 % des résidents, ayant une famille proche, ont gardé des contacts avec leur famille. Les enfants sont les plus concernés par les contacts et les visites, mais en l'absence d'enfant, la famille plus éloignée est mobilisée. Ces contacts sont importants car les sorties sont rares : 71 % des personnes ne font jamais de séjour dans leur famille, et ce d'autant plus qu'elles présentent une dépendance psychique (Aliaga et Woitrain, 1999). Le placement en institution ne correspond pas systématiquement à une rupture de la relation d'aide, car si l'aidant n'accomplit plus certaines tâches, il participe à l'aide ou à la prise de décision dans la gestion de la prise en charge (Attias-Donfut, 1996).

Cette aide après le placement intervient dans 30 à 50 % des cas. L'enquête CNAVTS « Le prix de la dépendance » révèle que 34,7 % des résidents reçoivent une aide informelle essentiellement pour la toilette et le ménage. Ces aidants informels qui interviennent en institution ont les mêmes caractéristiques que ceux qui interviennent au domicile (Bouget et coll., 1990). Une étude réalisée auprès d'aidants de déments révèle que la moitié des aidants qui ont placé la personne âgée dans une institution dans les 12 mois continuent à apporter une aide pour les activités élémentaires de la vie quotidienne et rendent visite en moyenne 4 fois par semaine à l'aidé (Zarit et Whitlatch, 1992). Cette relation d'aide est importante à conserver pour certains aidants qui peuvent se sentir exclus par l'institution du fait du manque de contact avec l'équipe médicale (39 %), d'information sur le soin (37 %), de leur exclusion de l'aide (17 %), mais également du fait de la charge financière secondaire au placement (35 %) et des problèmes rencontrés avec le reste de la famille (24 %) (Ritchie et Ledesert, 1992).

Rôles de l'aidant au-delà de l'aide

Au-delà de l'aide qu'il apporte, l'aidant est un témoin privilégié. Il joue un rôle majeur d'informant, d'évaluateur auprès du médecin ou des services d'aide qui le sollicitent souvent pour évaluer les incapacités de la personne malade ou pour détecter les complications de la maladie, comme les troubles du comportement.

Ainsi, des outils reposant uniquement sur les déclarations de l'aidant sont disponibles pour appréhender le déclin cognitif, comme le IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*), qui est un des outils les plus utilisés (Jorm, 2004) ou la sévérité de la démence (Harvey et coll., 2005). Il peut aider à l'évaluation des troubles du comportement, un des outils le plus utilisé dans ce domaine est le NPI mais une étude récente a souligné les limites du recueil de ces troubles par l'aidant qui peut être influencé par les caractéristiques propres de l'aidant indépendamment de la sévérité de la maladie (Sink et coll., 2006). Ses déclarations sont à prendre avec précaution car il peut exagérer ou minimiser les troubles du patient (Fontaine et coll., 2003). Une analyse confrontant les réponses des sujets âgés à celles des aidants et des professionnels retrouve que les aidants auraient tendance à surestimer l'atteinte fonctionnelle des personnes âgées (Santos-Eggimann et coll., 1999). Toutefois, la concordance entre les réponses des individus est meilleure dans le cas de l'évaluation des incapacités ; elle est relativement faible pour des mesures subjectives comme la qualité de vie et diffère aussi selon le lien de parenté de l'aidant (Novella et coll., 2001).

Au-delà de son rôle dans la prise en charge habituelle du patient, l'aidant joue également un rôle important dans le cas où ce patient participe à un essai thérapeutique. En effet, les critères de jugement classiques des thérapeutiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer retenus par les autorités (FDA, Agence européenne du médicament) comportent les performances cognitives, l'autonomie du patient, et l'impression clinique globale du soignant. Ainsi, pour juger de l'efficacité d'une molécule, certaines de ces évaluations reposent sur les déclarations de l'aidant (capacité du patient à effectuer les activités de la vie quotidienne, impression clinique globale, présence de troubles du comportement...). Certaines échelles de mesures standardisées et validées ne sont utilisables en pratique que si l'aidant est présent. L'aidant peut identifier les problèmes quotidiens rencontrés par le patient et aider le clinicien à quantifier ces problèmes grâce à certains outils (échelles, agendas, listes). Son évaluation peut se révéler importante pour détecter notamment une anosognosie en cas de discordances avec les déclarations du patient ou pour bien identifier les capacités restantes du patient. Il peut aussi aider le clinicien en lui indiquant ses propres stratégies pour gérer les difficultés au quotidien (Fontaine et coll., 2003).

C'est souvent l'aidant qui reçoit les informations (Brodaty et coll., 1990) et qui prend les décisions : la prise de décision concerne aussi le patient mais seuls 7,9 % des aidants déclarent que le patient décidera en dernier recours, ce d'autant plus que la maladie est sévère (Karlawish et coll., 2002). La décision peut concerner la mise en route d'un traitement et les aidants peuvent être réticents au recours à des traitements même en l'absence d'événement indésirable attendu pour des raisons non médicales telles que le lieu de vie de l'aidé ou la qualité de vie de l'aidé (Karlawish et coll., 2003). Il semble aussi

important de convaincre l'aidant de l'utilité d'un traitement ou d'une prise en charge afin de faciliter l'adhésion à cette prise en charge et d'en améliorer le résultat (Bogardus et coll., 2004). La décision concerne aussi le recours aux aides professionnelles. En dehors de facteurs liés à la personne malade comme la sévérité de l'incapacité, ou liés au mode de vie comme la notion de cohabitation (Dutheil, 2001), les caractéristiques des aidants influencent le recours aux professionnels. Les hommes aidants font plus souvent appel aux services pour les assister dans certains actes élémentaires de la vie quotidienne (toilette, habillage) que les femmes aidantes, certainement en raison de la distinction classique des rôles des hommes et des femmes dans ces générations (Bocquet et Berthier, 1995). Le milieu de vie est également important : les personnes âgées vivant en milieu urbain bénéficient plus d'aide formelle que celles vivant en milieu rural, alors que leurs besoins apparaissent identiques (Clark, 1992). Ces différences existent en raison de contraintes financières (Aublet-Cuvelier et coll., 1991), d'habitudes familiales différentes (Lalive d'Épinay et coll., 2000), ou de la norme sociale plus prégnante en milieu rural, qui constituerait un frein à l'utilisation de tels services (Paquet, 1999). La notion de réticence à l'utilisation des services, de la part de la personne âgée elle-même, mais également de la part des aidants, doit en effet être soulignée. Une autre hypothèse souvent avancée pour expliquer le non-recours aux services réside dans l'ignorance de leur existence par les familles. Or, on a montré que, si on informe les familles et qu'on les incite à utiliser des services, un tiers seulement de ces familles y feront appel (Montgomery et Borgatta, 1989). Les raisons de cette réticence peuvent avoir d'autres origines : coût élevé, difficulté à se plier aux contraintes de la prise en charge (horaires), refus par certains aidants d'accepter de partager ou de renoncer à l'aide avec le sentiment d'incompétence qui peut en résulter (notamment pour le conjoint-aidant), crainte d'être mal jugé par l'entourage ou le voisinage, peur d'avoir un soin de « moins bonne » qualité que celui apporté par la famille (Paquet, 1999). La décision de recours aux services n'implique pas une seule personne mais un ensemble d'acteurs ayant chacun leur logique, la logique de l'offre coïncidant rarement avec celle de la demande. Des travaux ont mis l'accent sur les notions de « polymorphisme » de la demande qui traduit le fait que la demande d'aide de la part de la personne âgée et de son entourage est assez globale alors que les services disponibles n'apportent que des tâches spécifiques et de « familialisme » de la demande qui concerne le type de tâche effectuée par le service et renvoie à la diversité des prestations fournies qui souvent résultent plus d'une négociation entre la personne âgée, son entourage et le professionnel que de la définition stricte des tâches professionnelles (Clément et Drulhe, 1992 ; Crochet, 1992).

La logique de l'offre est dominée par l'appréhension des besoins en terme d'incapacité : à chaque type d'incapacité, correspond une aide technique spécifique, définie par les professionnels. Les services tentent souvent d'adapter le client à leur prestation plutôt que l'inverse. La demande est très diversifiée, émanant d'un ensemble de personnes présentes autour de la per-

sonne âgée. Elle est liée à un ensemble de facteurs et le niveau d'incapacité apparaît seulement comme un de ces facteurs, les autres relevant le plus souvent de l'environnement de la personne. Ainsi, une même incapacité pourra susciter des besoins variés.

La planification des services apparaît dès lors comme un exercice très difficile si l'on veut tenir compte de cette capacité de négociation entre informels et professionnels. Cette négociation témoigne d'une ré-appropriation des services professionnels par les personnes âgées et leur famille qui peut être vécue comme un véritable détournement par les planificateurs. Or, pour appréhender correctement la demande, il faudrait tenir compte de cette négociation, qui semble devoir être préservée si l'on veut respecter l'autonomie de la personne âgée (Grand et coll., 1996).

Dans le cas d'une intervention, la participation de l'aidant doit être vécue comme une aide pour le patient et non comme un fardeau supplémentaire. Le clinicien peut établir un contrat avec la famille décrivant la durée et le contenu de l'intervention. Il faut apprendre à l'aidant à modifier son comportement pour améliorer les performances du patient (apprendre à poser des questions spécifiques plutôt que générales, privilégier les questions fermées aux questions ouvertes, dédramatiser les erreurs, ne pas chercher à faire retenir une information au patient si les conditions ne sont pas favorables) et à identifier dans un domaine d'expertise du patient, les capacités qui peuvent se maintenir même à un stade avancé, les préserver et les optimiser. Il existe toutefois des limites à faire participer l'aidant à l'intervention, certains aidants n'ayant pas la patience ou l'énergie pour le faire, et certains patients ayant tendance à coopérer plus facilement avec les professionnels (Fontaine et coll., 2003).

Enfin, ces dernières années, les experts, à la recherche de critères de jugement cliniquement pertinents, ont souligné la nécessité d'ajouter la dimension de l'accompagnant dans l'évaluation de nouvelles thérapeutiques : l'aidant jouant ainsi un rôle de « co-soigné ». Ainsi, l'évaluation de l'aidant informel (mesure du fardeau, de son état de santé, de sa satisfaction, du temps passé à l'aide...) et des conséquences sociales de la maladie (coût de la prise en charge, délai de placement en institution...) peuvent faire partie intégrante de cette évaluation (Moore et Clipp, 1994 ; Whitehouse et coll., 1998 ; Wimo et coll., 1999 ; Blesa, 2000 ; Matthews et coll., 2000 ; Winblad et coll., 2000). La pertinence de l'utilisation de tels critères de jugement dans des essais thérapeutiques mériterait d'être posée en regard de l'objectif de ces essais. Si l'objectif de l'essai est de diminuer le coût de la maladie, la mesure du temps passé à l'aide par l'aidant peut être nécessaire. Si l'objectif est de maintenir la personne à domicile le plus longtemps possible, le fardeau subjectif ressenti par l'aidant peut s'avérer être un meilleur indicateur car il est prédictif d'un placement en institution. Dans certains essais thérapeutiques (Blesa, 2000 ; Feldman et coll., 2003), le temps passé à l'aide est assimilé au fardeau ce qui n'apparaît pas évident au regard de l'analyse critique de la litté-

rature, qui met en évidence que le temps passé à l'aide n'est qu'un des nombreux déterminants du fardeau (Sorensen et coll., 2006). Certains auteurs ont proposé comme critère de jugement, le « *full time care* » qui correspond au moment où le patient a besoin d'aide et de supervision de façon quasi-constante, quel que soit le mode de prise en charge choisi. Ainsi, cela évite d'avoir à tenir compte, dans les études multicentriques, des différences socio-culturelles intervenant dans les décisions de recours à l'institution (Caro et coll., 2001). Une méta-analyse souligne l'absence d'outil de référence pour évaluer l'aidant dans les essais thérapeutiques et conclut à un effet modeste des thérapeutiques sur l'aidant (Lingler et coll., 2005). Il semble essentiel, à l'avenir, dans la prise en charge thérapeutique, de tenir compte de l'aide informelle dans toutes ses dimensions. Cet élargissement de l'analyse suppose qu'un arbitrage soit fait entre les conséquences bénéfiques d'un traitement sur la personne malade et celles observées sur son (ses) aidant(s). On peut en effet supposer qu'un traitement, en réduisant les troubles du comportement de la personne démente, allège le fardeau de l'aidant. Réciproquement un traitement, en favorisant la mobilisation de la personne démente risque de majorer le fardeau de l'aidant. Une évaluation multicritères de l'impact du traitement va donc de pair avec la complexification de l'approche que suscite la prise en compte de l'aidant dans les thérapeutiques. Ces aidants constituent ainsi une nouvelle cible pour la démarche thérapeutique qui ne pourra désormais se faire sans leur prise en considération et sans leur contribution.

Les prises en charge habituellement tournées vers le patient peuvent prendre en compte la famille et répondre au besoin du client comme un membre de la famille. Ces prises en charge doivent également évoluer avec le temps et s'adapter au cours évolutif de la maladie (Andrieu et coll., 2005). La démence de type Alzheimer peut être considérée comme une maladie de la famille : le déclin du patient entraîne la redéfinition et la renégociation de la place des uns et des autres au sein de la famille, la personne malade étant à la fois « présente et absente ». Ainsi, la maladie change non seulement la vision que la famille a du malade mais aussi la vision que chacun peut avoir du fait de l'implication dans l'aide.

Les sources de conflits au sein de la famille sont liées aux limites de l'aide, aux désaccords existant entre les membres de la famille et le patient, au manque d'appréciation des difficultés rencontrées par l'aidant principal. Les sources de conflits sont importantes entre frères et sœurs, surtout du même sexe. Pour limiter les conflits, il faut faciliter la prise de décision collective sans diminuer le sentiment de compétence ou d'autorité de chacun mais en favorisant les équilibres et les compromis (Schaber, 2002).

Répercussions de l'aide assurée par un aidant informel

L'intérêt de l'aide informelle apparaît évident du point de vue de la personne aidée. Les personnes âgées recevant un soutien moral ou de l'aide

informelle ont une meilleure santé perçue que les autres (Zunzunegui et coll., 2001). L'aide informelle est vécue d'autant plus positivement par la personne aidée que l'aidant ne ressent pas de conséquence négative de l'aide (McCann et Evans, 2002). Or, les répercussions de l'aide sur la vie de l'aidant, en particulier les conséquences négatives, ont été très largement abordées dans la littérature et soulignent les limites de cette aide.

Même s'il existe d'importantes variations interindividuelles, les aidants peuvent avoir le sentiment que les rôles s'inversent ; ils expriment le fait qu'ils se sentent devenir le parent de la personne aidée, ou qu'ils font ce que faisait cette personne avant, avec souvent un sentiment d'être constamment occupé, d'avoir moins d'activités de loisir (Hogan et coll., 2004), et progressivement, un sentiment d'isolement par rapport aux amis et à la famille peut apparaître (Rodriguez et coll., 2003).

Les répercussions de l'aide sur la santé mentale de l'aidant sont fréquentes avec des risques élevés de dépression déclarés dans 30 % des cas par les aidants, d'anxiété, de troubles du sommeil déclarés dans 80 % des cas, de consommation accrue de psychotropes (Rodriguez et coll., 2003). Les répercussions de l'aide sur la santé physique de l'aidant existent et seraient secondaires au stress (Schulz et Beach, 1999 ; von Kanel et coll., 2001) ou seraient la conséquence d'un moindre recours au soin (Pena-Rey et coll., 2004). Les aidants se plaignent de négliger leur propre santé qui passe après l'aide (Hogan et coll., 2004) et ils ont une santé perçue moins bonne que les non aidants (Doran et coll., 2003).

Principales difficultés rencontrées par les aidants

Dans le cas de l'aide à une personne atteinte de maladie d'Alzheimer, cette aide doit être évaluée périodiquement pour identifier les problèmes rencontrés par les aidants et leur proposer des mesures adaptées. En effet, au cours de sa « carrière » (Pearlin, 1992), l'aidant traverse des moments clés comme l'annonce du diagnostic (Brodsky et coll., 1990), le recours aux aides professionnelles, la rupture de l'aide à domicile, le décès de la personne aidée, et la période qui suit le décès. Il est important de noter que le recours à une aide professionnelle comme le placement en institution ne signifie pas l'arrêt de l'aide informelle (Zarit et Whitlatch, 1992 ; Li, 2005).

L'aidant doit également être appréhendé comme une personne qui interagit avec la personne aidée mais aussi l'ensemble des co-aidants informels et des aidants professionnels. Il semblerait que même si la famille et les professionnels apportent de l'aide simultanément, la famille n'est que très rarement intégrée dans le plan d'aide défini par les professionnels ; l'intégration de la famille pourrait améliorer la prise en charge (Pickard et Glendinning, 2002). Ces aides sont différentes, dans le sens où la famille comme les

professionnels ont leur propre expertise avec des différences majeures liées notamment à l'absence de limites dans l'aide apportée par la famille (alors que les professionnels interviennent dans un créneau horaire préétabli) surtout dans le cas d'une cohabitation entre l'aidant et l'aidé (Pickard et Glendinning, 2002).

Notion de fardeau, de *burn-out*

La fragilité peut également s'appréhender par une mesure subjective du vécu de l'aide ressenti par l'aidant et le concept de fardeau ou « *Burden* », comme par exemple, celui développé par Zarit, qui étudie les conséquences de l'aide sur la vie de l'aidant à travers différentes dimensions (physique, psychologique, socioprofessionnelle et financière). De nombreux facteurs peuvent expliquer le niveau de fardeau des aidants, certains liés aux caractéristiques de l'aidant (sexe, lien de parenté), d'autres aux caractéristiques de la personne aidée (sévérité de la dépendance, type de troubles) et enfin aux caractéristiques de la relation d'aide (comme le manque de communication avec l'aidé) (Andrieu et coll., 2003 ; Fried et coll., 2005). Les facteurs les plus souvent évoqués sont les troubles du comportement et une méta-analyse récente a montré une association constante entre ces deux facteurs mais la question de la causalité reste non tranchée (Black et Almeida, 2004 ; Sink et coll., 2006).

Un niveau de fardeau élevé est important à repérer car c'est un déterminant majeur de rupture de l'aide à domicile se traduisant par un placement en institution (Zarit et coll., 1986 ; Brown et coll., 1990 ; McFall et Miller, 1992 ; Cohen et coll., 1993 ; Gold et coll., 1995). Ainsi, les données du recensement national réalisé au Royaume-Uni en 2003 montrent que les motifs familiaux ou sociaux constituent le sixième motif de placement en institution (Bowman et coll., 2004). Dans une population d'aidants de déments, les raisons qui conduisent à un placement sont : le besoin de soins adaptés et spécifiques (65 %), la santé de l'aidant (49 %), les troubles du comportement du patient (46 %), l'avis favorable de l'entourage vis-à-vis du placement (37 %) et le besoin de plus d'aide (23 %) (Buhr et coll., 2006).

Cette notion de fardeau renvoie à la notion de seuil de tolérance pouvant conduire également dans certains cas à une maltraitance (menace verbale de placement, cris...) qui serait plus fréquente entre conjoint et en cas de dépression de l'aidant (Beach et coll., 2005).

L'aidant peut également avoir des répercussions positives de l'aide (gratification, reconnaissance) qui vont modérer son niveau de fardeau. En fait, plus que les tâches liées à l'aide, la signification de l'aide du point de vue de l'aidant apparaît primordiale (Smerglia et Deimling, 1997) et pourrait expliquer que dans certains cas, les aidants sont réticents à recourir à des aides professionnelles et poursuivent seuls la prise en charge, parfois jusqu'à l'épuisement.

sement. Ce vécu positif serait également associé à des niveaux de dépression et de souffrance plus élevés au décours du deuil de la personne aidée (Boerner et coll., 2004).

Problématique de l'aide aux aidants

La problématique de l'aide aux aidants est souvent mise en avant, les aidants ont recours aux aides disponibles et connues (services de répit, groupes de soutien, associations de malades) mais l'évaluation de ce type d'intervention repose rarement sur des recherches de qualité méthodologique suffisante. En particulier, l'aidant et l'aidé sont rarement évalués de façon conjointe au sein d'une même étude. Même si on peut envisager que des bénéfices « antagonistes » puissent exister entre les aidants et les aidés, une approche globale de la situation d'aide paraît indispensable.

Dans une méta-analyse portant sur 30 études d'intervention destinées aux aidants de personnes atteintes de démence, seules 3 études reposaient sur des essais randomisés contrôlés de qualité méthodologique satisfaisante (Brodaty et coll., 2003). Les interventions proposées aux aidants ont montré un effet bénéfique significatif sur le niveau de connaissance des aidants, leur niveau de détresse psychologique, dans certain cas sur le placement en institution de la personne aidée mais aucun effet n'était constaté sur le fardeau ressenti par l'aidant (Brodaty et coll., 2003). Deux revues de la *Cochrane* ont évalué d'une part l'efficacité des services de soins et d'aide sur différents critères (Thompson et Briggs, 2000) et d'autre part l'efficacité des hébergements de répit sur le recours à un placement en institution (Lee et Cameron, 2004). Dans les deux cas, l'analyse ne permettait pas de conclure sur l'efficacité de telles interventions réalisées auprès d'aidants de patients atteints de démence, essentiellement en raison du nombre insuffisant et de la qualité discutable des études. L'effet des interventions reste modéré et concerne plus spécifiquement un domaine particulier (Sorensen, 2006). Cette absence d'efficacité globale pourrait en partie s'expliquer par la diversité des aidants, rarement prise en compte dans l'élaboration de ces études. Les attentes spécifiques des différents types d'aidants (selon l'âge, le sexe, le lien de parenté, l'activité professionnelle) pourraient induire un effet différent de ces programmes.

En France, il n'existe aucune étude publiée ayant évalué l'efficacité d'un tel programme et l'efficacité de programmes mis en place dans des contextes socioculturels différents devrait être évaluée avant d'être implémentée.

En conclusion, cette aide informelle est importante à quantifier car on s'attend à l'avenir, du fait de l'évolution démographique, à une diminution de cette aide. En effet, le nombre de personnes âgées dépendantes va augmenter de façon plus importante que le nombre d'aidants potentiels

(53 % versus 10 %) (Bontout et coll., 2002). Au-delà de cette évolution démographique, il semble qu'avec le temps, l'aide intergénérationnelle diminue progressivement (Pickard, 2002). Cette aide informelle devra donc, pour une part, être remplacée par de l'aide professionnelle.

Cette « pénurie » d'aidants devrait être accentuée par des changements socio-culturels déjà visibles (familles recomposées, femmes moins disponibles, éloignement des enfants, délégation des tâches) et certaines données tendent à montrer que l'évolution attendue des modes de vie comme l'activité des femmes s'accompagne d'une diminution du temps passé à l'aide (Doty et coll., 1998).

Les évolutions concernant les valeurs sociales (désir d'autonomie individuelle, importance accordée à la famille générationnelle, rôle attendu de l'État dans le soutien aux plus fragiles) seront importantes à observer et on constate déjà un recours plus tardif à l'institutionnalisation. Cependant, la pénurie des aidants est à relativiser, par exemple la diminution de la fratrie devrait avoir peu d'impact dans la mesure où l'aide repose souvent sur un seul enfant.

Enfin, il est important de souligner la nécessité d'envisager de nouvelles formes de prise en charge y compris au domicile pour venir en aide aux aidants.

Les études à venir devront étudier l'impact de l'aide sur la vie de l'aidant ainsi que les effets des programmes d'intervention. Ces études devront prendre en compte les évolutions démographiques et sociologiques observées au sein des différents pays et devront adapter leurs programmes aux difficultés des aidants dans divers contextes.

BIBLIOGRAPHIE

ALIAGA C, WOITRAIN E. L'accueil familial de personnes âgées et d'adultes handicapés. *Études et Résultats*, Drees, 1999, n° 31

ANDRIEU S, BALARDY L, GILLETTE-GUYONNET S, BOCQUET H, CANTET C, et coll. Burden experienced by informal caregivers assisting Alzheimer's patients in the REAL.FR study. *Rev Med Interne* 2003, 24 : 351s-359s

ANDRIEU S, BOCQUET H, JOEL A, GILLETTE-GUYONNET S, NOURHASHEMI F, et coll. Changes in informal care over one year for elderly persons with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2005, 9 : 121-126

ATTIAS-DONFUT C. Les solidarités entre générations. *Données Sociales Insee*, 1996 : 317-323

AUBLET-CUVELIER B, BARBERGER-GATEAU P, DARTIGUES JF, SALAMON R. Adequacy of homemaker services in Gironde according to the PAQUID program. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1991, 39 : 121-128

- BASS DM, NOELKER LS, RECHLIN LR. The moderating influence of service use on negative caregiving consequences. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1996, **51** : S121-S131
- BAUMGARTEN M, BATTISTA RN, INFANTE-RIVARD C, HANLEY JA, BECKER R, GAUTHIER S. The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. *J Clin Epidemiol* 1992, **45** : 61-70
- BEACH SR, SCHULZ R, WILLIAMSON GM, MILLER LS, WEINER MF, LANCE CE. Risk factors for potentially harmful informal caregiver behavior. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 255-261
- BLACK W, ALMEIDA OP. A systematic review of the association between the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and burden of care. *Int Psychogeriatr* 2004, **16** : 295-315
- BLESA R. Galantamine: therapeutic effects beyond cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, **11** : 28-34
- BOCQUET H, BERTHIER F. Troubles mentaux et charge des aidants. *Gérontologie et société* 1995, **72** : 167-181
- BOERNER K, SCHULZ R, HOROWITZ A. Positive aspects of caregiving and adaptation to bereavement. *Psychology and Aging* 2004, **19** : 668-675
- BOGARDUS ST JR, BRADLEY EH, WILLIAMS CS, MACIEJEWSKI PK, GALLO WT, INOUE SK. Achieving goals in geriatric assessment: role of caregiver agreement and adherence to recommendations. *J Am Geriatr Soc* 2004, **52** : 99-105
- BONTOUT O, COLIN C, KERJOSSE R. Personnes âgées dépendantes et aidants potentiels : une projection à l'horizon 2040. *Études et Résultats*, Drees, Février 2002, n°160
- BOUGET D, TARTARIN R, FROSSARD M, TRIPIER P, MEUDEC R. Le prix de la dépendance: comparaison des dépenses des personnes âgées selon leur mode d'hébergement. Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse des travailleurs Salariés (CNAVTS), Documentation française, Paris, 1990 : 414p
- BOWMAN C, WHISTLER J, ELLERBY M. A national census of care home residents. *Age Ageing* 2004, **33** : 529-530
- BRODATY H, GRIFFIN D, HADZI-PAVLOVIC D. A survey of dementia carers: doctors' communications, problem behaviours and institutional care. *Aust N Z J Psychiatry* 1990, **24** : 362-370
- BRODATY H, GRIFFIN D, HADZI-PAVLOVIC D. Suivi des aidants de patients atteints de démence : la communication avec les médecins - les troubles du comportement et le placement en institution. In : Les aidants familiaux et professionnels : du constat à l'action. Recherche et pratique clinique dans la maladie d'Alzheimer. Éditions Serdi, Fondation Mederic Alzheimer, 2002
- BRODATY H, GREEN A, KOSCHERA A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 657-664
- BRODY EM, LITVIN SJ, HOFFMAN C, KLEBAN MH. Marital status of caregiving daughters and co-residence with dependent parents. *Gerontologist* 1995, **35** : 75-85

BROE GA, JORM AF, CREASEY H, CASEY B, BENNETT H, et coll. Carer distress in the general population: results from the Sydney Older Persons Study. *Age Ageing* 1999, **28** : 307-311

BROWN LJ, POTTER JF, FOSTER BG. Caregiver burden should be evaluated during geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 1990, **38** : 455-460

BUHR GT, KUCHIBHATLA M, CLIPP EC. Caregivers' reasons for nursing home placement: clues for improving discussions with families prior to the transition. *Gerontologist* 2006, **46** : 52-61

CANTOR MH. Strain among caregivers: a study of experience in the United States. *Gerontologist* 1983, **23** : 597-604

CARO JJ, GETSIOS D, MIGLIACCIO-WALLE K, RAGGIO G, WARD A. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care. *Neurology* 2001, **57** : 964-971

CLARK DO. Residence differences in formal and informal long-term care. *Gerontologist* 1992, **32** : 227-233

CLÉMENT S. Handicap et vieillissement : politiques publiques et pratiques sociales. L'aide informelle visible et invisible. 1996 : 197-204

CLÉMENT S. Qualité de vie de la vieillesse ordinaire. *Prévenir* 1997, **33** : 169-176

CLÉMENT S, DRULHE M. De l'offre rationalisée à une demande polymorphe. In : Vieillir dans la ville. Mire-Plan Urbain, L'Harmattan, 1992

CLIFFORD CA, JOLLEY DJ, GILES GG. Where people die in Victoria. *Med J Aust* 1991, **155** : 446-451

CLYBURN LD, STONES MJ, HADJISTAVROPOULOS T, TUOKKO H. Predicting caregiver burden and depression in Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000, **55** : S2-S13

COHEN CA, PUSHKAR D. Lessons learned from a longitudinal study of dementia care. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999, **7** : 139-146

COHEN CA, GOLD DP, SHULMAN KI, WORTLEY JT, MCDONALD G, WARGON M. Factors determining the decision to institutionalize dementing individuals: a prospective study. *Gerontologist* 1993, **33** : 714-720

CONNIDIS IA, ROSENTHAL CJ, MCMULLIN JA. The impact of family composition on providing help to older parents : a study of employed adults. *Research on Aging* 1996, **18** : 402-429

COX C, VERDIECK MJ. Factors affecting the outcomes of hospitalized dementia patients: from home to hospital to discharge. *Gerontologist* 1994, **34** : 497-504

CRISPI EL, SCHIAFFINO K, BERMAN WH. The contribution of attachment to burden in adult children of institutionalized parents with dementia. *Gerontologist* 1997, **37** : 52-60

354 CROCHET S. Rituels d'hygiène. La savonnette, le perroquet et la sécurité sociale. *Ethnologie française* 1992, **22** : 19-26

- DAVEY A, FEMIA EE, SHEA DG, ZARIT SH, SUNDSTROM G, et coll. How many elders receive assistance? A cross-national comparison. *J Aging Health* 1999, **11** : 199-220
- DILLEHAY RC, SANDYS MR. Caregivers for Alzheimer's patients: what we are learning from research. *Int J Aging Hum Dev* 1990, **30** : 263-285
- DILWORTH-ANDERSON P, WILLIAMS SW, COOPER T. Family caregiving to elderly African Americans: caregiver types and structures. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999, **54** : S237-S241
- DORAN T, DREVER F, WHITEHEAD M. Health of young and elderly informal carers: analysis of UK census data. *BMJ* 2003, **327** : 1388
- DOTY P, JACKSON ME, CROWN W. The impact of female caregivers' employment status on patterns of formal and informal eldercare. *Gerontologist* 1998, **38** : 331-341
- DUTHEIL N. Les aidants des personnes âgées. Journées des économistes français de la santé : économie de la santé, vieillissement, dépendance. Nantes, 2001
- DWYER JW, BARTON AJ, VOGEL WB. Area of residence and the risk of institutionalization. *J Gerontol* 1994, **49** : S75-S84
- ENRIGHT RB JR. Time spent caregiving and help received by spouses and adult children of brain-impaired adults. *Gerontologist* 1991, **31** : 375-383
- FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, EMIR B, et coll. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 737-744. Erratum in: *J Am Geriatr Soc* 2003, **51**(9): 1331
- FITTING M, RABINS P, LUCAS MJ, EASTHAM J. Caregivers for dementia patients: a comparison of husbands and wives. *Gerontologist* 1986, **26** : 248-252
- FONTAINE F, GILBERT B, MORASSE K. The role of caregivers in assessment and intervention. In : *The clinical management of early Alzheimer's disease. A handbook*. MULLIGAN RC, VAN DER LINDEN M JULLERAT AC (eds). Mahwah (NJ), 2003 : 281-296
- FRIED TR, BRADLEY EH, TOWLE VR. Valuing the outcomes of treatment: do patients and their caregivers agree? *Arch Intern Med* 2003, **163** : 2073-2078
- FRIED TR, BRADLEY EH, O'LEARY JR, BYERS AL. Unmet desire for caregiver-patient communication and increased caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 59-65
- GOLD DP, REIS MF, MARKIEWICZ D, ANDRES D. When home caregiving ends: a longitudinal study of outcomes for caregivers of relatives with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 10-16
- GRAND A, CLÉMENT S, DRULHE M. Utilisation des services à domicile: stratégies des personnes âgées et de leur famille. In : *Handicap et vieillissement : politiques publiques et pratiques sociales*. AYMÉ S (ed). Éditions Inserm, Paris, 1996 : 187-195
- HARVEY PD, MORIARTY PJ, KLEINMAN L, COYNE K, SADOWSKY CH, et coll. The validation of a caregiver assessment of dementia: the Dementia Severity Scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005, **19** : 186-194

HELLSTROM Y, HALLBERG IR. Perspectives of elderly people receiving home help on health, care and quality of life. *Health Soc Care Community* 2001, **9** : 61-71

HENRARD JC, CLÉMENT S, DERRIENNIC F. Vieillesse, Santé, Société. Éditions Inserm, Paris, 1996 : 243p

HINRICHSSEN GA, HERNANDEZ NA, POLLACK S. Difficulties and rewards in family care of the depressed older adult. *Gerontologist* 1992, **32** : 486-492

HIRST M. Transitions to informal care in Great Britain during the 1990s. *J Epidemiol Community Health* 2002, **56** : 579-587

HOGAN VM, LISY ED, SAVANNAH RL, HENRY L, KUO F, FISHER GS. Role Change Experienced by Family Caregivers of Adults with Alzheimer's Disease: Implications for Occupational Therapy. *Phys Occup Ther Geriatr* 2004, **22** : 21-43

HOOYMAN N, GONYEA J, MONTGOMERY R. The impact of in-home services termination on family caregivers. *Gerontologist* 1985, **25** : 141-145

INGERSOLL-DAYTON B, STARRELS ME, DOWLER D. Caregiving for parents and parents-in-law: is gender important? *Gerontologist* 1996, **36** : 483-491

JORM AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr* 2004, **16** : 275-293

JUVA K, MAKELA M, SULKAVA R, ERKINJUNTTI T. One-year risk of institutionalization in demented outpatients with caretaking relatives. *Int Psychogeriatr* 1997, **9** : 175-182

KARLAWISH JH, CASARETT D, PROPERT KJ, JAMES BD, CLARK CM. Relationship between Alzheimer's disease severity and patient participation in decisions about their medical care. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002, **15** : 68-72

KARLAWISH JH, CASARETT DJ, JAMES BD, TENHAVE T, CLARK CM, ASCH DA. Why would caregivers not want to treat their relative's Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 1391-1397

KATZ SJ, KABETO M, LANGA KM. Gender disparities in the receipt of home care for elderly people with disability in the United States. *Jama* 2000, **284** : 3022-3027

LALIVE D'ÉPINAY C, BICKEL JF, MAYSTRE C, VOLLENWYDER N. Vieillesse au fil du temps: 1979-1994. Une révolution tranquille. Réalités sociales, Lausanne, 2000

LAROQUE P. Politique de la vieillesse : Rapport de la commission d'étude des problèmes de la vieillesse. La Documentation Française, Paris, 1962

LEE H, CAMERON M. Respite care for people with dementia and their carers. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, **2** : CD004396

LI H. Identifying family care process themes in caring for their hospitalized elders. *Appl Nurs Res* 2005, **18** : 97-101

LIEBERMAN MA, KRAMER JH. Factors affecting decisions to institutionalize demented elderly. *Gerontologist* 1991, **31** : 371-374

LINGLER JH, MARTIRE LM, SCHULZ R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 983-990

- MATTHEWS HP, KORBAY J, WILKINSON DG, ROWDEN J. Donepezil in Alzheimer's disease: eighteen month results from Southampton Memory Clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 713-720
- MCCANN S, EVANS DS. Informal care: the views of people receiving care. *Health Soc Care Community* 2002, **10** : 221-228
- MCDALD D. Estimating the costs of informal care for people with Alzheimer's disease: methodological and practical challenges. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16** : 400-405
- MCFALL S, MILLER BH. Caregiver burden and nursing home admission of frail elderly persons. *J Gerontol* 1992, **47** : S73-S79
- MEMBRADO M. L'identité de l'aidante : entre filiation et autonomie, un autre regard sur la vieillesse. *Gérontologie et Société* 1999, **89** : 117-134
- MONTGOMERY RJ, BORGATTA EF. The effects of alternative support strategies on family caregiving. *Gerontologist* 1989, **29** : 457-464
- MOORE MJ, CLIPP EC. Alzheimer's disease and caregiver time. *Lancet* 1994, **343** : 239-240
- MOSS MS, LAWTON MP, KLEBAN MH, DUHAMEL L. Time use of caregivers of impaired elders before and after institutionalization. *J Gerontol* 1993, **48** : S102-S111
- MOTENKO AK. The frustrations, gratifications, and well-being of dementia caregivers. *Gerontologist* 1989, **29** : 166-172
- MUI AC. Caring for frail elderly parents: a comparison of adult sons and daughters. *Gerontologist* 1995, **35** : 86-93
- MUI AC, MORROW-HOWELL N. Sources of emotional strain among the oldest caregivers. *Research on Aging* 1993, **15** : 50-69
- NOVELLA JL, JOCHUM C, JOLLY D, MORRONE I, ANKRI J, et coll. Agreement between patients' and proxies' reports of quality of life in Alzheimer's disease. *Qual Life Res* 2001, **10** : 443-452
- PAQUET M. Les professionnels et les familles dans le soutien aux personnes âgées dépendantes. L'Harmattan, Montréal, 1999 : 270p
- PEARLIN LI. The careers of caregivers. *Gerontologist* 1992, **32** : 647
- PENA-REY I, PEREZ-FARINOS N, SARRIA-SANTAMERA A. Factors associated with influenza vaccination among elderly Spanish women. *Public Health* 2004, **118** : 582-587
- PENNING MJ. Receipt of assistance by elderly people: hierarchical selection and task specificity. *Gerontologist* 1990, **30** : 220-227
- PHILIP I, MCKEE KJ, MELDRUM P, BALLINGER BR, GILHOOLY MLM, et coll. Community care for demented and non-demented elderly people: a comparison study of financial burden, service use, and unmet needs in family supporters. *BMJ* 1995, **310** : 1503-1506

PICKARD S, GLENDINNING C. Comparing and contrasting the role of family carers and nurses in the domestic health care of older people. *Health and Social Care in the Community* 2002, **10** : 144-150

PRUCHNO RA, KLEBAN MH, MICHAELS JE, DEMPSEY NP. Mental and physical health of caregiving spouses: development of a causal model. *J Gerontol* 1990, **45** : P192-P199

RABINS PV, MACE NL, LUCAS MJ. The impact of dementia on the family. *Jama* 1982, **248** : 333-335

RANKIN ED, HAUT MW, KEEFOVER RW. Clinical assessment of family caregivers in dementia. *Gerontologist* 1992, **32** : 813-821

RICE DP, FOX PJ, MAX W, WEBBER PA, LINDEMAN DA, HAUCK WW, SEGURA E. The economic burden of Alzheimer's disease care. *Health Aff (millwood)* 1993, **12** : 164-176

RITCHIE K, LEDESERT B. The families of the institutionalized dementing elderly : a preliminary study of stress in french caregiver population. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992, **7** : 15-14

RODRIGUEZ G, DE LEO C, GIRTLE N, VITALI P, GROSSI E, NOBILI F. Psychological and social aspects in management of Alzheimer's patients: an inquiry among caregivers. *Neurol Sci* 2003, **24** : 329-335

ROSENVINGE H, JONES D, JUDGE E, MARTIN A. Demented and chronic depressed patients attending a day hospital: stress expressed by carers. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998, **13** : 642-643

ROZENKIER A. L'aide à la dépendance : une affaire de famille. *Gérontologie et Société* 1999, **89** : 21-34

SANTOS-EGGIMANN B, ZOBEL F, BÉROD AC. Functional status of elderly home care users: do subjects, informal and professional caregivers agree? *J Clin Epidemiol* 1999, **52** : 181-186

SCHABER PL. FIRO Model: A Framework for Family-Centered Care. *Phys Occup Ther Geriatr* 2002, **20** : 1-18

SCHARLACH AE. Caregiving and employment: competing or complementary roles? *Gerontologist* 1994, **34** : 378-385

SCHULZ R, BEACH SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *Jama* 1999, **282** : 2215-2219

SELTZER MM, LI LW. The transitions of caregiving: subjective and objective definitions. *Gerontologist* 1996, **36** : 614-626

SINK KM, COVINSKY KE, BARNES DE, NEWCOMER RJ, YAFFE K. Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006, **54** : 796-803

SMERGLIA VL, DEIMLING GT. Care-related decision-making satisfaction and caregiver well-being in families caring for older members. *Gerontologist* 1997, **37** : 658-665

- SÖRENSEN S, DUBERSTEIN P, GILL D, PINQUART M. Dementia care: mental health effects, intervention strategies, and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 961-973
- STRAWBRIDGE WJ, WALLHAGEN MI, SHEMA SJ, KAPLAN GA. New burdens or more of the same? Comparing grandparent, spouse, and adult-child caregivers. *Gerontologist* 1997, **37** : 505-510
- STUCKEY JC, NEUNDORFER MM, SMYTH KA. Burden and well-being: the same coin or related currency. *Gerontologist* 1996, **36** : 686-693
- THOMPSON C, BRIGGS M. Support for carers of people with Alzheimer's type dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD0004
- TSUJI I, WHALEN S, FINUCANE TE. Predictors of nursing home placement in community-based long-term care. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 761-766
- VERNOOIJ-DASSEN M, FELLING A, PERSON J. Predictors of change and continuity in home care for dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997, **12** : 671-677
- VON KANEL R, DIMSDALE JE, ZIEGLER MG, MILLS PJ, PATTERSON TL, LEE SK, GRANT I. Effect of acute psychological stress on the hypercoagulable state in subjects (spousal caregivers of patients with Alzheimer's disease) with coronary or cerebrovascular disease and/or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001, **87** : 1405-1408
- WHITEHOUSE PJ, WINBLAD B, SHOSTAK D, BHATTACHARJYA A, BROD M, et coll. First International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer's Disease: report and summary. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998, **12** : 266-280
- WIMO A, WINBLAD B, GRAFSTROM M. The social consequences for families with Alzheimer's disease patients: potential impact of new drug treatment. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999, **14** : 338-347
- WINBLAD B, WIMO A, ALMKVIST O. Outcome measures in Alzheimer's disease: do they go far enough? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, **11** : 3-10
- ZARIT SH, REEVER KE, BACH-PETERSON J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980, **20** : 649-655
- ZARIT SH, TODD PA, ZARIT JM. Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study. *Gerontologist* 1986, **26** : 260-266
- ZARIT SH, WHITLATCH CJ. Institutional placement: phases of the transition. *Gerontologist* 1992, **32** : 665-672
- ZUNZUNEGUI MV, BÉLAND F, OTERO A. Support from children, living arrangements, self-rated health and depressive symptoms of older people in Spain. *Int J Epidemiol* 2001, **30** : 1090-1099
- ZUREIK M, LANG T, TROUILLET JL, DAVIDO A, TRAN B, LEVY A, LOMBRIL P. Returning home after acute hospitalization in two French teaching hospitals: predictive value of patients' and relatives' wishes. *Age Ageing* 1995, **24** : 227-234

III

Problématiques de santé publique

15

Données de prévalence et d'incidence

Un siècle après l'identification de la maladie Alzheimer, sa prévalence apparaît en constante augmentation et sa prise en charge constitue un enjeu majeur de santé publique.

Cependant, il n'y a pas d'étude permettant de donner des chiffres de prévalence et d'incidence spécifiques de la maladie d'Alzheimer en France. La source principale de données françaises porte sur la prévalence des démences comprenant la maladie d'Alzheimer qui représente selon les estimations, 70 % des cas. Elle vient de l'étude Paquid (Personnes âgées Aquitaine ou QUID des personnes âgées), étude de cohorte menée en population générale depuis 1989 en Gironde et Dordogne chez des sujets âgés de plus de 65 ans. La prévalence a été estimée en 1989 et réévaluée en 1999 sur les plus de 75 ans survivants de la cohorte initiale.

Comment donner des estimations sur le nombre de démences et de cas de maladie d'Alzheimer en France en 2006 quand on sait qu'il n'existe pas d'indicateur sanitaire fiable, ni de registre permettant un recensement exhaustif et pérenne des cas. Ces données n'existent pas aujourd'hui parce que le diagnostic de démence n'est bien souvent pas porté même à des stades relativement sévères ; aucun marqueur de la maladie, même très indirect, n'est actuellement disponible. Comme l'illustre l'étude Paquid à partir de cas recherchés systématiquement dans le cadre de cette enquête en population générale, seule une démence sur deux est diagnostiquée, tous stades confondus, et ce même résultat est retrouvé dans différents pays (Kurz et coll., 2001 ; Tyas et coll., 2006). Aux stades légers de la maladie, seul un cas sur trois est connu par le patient ou son médecin. De plus, le diagnostic de démence n'est pas un diagnostic simple, le diagnostic étiologique encore moins. Une récente revue des études en population avec vérification neuropathologique des cas repérés en population générale illustre la complexité de ce diagnostic à partir de 1 200 autopsies (Zaccai et coll., 2006). Cette revue montre de nombreux recouvrements entre les lésions pathologiques observées chez les sujets déments et non déments.

En 2006, il n'est donc pas possible de connaître le nombre de cas de démences ou de maladie d'Alzheimer en France à partir de fichiers ou de bases de données de santé. Il n'est pas non plus envisageable d'utiliser les données

systématiques sur les causes de mortalité pour estimer les taux de démences et documenter une éventuelle évolution temporelle ou spatiale. Une analyse récente des données de mortalité en Angleterre et au Pays de Galles montre l'impact important des changements de classification mais aussi des modalités de déclaration des causes de décès dans ce type d'étude sur la démence ou la maladie d'Alzheimer (Griffiths et Rooney, 2006). Seules des enquêtes *ad hoc* peuvent permettre de proposer des estimations. Les réponses apportées aux trois questions qui nous sont posées dans le cadre de cette expertise collective sont limitées par ce recours indispensable à des données recueillies sur le terrain avec une procédure de recherche active des cas de démences :

- quelles sont les données de prévalence et d'incidence de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés en France ?
- quelles sont les tendances actuelles d'évolution de la maladie au-delà du simple vieillissement de la population (études de suivi de cohortes) ?
- comment la France se situe-t-elle par rapport aux autres pays européens et par rapport au reste du monde ?

Avant d'essayer de répondre, même partiellement, à ces questions, il faut faire quelques rappels sur la situation démographique en France. En 2006, la population des plus de 60 ans s'élève à 12,5 millions de personnes³⁴. À l'horizon 2050, si la baisse de la mortalité se poursuit au même rythme qu'aujourd'hui, les plus de 60 ans représenteront, avec 22,4 millions d'individus, 35,1 % de la population française. Autre constat qui a son importance, dans le groupe des plus de 75 ans, les deux tiers des aînés seront des femmes.

Sources de données disponibles et leurs limites

En dehors des données recueillies dans le cadre de l'étude Paquid, peu de sources de données sont disponibles. Une étude a été réalisée dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur sur un échantillon de 1 062 sujets de plus de 70 ans (Obadia et coll., 1997), montrant une prévalence de 9,2 % de démences, mais la représentativité de l'échantillon (en raison d'un faible taux d'acceptation) ne permet pas d'utiliser ces résultats pour proposer des estimations nationales.

Des données d'incidence ont été publiées au terme de 5 ans et 10 ans de suivi des sujets de l'étude Paquid incluant initialement des personnes âgées vivant à leur domicile personnel et un sous-échantillon de personnes âgées vivant en institution. Une étude sur la prévalence des démences en institution (dans les Ehpad³⁵) est actuellement en cours, et seule une étude en milieu hospitalier réalisée au CHU de Saint-Étienne (Lebeau et coll., 2003) à partir des

34. Données Insee (<http://www.insee.fr>)

35. Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

données du PMSI³⁶ (résumés de sortie standardisés 1997-2000, maladie d'Alzheimer en cause principale ou associée) est disponible avec des résultats limités. Nous disposons de données au niveau européen avec les méta-analyses réalisées dans les années 1990 et réactualisées en 2000 par le consortium Eurodem³⁷. De nombreuses méta-analyses ont été aussi publiées au niveau mondial mais nous nous appuyerons essentiellement sur ces estimations européennes pour présenter des estimations du nombre de cas prévalents et incidents.

Les études en population avant 60 ou 65 ans sont rares (Treves et coll., 1986 ; Champion et coll., 1999 ; Harvey et coll., 2003). Une publication récente à partir des fichiers de la *Mayo Clinic* (Knopman et coll., 2006) permet d'estimer l'incidence des démences avant 65 ans dans cette population américaine et de proposer aussi des données d'incidence sur les démences d'origine non vasculaire et non dégénérative. Chez les sujets très âgés, aucune étude spécifique n'a été menée en France et nous présenterons les données d'une méta-analyse récente (Ankri et Poupard, 2003).

L'essentiel de ces données chiffrées porte sur les démences, toutes causes confondues, fréquemment sur la maladie d'Alzheimer. Mais il faut s'appuyer sur l'analyse Eurodem si l'on veut s'intéresser aux démences vasculaires et mixtes ; très peu de travaux portent sur les autres formes de démence beaucoup plus rares (Knopman et coll., 2006).

En pratique, nous ne disposons pas de données vraiment récentes et aucune étude n'est actuellement menée permettant d'apporter des informations réactualisées sur l'épidémiologie descriptive des démences.

Limites des données de prévalence et d'incidence

Les structures d'âge et de sexe de la population influencent fortement les taux globaux de démence qui doivent être présentés selon ces strates ou après standardisation si l'on veut comparer des taux.

La démence pose des problèmes spécifiques de repérage et de validation des cas. La plupart des études en population ont adopté une stratégie en deux temps : une première étape de « *screening* » de la population d'étude utilisant des tests permettant de repérer les individus suspectés de démence, et une phase diagnostique où les personnes repérées ont un examen clinique permettant de poser un éventuel diagnostic de démence avec les outils paracliniques nécessaires (examen neuropsychologique, imagerie, biologie...) et un contact avec un informant. De multiples tests de repérage des cas peuvent être proposés, le score du MMSE (*Mini Mental State Examination*) étant l'outil le plus fréquemment utilisé. Cette procédure en deux temps (parfois

36. Programme de médicalisation des systèmes d'information

37. *European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia Group*

3 temps) pose toujours le problème majeur de la sensibilité et de la spécificité des outils ou algorithmes utilisés pour repérer les cas suspects mais c'est celle qui est la plus couramment utilisée pour des raisons de faisabilité, d'acceptabilité et de coût. Beaucoup moins fréquemment (par exemple en Grande-Bretagne ou en Italie), les fichiers des médecins généralistes sont utilisés pour repérer les cas de démence.

Les populations incluses dans ces études ne sont pas toujours en adéquation avec les objectifs. Idéalement, la population d'étude doit être représentative de la population source à partir de laquelle on souhaite extrapoler les résultats, étude exhaustive ou sur un échantillon tiré au sort. L'échantillon doit théoriquement inclure les sujets vivant à leur domicile et ceux vivant en institution, la démence étant une cause majeure d'institutionnalisation ; la sous-représentation de sujets vivant en institution dans les études peut conduire à une sous-estimation des démences. En pratique, même si on dispose de listes correctes pour repérer les sujets de plus de 65 ans en population, différents obstacles vont être rencontrés. Les taux de contacts puis d'acceptation de participer peuvent être limitatifs et la sélection des sujets inclus peut être différentielle, avec un risque de sous-représentation des cas prévalents (Boersma et coll., 1997).

Les problèmes diagnostiques majeurs sont la non-identification des cas de démences et les erreurs de diagnostic ; ces problèmes s'accroissent pour les cas de sévérité légère à modérée, chez les sujets âgés et en institution. Une part de la variabilité des taux obtenus dans différentes études peut être expliquée par la proportion plus ou moins grande de démences modérées détectées. Plus la recherche des cas est active, utilisant des outils très sensibles à la présence de troubles cognitifs encore mineurs, plus on repérera de formes légères à modérées. Une étude sans recherche active des cas, comme celles réalisées à partir des fichiers médicaux des médecins généralistes, conduit inévitablement à ne comptabiliser que les cas pris en charge par le système de soins, et plus certainement des cas sévères que des formes modérées.

Pour les données d'incidence, la problématique de recherche des cas est similaire mais peut avoir l'avantage de s'appuyer sur des données cognitives longitudinales permettant d'objectiver un déclin des fonctions cognitives entre deux examens. En revanche, les problèmes d'« attrition » (terme mal traduit par « usure de la cohorte ») sont importants dans les études sur le vieillissement, tant en raison des décès (source de censure par intervalles si une démence débute dans l'intervalle entre une étape de suivi et le décès) que de l'absence de suivi. Les sujets non suivis le sont pour des raisons multiples dont certaines sont directement liées au développement de la pathologie démentielle, comme par exemple l'entrée en institution. La modélisation biostatistique permet de mieux prendre en compte une part de ces facteurs (Commenges et coll., 1998). Une étude américaine (Tyas et coll., 2006) est venue documenter ce phénomène d'attrition en comparant l'incidence de la démence calculée avec des cas documentés à partir de données des services de santé

(indépendants de l'attrition) à celle obtenue dans le cadre du suivi régulier systématique de la même cohorte. Les sujets qui ont refusé le suivi de cohorte (refus ou incapacité de participer) ont une incidence plus élevée que ceux qui ont été suivis, l'incidence est encore plus élevée chez les sujets décédés. L'impact en terme de sous-estimation des taux est plus important chez les sujets vivant à leur domicile que chez ceux en institution. De plus, il est intéressant de noter que, même si seulement 50 % des cas sont repérés par le système de santé, la concordance entre les deux modes de recensement des cas est moyenne (coefficient kappa=0,42) et s'améliore avec la sévérité de la démence (coefficient kappa=0,53) ; elle est en revanche très médiocre pour les démences modérées (coefficient kappa=0,08). Ces travaux incitent à essayer dans les futures études de développer des stratégies pour caractériser et renseigner indirectement les sujets non suivis et ainsi limiter la sous-estimation des taux.

Prévalence et incidence des démences selon l'âge

Différentes études ont été menées afin d'estimer le nombre de démences et de cas de maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge ; ces estimations doivent être présentées en fonction de l'âge.

Prévalence et incidence avant 65 ans

En France, une seule étude menée en 1998 à Rouen chez les moins de 60 ans permet de proposer une estimation de la prévalence pour les formes précoces de la maladie d'Alzheimer (Campion et coll., 1999). La prévalence est estimée à 0,041 % (IC 95 % [0,028-0,054]), avec 24 cas familiaux parmi les 39 cas recensés. La prévalence des démences avant 65 ans a été étudiée dans des faubourgs de Londres à partir des cas notifiés par les médecins et professionnels de santé (Harvey et coll., 2003). Entre 30 et 64 ans, le taux est égal à 0,054 %, et si l'on fait cette estimation chez les 45-64 ans, ce taux est de 0,1 %.

Plus anciennes, les estimations réalisées par le groupe Eurodem en 1991 donnaient une prévalence de démence égale à 0,5 % chez les femmes et 1,6 % chez les hommes entre 60 et 64 ans, et à 0,1 % chez les femmes et 0,2 % chez les hommes avant 60 ans (Hofman et coll., 1991), soit une estimation de 32 000 personnes de moins de 65 ans présentant une démence en 2004 en France (Helmer et coll., 2006). Cependant, aucune de ces estimations n'a une précision acceptable.

Les travaux systématiques réalisés à partir des fichiers de la *Mayo Clinic* permettent d'estimer que 4,6 % des cas incidents débutent avant 65 ans (Knopman et coll., 2006). À partir des 26 cas recensés, l'incidence est estimée à 8,8/100 000 entre 40 et 49 ans, 22,9/100 000 entre 50 et 59 ans, et 125,9/100 000 entre 60 et 64 ans. Neuf des 26 cas ne sont ni des pathologies

dégénératives, ni d'origine vasculaire. Il n'y a pas de données de ce type sur la population française.

Prévalence après 65 ans

À partir d'analyses des données européennes du groupe Eurodem, le taux de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimé à 6,4 % (Lobo et coll., 2000). La prévalence augmente avec l'âge ; cette augmentation est illustrée sur la figure 15.1. La maladie d'Alzheimer représente 70 % des démences prévalentes et les autres démences sont vasculaires (DV, 10 %) et mixtes (20 %). Les chiffres obtenus dans l'étude Paquid lors du recrutement des sujets en 1988-1989 (Letenneur et coll., 1993) sont aussi représentés sur la figure 15.1, la prévalence en 1989 chez les plus de 75 ans étant égale à 7,7 %. Les chiffres de prévalence de la maladie d'Alzheimer en France viennent d'être revus à la hausse à l'occasion du suivi à 10 ans de cette cohorte (Ramaroson et coll., 2003). Les estimations portent sur 1 461 sujets d'âge moyen 82,6 ans avec 260 personnes démentes identifiées. La prévalence en 1999 était estimée à 17,8 % pour ces sujets de plus de 75 ans, 13,2 % pour les hommes et 20,5 % pour les femmes. Elle augmente très nettement avec l'âge et est beaucoup plus marquée en institution où plus de deux tiers des sujets sont déments. Près de 80 % des cas sont des patients atteints de maladie d'Alzheimer, 10 % sont des démences vasculaires.

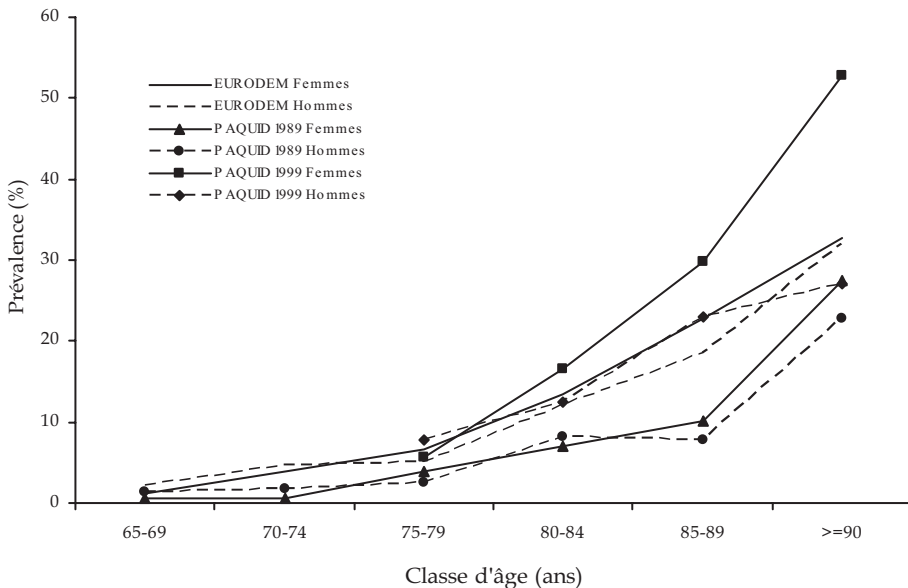


Figure 15.1 : Prévalence des démences chez les hommes et chez les femmes

Données de la méta-analyse Eurodem sur des études des années 1990 (Lobo et coll., 2000)
 Données initiales de l'étude Paquid (1988-1989) (Letenneur et coll., 1993)
 Données lors du suivi à 10 ans de l'étude Paquid (1998-1999) (Ramaroson et coll., 2003)

Différentes études en population ont estimé la prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du sexe (tableau 15.I).

Tableau 15.I : Prévalence de la maladie d'Alzheimer (%) en fonction de l'âge et du sexe selon différentes études en population (d'après Opeps, 2005)

Classe d'âge (ans)	Eurodem Europe ¹	Paquid France ²	Faenza et Granarolo Italie ³	Cardiovascular Health study États-Unis ⁴
Hommes				
65-69	1,6	-	0,76	13,7
70-74	2,9	-	1,8	-
75-79	5,6	7,7	5,6	15,4
80-84	11,0	12,5	15,0	33,3
>85	18,0	23,9	23,8	42,9
Femmes				
65-69	1,0	-	1,2	10,4
70-74	3,1	-	3,2	-
75-79	6,0	5,7	6,0	20,6
80-84	12,6	16,6	13,1	32,6
>85	25,0	38,4	34,6	50,9

¹ Lobo et coll., 2000 ; ² Ramarason et coll., 2003 ; ³ De Ronchi et coll., 2005 ; ⁴ Fitzpatrick et coll., 2004

L'extrapolation de ces données au recensement de 2004 indique qu'il y aurait en France 766 000 déments de plus de 75 ans, plus de deux tiers étant des femmes (618 000) et des sujets de plus de 85 ans (394 000) (tableau 15.II). En utilisant les données italiennes pour estimer les taux chez les 65-74 ans, le nombre total de démences atteint plus de 850 000.

Tableau 15.II : Estimation de la prévalence des personnes atteintes de démence (maladie d'Alzheimer et démence vasculaire) en 2004 en France métropolitaine

Classe d'âge (ans)	Maladie d'Alzheimer		Démence vasculaire	
	Hommes (%)	Femmes (%)	Hommes (%)	Femmes (%)
65-69	0,6	0,7	0,5	0,8
70-74	1,5	2,3	1,9	2,4
75-79	1,8	4,3	2,4	3,6
80-84	6,3	8,4	0,1	0,6
85-89	8,8	14,2	0,9	2,3
90+	17,6	23,6	3,5	5,8

Incidence après 65 ans

Les analyses faites à partir de huit études européennes menées dans sept pays (Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Suède, Pays-Bas) permettent d'avancer des chiffres pour chaque tranche d'âge, avec un taux d'incidence moyen qui augmente fortement de 2/1 000 personnes/année (PA) entre 65 et 69 ans à 70/1 000 PA après 90 ans (Fratiglioni et coll., 2000) (figure 15.2).

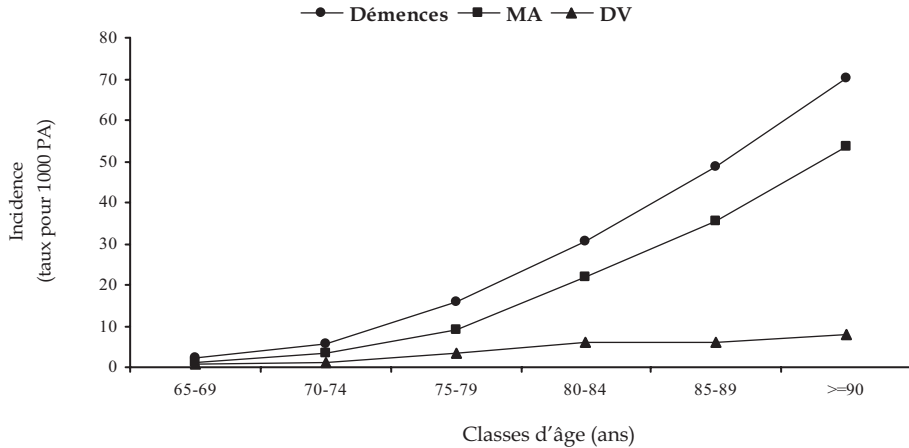


Figure 15.2 : Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires (taux pour 1 000 personnes/année, par tranche d'âge) (données Eurodem : Fratiglioni et coll., 2000)

MA : maladie d'Alzheimer ; DV : démences vasculaires ; PA : personnes/année

D'une étude à l'autre, il existe une grande variabilité dans les chiffres d'incidence. Cette variabilité peut, bien sûr, être expliquée, par les problèmes méthodologiques que nous avons évoqués au préalable. Certains de ces problèmes peuvent être pris en compte, au moins partiellement, dans les méthodes d'analyse des données.

Ainsi, l'équipe de Daniel Commenges (Commenges et coll., 1998) utilise dans l'enquête Paquid des modèles multi-états pour mieux prendre en compte la mortalité compétitive et les phénomènes de censure par intervalle : le décès survient avant que le diagnostic de démence ne puisse être porté dans l'intervalle entre deux visites. Ainsi, alors que les analyses sur les cas incidents à 10 ans portent sur 633 cas incidents, la prise en compte des décès amène à ré-estimer l'incidence à partir de 1 049 cas. Les courbes d'incidence sont notablement modifiées par cette modélisation (Commenges et coll., 2004) (figures 15.3 et 15.4). À partir des données Insee 2004 et de ces chiffres d'incidence, le nombre de nouveaux cas annuels est estimé à 225 000 en France métropolitaine.



Figure 15.3 : Taux d'incidence annuelle de la démence selon l'âge (données non corrigées, 160 000 cas incidents)



Figure 15.4 : Taux d'incidence annuelle de la démence selon l'âge (225 000 cas incidents, données corrigées selon la modélisation de Commenges et coll., 2004)

Le développement de méthodes statistiques adaptées pour corriger les problèmes de recueil des données est un élément important pour améliorer notre approche quantitative de la démence.

Prévalence et incidence chez les sujets très âgés

Chez les plus de 85 ans (Ankri et Poupard, 2003), les chiffres de prévalence sont situés dans une fourchette assez large entre 15 et 40 %, avec pour l'incidence des chiffres allant de 60 à 100 pour 1 000 personnes par année. La discussion sur ces chiffres élevés et imprécis reste ouverte compte tenu du faible nombre de sujets inclus dans ces études et des difficultés spécifiques de diagnostic dans le grand âge. Mais cette question va devenir dominante avec l'évolution démographique et l'arrivée dans le grand âge des « *baby boomers* » à partir de 2030. L'épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer aux âges avancés doit maintenant faire l'objet de programmes d'études spécifiques pour mieux apprécier les besoins de demain.

Prévalence et incidence des démences selon leur sévérité

L'inclusion d'un cas de démence dans le calcul d'un taux, qu'il s'agisse de prévalence ou d'incidence, va dépendre de la capacité de la méthodologie de l'étude à repérer les cas les plus difficiles à diagnostiquer, situation fréquente en début d'évolution des troubles.

En pratique, peu d'estimations ont été publiées en Europe selon la sévérité des cas (Berr et coll., 2005) alors que cette approche est à la fois indispensable pour comprendre les différences de taux d'une étude à l'autre mais aussi pour réaliser des études économiques et planifier la prise en charge. Une étude finlandaise utilise le DSM III-R³⁸ pour définir les prévalences des formes légères (8,0 %), modérées (8,3 %) ou sévères (8,3 %) dans une population de plus de 75 ans (*The Kuopio 75+ study* ; Rahkonen et coll., 2003). Dans la même tranche d'âge, les taux décrits dans l'étude Paquid (Ramaroson et coll., 2003) en définissant la sévérité selon le score au MMSE sont un peu plus faibles : les prévalences sont de 4,4 %, 5,6 % et 7 % pour les formes légères, modérées et sévères respectivement. Dans la *Kungsholmen Project* (Von Strauss et coll., 1999), la définition de la sévérité est basée sur l'échelle clinique CDR (*Clinical Dementia Rating*) avec des taux égaux à 8,4 %, 8,4 % et 8,3 % pour les formes légères, modérées et sévères respectivement. Malgré les différences dans les critères utilisés, on peut globalement retenir que chacun de ces trois stades représente environ un tiers des cas présents, soit environ 300 000 démences.

Certaines études ont mis en place des stratégies de dépistage pour repérer systématiquement les cas légers, voire très légers. Ainsi, dans la *Odense study* (Andersen et coll., 1997), des taux beaucoup plus élevés de démence sont observés dans la tranche d'âge 65-75 ans avec une prévalence de 4,7 %.

Prévalence selon le type de démence : maladie d'Alzheimer, démences vasculaires et autres démences

La maladie d'Alzheimer représente 70 % des démences prévalentes et les autres démences sont vasculaires (DV, 10 %) et mixtes (20 %) (Lobo et coll., 2000). La distribution des démences autres que la maladie d'Alzheimer est beaucoup moins bien connue, les faibles nombres de cas et les difficultés diagnostiques rendent difficiles ces travaux. À partir des fichiers de la *Mayo Clinic*, Knopman et coll. (2006) ont estimé que 7,7 % des cas de démences ne sont ni d'origine dégénérative ni vasculaire, ces démences représentant 30 % des cas chez les moins de 70 ans et moins de 5 % chez les plus âgés, la cause la plus fréquemment rapportée étant la présence d'une pathologie cancéreuse avec ou sans métastases cérébrales puis l'alcoolisme chronique.

Devenir et survie des sujets déments

On commence maintenant à mieux connaître la durée d'évolution d'une démence – durée qui correspond au temps de survie des patients – mais les facteurs qui la déterminent ne sont pas bien compris. Une bonne estimation de cette durée est pourtant nécessaire car elle est, avec l'incidence, l'autre composante déterminante pour estimer le nombre de cas présents. Les études les plus récentes donnent des chiffres assez concordants entre 3 et 4,5 ans (Wolfson et coll., 2001). Au terme de huit années de suivi dans la cohorte Paquid, le temps moyen de survie est égal à 4,5 ans pour des sujets déments dont l'âge moyen au début de la démence est égal à 82,3 ans. D'une façon générale, les femmes atteintes par une démence ont une survie plus longue que les hommes atteints par une démence et cette différence homme/femme est encore plus marquée lorsqu'il s'agit de la maladie d'Alzheimer.

Les résultats publiés par Eurodem (Jagger et coll., 2000) montraient que le risque de décès est deux fois plus important pour les déments prévalents que pour les sujets non déments et la durée de survie est toujours plus faible chez les sujets déments, quel que soit l'âge.

Tendances actuelles d'évolution

Peu d'études permettent actuellement de répondre à cette question, l'évolution des classifications (DSM III puis III-R et IV, CIM³⁹ 9 puis 10) sur les

20 dernières années et des méthodologies d'enquête rendant les comparaisons difficiles. Plusieurs analyses ont été réalisées à partir des données recueillies de 1960 à 1984 à la *Mayo Clinic* (Rochester) ; elles ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une tendance séculaire d'augmentation globale de l'incidence mais trouvent une augmentation des taux après 85 ans (Rocca et coll., 1998). Dans l'étude Paquid, à âge égal, la prévalence est plus élevée 10 ans après le début de l'étude (1998-1999) qu'à la phase d'inclusion de cette étude (1988-1989) (Helmer et coll., 2006). On ne peut exclure que cette augmentation de prévalence soit en partie expliquée par une meilleure sensibilisation au diagnostic de démence. De plus, l'information recueillie au cours des 10 ans de suivi permet certainement un diagnostic plus précis qu'à l'inclusion. Ainsi, l'évolution des fonctions cognitives est intégrée dans les algorithmes de repérage des cas au cours du suivi. Néanmoins, il est aussi possible que cette augmentation corresponde à une réelle évolution liée soit à une augmentation de la durée de la maladie, elle-même liée à une augmentation de l'espérance de vie ou à une meilleure prise en charge des patients, soit à une augmentation effective de l'incidence.

Une étude américaine, à partir de croisements de fichiers de données recueillies par les systèmes d'assurance médicale et utilisant les codes CIM-9 (*Medicare part*), vient illustrer l'effet possible de la diminution de la mortalité par accidents vasculaires cérébraux (AVC) sur l'incidence des démences durant les 20 dernières années (Ukrainseva et coll., 2006). Le taux de survie à 1 an après un AVC a augmenté de 53 % entre 1984 et 1990 et de 65 % entre 1991 et 1993 ; cette augmentation joue un rôle majeur dans la survie à 5 ans. Cette augmentation est à mettre en parallèle avec une augmentation importante des taux de démences, le taux standardisé passant de 62/1 000 PA entre 1984 et 1990 à 95/1 000 PA entre 1991 et 2000 ; l'augmentation est plus marquée pour la maladie d'Alzheimer et surtout après 80 ans. L'augmentation du taux de démence après un AVC ne peut expliquer que partiellement cette augmentation et d'autres facteurs que l'amélioration de la survie après AVC sont à rechercher. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir confirmer cette tendance tant à partir de fichiers existants que dans le cadre de suivi à long terme de cohortes de sujets âgés.

Données internationales

Ces dernières années ont vu se multiplier les méta-analyses sur la prévalence et l'incidence des démences et de la maladie d'Alzheimer, de même que les publications sur les projections à moyen et long terme du nombre de cas attendus et le coût associé. La dernière analyse internationale reposant sur une méthodologie de consensus entre experts (*Delphi consensus*) (Ferri et coll., 2005) donne une estimation au niveau mondial du nombre de cas de démence, avec 24,3 millions de cas et près de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année, correspondant à un nouveau cas toutes les 7 secondes.

Le nombre de cas attendus va doubler tous les 20 ans, avec plus de 80 millions de cas en 2040. Environ 60 % des cas vivent dans des pays développés mais le nombre de cas va aussi augmenter très fortement en Chine, en Inde et dans d'autres pays d'Asie et du Pacifique Ouest. Ces chiffres sont en accord avec ceux proposés à partir de la méta-analyse de Wimo (Wimo et coll., 2003) qui, de 25 millions de cas en 2000 prévoit 63 millions en 2030 et 114 millions en 2050 dont 84 millions dans les régions les moins développées.

En conclusion, il est particulièrement intéressant de pouvoir faire des projections telles que celles proposées par Brookmeyer et Gray (2000) selon différentes hypothèses de réduction des risques, que cette réduction soit « naturelle » ou soit le résultat d'une intervention. Pour réaliser ces calculs, il faut disposer de données sur l'incidence selon l'âge et sur la survie avec ou sans la maladie pour pouvoir construire des taux de prévalence par âge. Ces équations sont ensuite appliquées aux données démographiques actuelles ou aux projections. Elles peuvent intégrer les effets des interventions qui pourraient changer l'incidence de la maladie ou le taux de mortalité. Ainsi, avec cette méthode, peut-on moduler les projections brutes qui sont, en l'état actuel de nos connaissances, très alarmantes. Pour obtenir des données chiffrées correctes, il est aussi indispensable de pouvoir actualiser relativement régulièrement les chiffres de prévalence, d'incidence et de survie en population, ce qui n'est actuellement pas possible en France.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN K, LOKK A, NIELSEN H, ANDERSEN J, OLSEN C, KRAGH-SORENSEN P. Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark. *Acta Neurol Scand* 1997, **96** : 82-87

ANKRI J, POUPARD M. Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2003, **51** : 349-360

BERR C, WANCATA J, RITCHIE K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacology* 2005, **15** : 463-471

BOERSMA F, EEFSTING JA, VAN DEN BRINK W, VAN TILBURG W. Characteristics of non-responders and the impact of non-response on prevalence estimates of dementia. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 1055-1062

BROOKMEYER R, GRAY S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in ageing populations: application to Alzheimer's disease. *Stat Med* 2000, **19** : 1481-1493

CAMPION D, DUMANCHIN C, HANNEQUIN D, DUBOIS B, BELLIARD S, et coll. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999, **65** : 664-670

COMMENGES D, LETENNEUR L, JOLY P, ALIOUM A, DARTIGUES JF. Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med* 1998, **17** : 1973-1988

COMMENGES D, JOLY P, LETENNEUR L, DARTIGUES JF. Incidence and mortality of Alzheimer's disease or dementia using an illness-death model. *Stat Med* 2004, **23** : 199-210

DE RONCHI D, BERARDI D, MENCHETTI M, FERRARI G, SERRETTI A, et coll. Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, **19** : 97-105

FERRI CP, PRINCE M, BRAYNE C, BRODATY H, FRATIGLIONI L, et coll. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005, **366** : 2112-2117

FITZPATRICK AL, KULLER LH, IVES DG, LOPEZ OL, JAGUST W, et coll. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004, **52** : 195-204

FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, BRETELER MM, COPELAND JR, et coll. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000, **54** : S10-S15

GRIFFITHS C, ROONEY C. Trends in mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia, England and Wales, 1979-2004. *Health Stat Q* 2006 Summer, **30** : 6-14

HARVEY RJ, SKELTON-ROBINSON M, ROSSOR MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74** : 1206-1209

HELMER C, PASQUIER F, DARTIGUES JF. Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders. *Med Sci (Paris)* 2006, **22** : 288-296

HOFMAN A, ROCCA WA, BRAYNE C, BRETELER MM, CLARKE M, et coll. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991, **20** : 736-748

JAGGER C, ANDERSEN K, BRETELER MM, COPELAND JR, HELMER C, et coll. Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000, **54** : S16-S20

KNOPMAN DS, PETERSEN RC, CHA RH, EDLAND SD, ROCCA WA. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Arch Neurol* 2006, **63** : 218-221

KURZ X, SCUVEE-MOREAU J, SALMON E, PEPIN JL, VENTURA M, DRESSE A. Dementia in Belgium: prevalence in aged patients consulting in general practice. *Rev Med Liege* 2001, **56** : 835-839

LEBEAU A, TROMBERT PAVIOT B, TERRAT C, MARTIN C, GIRTANNER C, et coll. Analyse descriptive de la prévalence hospitalière de la maladie d'Alzheimer dans un hôpital universitaire sur la période 1997-2000. *Année Gerontol* 2003, **17** : 229-237

LETENNEUR L, DEQUAE L, JACQMIN H, NUISSIER J, DECAMPS A, et coll. Prevalence of dementia in Gironde (France). *Rev Epidemiol Santé Publique* 1993, **41** : 139-145

LOBO A, LAUNER LJ, FRATIGLIONI L, ANDERSEN K, DI CARLO A, et coll. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000, **54** (Suppl 5) : S4-S9

OBADIA Y, ROTILY M, DEGRAND-GUILLAUD A, GUELAIN J, CECCALDI M, et coll. The PREMAD Study: prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer's disease in Provence, France. Prevalence of Alzheimer's Disease in Provence. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 247-253

OPEPS (OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ). Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Opeps, juillet 2005 : 256p

RAHKONEN T, ELONIEMI-SULKAVA U, RISSANEN S, VATANEN A, VIRAMO P, SULKAVA R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74** : 720-724

RAMAROSON H, HELMER C, BARBERGER-GATEAU P, LETENNEUR L, DARTIGUES JF. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)* 2003, **159** : 405-411

ROCCA WA, CHA RH, WARING SC, KOKMEN E. Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 51-62

TREVES T, KORCZYN AD, ZILBER N, KAHANA E, LEIBOWITZ Y, et coll. Presenile dementia in Israel. *Arch Neurol* 1986, **43** : 26-29

TYAS SL, TATE RB, WOOLDRAGE K, MANFREDA J, STRAIN LA. Estimating the incidence of dementia: the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol* 2006, **16** : 477-484

UKRAINTSEVA S, SLOAN F, ARBEEV K, YASHIN A. Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke. *Stroke* 2006, **37** : 1155-1159

VON STRAUSS E, VIITANEN M, DERONCHI D, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. Aging and the occurrence of dementia - Findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol* 1999, **56** : 587-592

WIMO A, WINBLAD B, AGUERO-TORRES H, VON STRAUSS E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003, **17** : 63-67

WOLFSON C, WOLFSON DB, ASGHARIAN M, M'LAN CE, OSTBYE T, et coll. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001, **344** : 1111-1116

ZACCAI J, INCE P, BRAYNE C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation--a systematic review. *BMC Neurol* 2006, **6** : 2

16

Facteurs de risque et facteurs de protection

La liste des facteurs dont l'association avec la maladie d'Alzheimer a fait l'objet d'études est désormais très longue depuis les premiers travaux des années 1980-1990. Même si l'on peut aujourd'hui s'appuyer sur des résultats d'études de cohorte et de premières études randomisées, il est encore difficile d'identifier précisément le ou les facteurs pour lesquels il faut proposer une étude d'intervention. Des déceptions dans ce domaine ont déjà été rencontrées avec, par exemple, le cas des traitements hormonaux de la ménopause (THM). Les résultats des études d'observation, en faveur d'un rôle protecteur des THM (Leblanc et coll., 2001) sont en discordance avec ceux d'un grand essai randomisé, la WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*) (Shumaker et coll., 2003 et 2004) qui montre une augmentation du risque de démence avec un type de traitement initié chez des femmes âgées de plus de 65 ans.

La recherche de facteurs de risque modifiables est un des enjeux majeurs de la recherche épidémiologique étiologique dans la maladie d'Alzheimer. Elle est actuellement dominée par des travaux sur les facteurs de risque vasculaires avec une montée en puissance des études sur la nutrition, une bonne part de ces facteurs pouvant se rattacher à des modes de vie. Toutefois, d'autres voies méritent d'être explorées, comme la place des antécédents médicaux ou les expositions à certains facteurs environnementaux.

La maladie d'Alzheimer est une maladie du sujet âgé mais on commence à s'intéresser de plus en plus, non pas aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic, mais plus globalement à la vie entière du sujet, en particulier la période « *midlife* », vers 40-50 ans (Fratiglioni et coll., 2004) (figure 16.1). Les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci (Whalley et coll., 2006). Ces facteurs peuvent aussi avoir des effets différents selon les périodes de la vie comme le suggèrent certains résultats sur l'hypertension artérielle.

Nous n'aborderons pas ici la place des facteurs génétiques traités par ailleurs, mais il faut savoir que de nombreuses études épidémiologiques prennent

maintenant systématiquement en compte le phénotype de l'apolipoprotéine E, dont l'allèle ε4 est le seul facteur de risque retrouvé dans toutes les populations. Ce facteur est souvent pris en compte dans les modèles multivariés avec recherche d'éventuelles interactions.

Enfin seront présentées ici des études de cohorte où l'objectif principal est d'étudier les facteurs associés au risque de maladie d'Alzheimer et des travaux où sont examinés les facteurs associés au déclin des fonctions cognitives. Cette dernière approche est plus puissante que la précédente, le nombre de cas incidents de démences n'étant pas nécessairement suffisant pour pouvoir mettre en évidence des facteurs associés à des risques faibles. Même si elle est moins spécifique, les études des facteurs associés au déclin des fonctions cognitives apportent des informations rarement contradictoires avec les résultats des travaux sur les cas de maladie d'Alzheimer incidents. Dans la mesure où des revues de qualité ou des méta-analyses de la littérature ont été publiées récemment pour certains des facteurs étudiés, nous nous référerons à ces travaux sans reprendre le détail de l'ensemble des études.

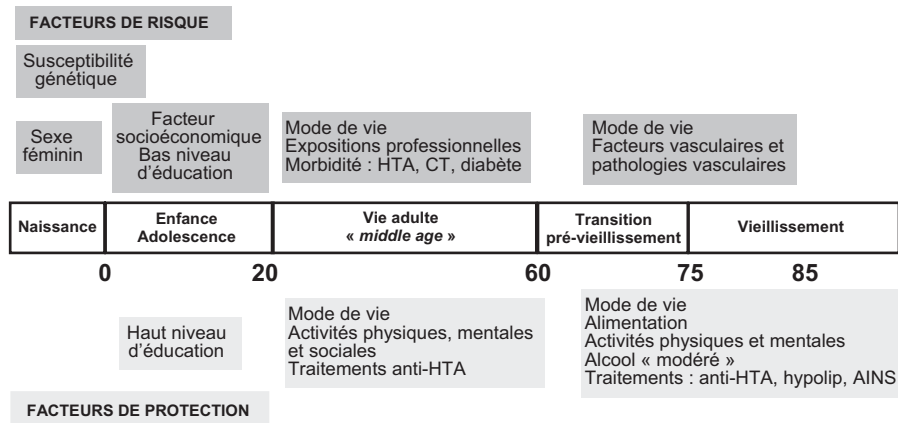


Figure 16.1 : Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer (d'après Fratiglioni et coll., 2004)

HTA : hypertension artérielle ; CT : cholestérol total ; hypolip : hypolipidémiant ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

Facteurs sociodémographiques et mode de vie

380 Parmi les facteurs sociodémographiques, l'âge demeure le principal facteur de risque de maladie d'Alzheimer. D'autres facteurs sociodémographiques

ont été identifiés, tels que le sexe, le niveau d'éducation, la qualité du réseau social et des activités, l'exercice physique et la consommation de tabac ou d'alcool.

Sexe

Les données de prévalence rapportent dans la grande majorité des cas une plus grande fréquence de la démence chez les femmes. En effet, différents auteurs rapportent une prévalence plus élevée de la démence chez les femmes, quelle que soit la population d'origine (Jorm et coll., 1987 ; Rocca et coll., 1991 ; Bachman et coll., 1992 ; Corso et coll., 1992 ; Kiyohara et coll., 1994 ; Manubens et coll., 1995 ; Graves et coll., 1996 ; Woo et coll., 1998 ; Bowirrat et coll., 2002 ; Zhou et coll., 2006), alors que les études rapportant une prévalence identique dans les deux sexes sont plus rares (Pfeffer et coll., 1987 ; Skoog et coll., 1993 ; Liu et coll., 1995 ; Prencipe et coll., 1996 ; Yamada et coll., 1999 ; Hebert et coll., 2001).

Ce résultat peut être lié à différents facteurs. Une durée de la maladie plus longue chez les femmes est évoquée car les femmes atteintes de démence auraient d'après certains travaux une survie plus longue que les hommes déments. Ainsi, un suivi de plus de 500 cas incidents de maladie d'Alzheimer pendant plus de 5 ans rapporte une médiane de survie respectivement de 4,2 ans et 5,7 ans chez les hommes et les femmes (Larson et coll., 2004). Une plus grande fréquence de facteurs de risque de la maladie chez les femmes, comme, par exemple, des facteurs hormonaux, des facteurs génétiques ou socioculturels comme un bas niveau d'éducation a également été évoquée. Cependant, une analyse des données longitudinales de la cohorte Paquid, ayant pris en compte de façon simultanée le sexe et le niveau d'éducation retrouve une incidence de la maladie plus élevée chez les femmes qui n'est pas expliquée par la différence du niveau d'éducation entre les hommes et les femmes (Letenneur et coll., 1999).

Cette différence liée au genre n'est pas trouvée de manière unanime dans les études d'incidence avec certaines études qui retrouvent tantôt une incidence plus élevée chez les femmes, tantôt une incidence identique entre les deux sexes. Toutefois, deux méta-analyses (Gao et coll., 1998 ; Launer et coll., 1999) ont montré une incidence plus élevée chez les femmes.

Ce résultat est à moduler selon l'âge des sujets avec une incidence de la démence qui serait plus élevée chez les femmes très âgées mais pas chez les plus jeunes (Fratiglioni et coll., 1997 ; Jorm et Jolley, 1998). Ainsi dans l'étude Paquid, l'incidence de la démence comme de la maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les hommes avant 80 ans et plus élevée chez les femmes à partir de 80 ans (tableau 16.I). Les hypothèses explicatives sont multiples même si un biais de survie sélective ne peut être écarté.

Tableau 16.1 : Incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer selon l'âge et le sexe d'après les données de la cohorte Paquid (1989-1995) (n=2 881) (d'après Letenneur, 1999)

Âge (ans)	Hommes	Femmes
	Incidence/100 personnes/année	Incidence/100 personnes/année
Démence		
65-69	0,35	0,18
70-74	0,63	0,36
75-79	1,90	1,70
80-84	1,93	3,30
85-89	2,45	3,73
90 +	3,18	7,03
Alzheimer		
65-69	0,23	0,00
70-74	0,31	0,31
75-79	1,19	1,06
80-84	1,33	2,46
85-89	2,14	3,44
90 +	2,12	6,66

Niveau d'éducation

Un bas niveau d'éducation, évalué par le nombre d'années d'éducation formelle ou le plus haut niveau d'étude atteint, est souvent associé à un risque majoré de développer une maladie d'Alzheimer dans les études de cohorte (Sulkava et coll., 1985 ; Fratiglioni et coll., 1991 ; Korczyn, 1991 ; Hill et coll., 1993 ; Stern et coll., 1994) même si certaines études n'ont pas observé ce lien (O'Connor et coll., 1991 ; Beard et coll., 1992 ; Cobb et coll., 1995). Dans certains cas, on trouve une relation dose-effet, avec un risque de maladie d'Alzheimer d'autant plus élevé que le niveau d'éducation est bas (Ott et coll., 1995). Dans d'autres cas, comme le montrent les données françaises de l'étude Paquid, on trouve un risque accru pour les sujets n'ayant pas obtenu le certificat d'étude (Letenneur et coll., 2000). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un haut niveau d'étude ont une plus grande capacité de réserve cérébrale qui leur permettrait d'exprimer leur maladie différemment (Letenneur et coll., 1999). Ainsi, cette différence observée serait le témoin d'un biais de diagnostic, les patients avec un bas niveau d'étude étant ceux qui ont de moins bons résultats aux tests neuropsychologiques et qui sont plus facilement repérés et diagnostiqués dans les études. Les sujets ayant un haut niveau d'éducation semblent avoir de meilleures performances à certains tests, notamment ceux explorant les capacités exécutives (Le Carret et coll., 2003), et leurs capacités de réserve leur permettent d'utiliser par exemple plus de stratégies dans les fonctions de

reconnaissance (Stern et coll., 1992 ; Mortimer et Graves, 1993 ; Satz et coll., 1993 ; Letenneur et coll., 2000). D'autres facteurs de risque évoqués dans la maladie d'Alzheimer seraient associés à cette capacité de réserve, comme un petit périmètre crânien, de moins bonnes performances intellectuelles, associées à une moindre activité intellectuelle au cours de la vie. En revanche, après le diagnostic de maladie d'Alzheimer, un niveau d'éducation élevé pourrait être associé à une vitesse de déclin des fonctions cognitives plus rapide (Scarmeas et coll., 2006).

Le niveau d'éducation est aussi un témoin du statut socioéconomique de la personne mais des études tendent à démontrer un effet de l'éducation indépendant de celui de la catégorie socio-professionnelle (Helmer et coll., 2001 ; Ravaglia et coll., 2002 ; Richards et coll., 2004) ou du niveau de revenus (Evans et coll., 1997 ; Karp et coll., 2004), même si quelques rares travaux ont évoqué l'association de certaines professions (manuelles, agricoles...) avec la survenue d'une maladie d'Alzheimer (Helmer et coll., 2001 ; Qiu et coll., 2003a).

Ce résultat concernant le niveau d'éducation n'est pas constamment retrouvé dans la littérature. Une analyse des données européennes Eurodem trouve une association entre un bas niveau d'éducation et un risque majoré de développer une maladie d'Alzheimer uniquement chez les femmes. Ce résultat pourrait s'expliquer par des facteurs de confusion associés au niveau d'éducation non pris en compte dans les études réalisées en population générale (Letenneur et coll., 2000). Une autre étude portant sur 143 paires de jumeaux ne montre pas d'association entre le niveau d'éducation et le risque de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer. Ainsi, quand les facteurs génétiques et familiaux sont contrôlés, le risque n'est plus significatif (Gatz et coll., 2001).

On ne dispose pas encore d'analyses « vie entière » permettant de bien appréhender la place dans le vieillissement cérébral des inégalités sociales avec des marqueurs performants. Il semblerait que l'effet du niveau d'éducation se manifeste bien en amont du diagnostic de la maladie, avec chez le sujet normal un risque de conversion vers le stade MCI (*Mild Cognitive Impairment*) accru pour les sujets ayant un bas niveau d'éducation (Kryscio et coll., 2006).

Des travaux ont montré qu'un niveau socioéconomique élevé était associé à une diminution du risque de maladie d'Alzheimer (Stern et coll., 1994 ; Evans et coll., 1997 ; Letenneur et coll., 1999) mais ces travaux se limitaient à l'évaluation du niveau socioéconomique au moment de l'apparition de la maladie. Des travaux plus récents viennent de montrer que le niveau socioéconomique en début de vie influence le niveau des fonctions cognitives à un âge avancé mais pas le risque de maladie d'Alzheimer ni le déclin des fonctions cognitives (Wilson et coll., 2005).

Certains facteurs liés au mode de vie sont évoqués dont le tabagisme pour les facteurs de risque et la consommation modérée d'alcool, la pratique de

l'exercice physique ou la richesse des relations ou activités sociales parmi les facteurs potentiellement protecteurs.

Richesse du réseau social et des activités

De nombreux travaux ont évoqué le rôle protecteur de la richesse du réseau social et des activités sociales sur le déclin des fonctions cognitives (Scarmeas et coll., 2001 ; Wilson et coll., 2002 ; Barnes et coll., 2004 ; Holtzman et coll., 2004). Une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux États-Unis trouve un effet globalement favorable de la richesse des contacts sociaux et des activités, qu'elles soient intellectuelles ou non, sur le déclin des fonctions cognitives ou la survenue d'une démence, parfois d'une maladie d'Alzheimer (Fratiglioni et coll., 2004). Dans une population âgée, l'effet protecteur sur l'incidence du MCI n'était observé que pour des activités intellectuelles et cet effet était robuste et persistait même après exclusion des sujets développant une démence dans les deux premières années de suivi (Verghese et coll., 2006).

Le statut marital pouvant être un témoin de la richesse du réseau social, des travaux ont montré qu'il pourrait jouer un rôle protecteur dans la survenue de la maladie d'Alzheimer (Helmer et coll., 1999 ; Fratiglioni et coll., 2000).

D'autres études montrent que des activités de loisirs comme la lecture, le jeu, la danse, le jardinage, le bricolage, les voyages sont associées à un risque moindre de maladie d'Alzheimer ou d'autres démences (Fabrigoule et coll., 1995). En revanche, des activités moins stimulantes comme la télévision seraient associées à un risque accru d'altération cognitive (Wang et coll., 2006).

Cependant, on peut difficilement écarter l'hypothèse d'un arrêt de ces activités dans les stades pré-symptomatiques de la maladie conduisant à surestimer l'effet de ces facteurs. En effet, la plupart des travaux concernent des personnes âgées de plus de 65 ans, mais une étude récente a évalué l'effet du niveau d'activité sociale chez 2 513 hommes au cours de la période « *midlife* » et plus tard dans la vie, au cours de la période « *late life* ». Les auteurs rapportent que le niveau d'activité en « *midlife* » seul n'est pas associé au risque de démence, ce qui pourrait être en faveur d'un changement dans le comportement des sujets en phase pré-démentielle (Saczynski et coll., 2006).

Récemment, une étude a montré que la richesse du réseau social pouvait influencer la relation entre la sévérité des lésions anatomo-pathologiques (en particulier les neurofibrilles) et le niveau de fonctionnement cognitif (Bennett et coll., 2006).

Il demeure difficile de conceptualiser et de quantifier les activités sociales et le réseau social dans les études épidémiologiques, car au-delà de l'existence même de ces activités, il semble évident que la satisfaction qui leur est liée soit importante à prendre en compte.

Exercice physique

Des études longitudinales récentes réalisées auprès de sujets âgés de 65 ans et plus, en population générale, ont rapporté une association inverse entre la pratique régulière et soutenue d'une activité physique et la survenue d'un déclin cognitif (Yaffe et coll., 2001 ; Lytle et coll., 2004 ; Van Gelder et coll., 2004 ; Weuve et coll., 2004) ou d'une démence, en particulier de type Alzheimer (Verghese et coll., 2003 ; Abbott et coll., 2004 ; Podewils et coll., 2005 ; Larson et coll., 2006) (tableaux 16.II et 16.III). Ces études sont nombreuses et présentent des qualités méthodologiques certaines (puissance de l'étude, durée de suivi souvent longue, caractère longitudinal de l'analyse).

En revanche, les études d'intervention sont peu nombreuses (Teri et coll., 2003) et peu d'entre elles ont choisi un critère de jugement cognitif pour étudier l'efficacité d'une activité physique standardisée, et même s'il existe une méta-analyse en faveur de l'activité physique (Heyn et coll., 2004), il est nécessaire de mettre en place de grandes études interventionnelles pour démontrer réellement cet effet.

Tableau 16.II : Études d'observation longitudinales sur l'association entre exercice physique et déclin des fonctions cognitives

Référence	Population	Suivi	Activité physique	Résultats
Yaffe et coll., 2001	n=5 925 >65 ans Femmes en population	6-8 ans	À l'inclusion, données déclarées de distance de marche par semaine	Déclin des fonctions cognitives (3 points ou plus au MMSE) Quartile le plus haut de l'exercice <i>versus</i> le plus bas : OR=0,66 [0,54-0,82]*
Lytle et coll., 2004	n=1 146 >65 ans En milieu rural, MoVIES	2 ans	À l'inclusion, données déclarées Fréquence et durée de l'activité physique	Déclin des fonctions cognitives (3 points ou plus à 2 ans d'intervalle) Pratique d'un exercice <i>versus</i> non : OR=0,39 [0,19-0,78]*
Van Gelder et coll., 2004	n=295 Hommes survivants >70 ans	10 ans	À l'inclusion, données déclarées Fréquence et durée de l'activité physique	Déclin des fonctions cognitives associé seulement à l'intensité de l'exercice Les sujets qui ont maintenu ou augmenté leur activité ont 3,6 fois moins de risque de décliner
Weuve et coll., 2004	n=18 766 70-81 ans <i>Nurses' Health Study</i>	8-15 ans 2 ans d'intervalle		Atteinte cognitive (quintile le plus haut <i>versus</i> le plus bas) : OR=0,80 [0,67-0,95]* Déclin des fonctions cognitives : OR=0,80 [0,67-0,95]*

* Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels

Tableau 16.III : Études d'observation longitudinales sur l'association entre exercice physique et risque de démence ou de maladie d'Alzheimer

Référence	Population	Suivi	Activité physique	Résultats [IC 95 %]
Vergheze et coll., 2003	n=469 >75 ans En population	5,1 ans (médiane) 21 ans au maximum	À l'inclusion, données déclarées Fréquence de 11 activités Échelle d'activité-jour par semaine (7 points=activité quotidienne)	Démence : RR=0,99 [0,98-1,03]* Pour 1 point d'augmentation
Abott et coll., 2004	n=2 257 >71 ans Hommes en population <i>Honolulu Asia Aging Study</i>	6 ans	À l'inclusion, données déclarées Distance marchée par jour***	Démence RR=1,93 [1,11-3,34]* pour <0,25 miles/j RR=1,75 [1,03-2,99]* pour 0,25-1 miles/j RR=1,33 [0,73-2,45]* pour 1-2 miles/j Alzheimer RR=2,21 [1,06-4,57]* pour <0,25 miles/j RR=1,86 [0,91-3,79]* pour 0,25-1 miles/j RR=1,88 [0,87-4,04]* pour 1-2 miles/j
Podewills et coll., 2005	n=3 375 >65 ans <i>Cardiovascular Health Cognition Study (CHCS)</i>	5,4 ans	À l'inclusion, données déclarées Fréquence et durée de l'activité physique au cours des 2 dernières semaines Nombre d'activités	Démence : RR=0,58 [0,41-0,83]* Alzheimer : RR=0,55 [0,34-0,88]* Interaction : association présente seulement chez les non APOE4
Larson et coll., 2006	n=1 740 >65 ans En population <i>ACT study</i> Seattle	6,2 ans	À l'inclusion, données déclarées de fréquence : nombre de jours où ils effectuent 15 mn d'activité Activité régulière : plus de 3 fois par semaine	Démence : RR=0,68 [0,48-0,96]* Alzheimer : RR=0,64 [0,43-0,96]** RR=0,69 [0,45-1,05]*

* Résultats ajustés sur l'âge et le sexe ; ** Résultats ajustés sur les autres facteurs de confusion potentiels ;

*** La référence correspond à une marche importante (>2 miles/jour)

Tabac

Les premiers résultats évoquant le rôle protecteur du tabac (Graves et coll., 1991 ; Lee, 1994 ; Van Duijn et coll., 1994) sont certainement liés au biais de survie sélective (Riggs, 1993 ; Doll et coll., 1994) car ils n'ont pas été confirmés par la suite. En effet, l'analyse de données longitudinales montre plutôt un risque accru chez les fumeurs de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer (Hebert et coll., 1992 ; Brenner et coll., 1993 ; Prince et coll., 1994 ; Yoshitake et coll., 1995 ; Launer et coll., 1999 ; Merchant et coll., 1999 ; Cervilla et coll., 2000). Un auteur a même trouvé une relation dose-

effet entre l'exposition tabagique et le risque de maladie d'Alzheimer (Juan et coll., 2004), alors que d'autres ne trouvaient cette association que chez les sujets non porteurs de l'allèle ApoE4 (Ott et coll., 1998). Les études portant sur le déclin des fonctions cognitives chez les sujets normaux sont plus rares (Evans et coll., 1993 ; Launer et coll., 1996 ; Galanis et coll., 1997) et reposent sur des échantillons de petite taille. Une seule étude de grande envergure ayant suivi 9 209 sujets pendant 2,3 ans rapporte que l'exposition tabagique cumulée, mesurée par le nombre de paquets-années, accélère le déclin cognitif chez les non déments avec une relation dose-effet (Ott et coll., 2004).

Alcool

C'est à partir des travaux de l'étude Paquid sur le caractère protecteur d'une consommation modérée de vin (Lemeshow et coll., 1998) que se sont développés de multiples travaux qui, globalement, montrent un effet plutôt protecteur d'une consommation modérée d'alcool, et pas spécifiquement de vin, dans le risque de maladie d'Alzheimer (Letenneur et coll., 2004). Parmi les explications avancées, cette consommation modérée serait associée à un mode de vie protecteur des consommateurs modérés, à une diminution du risque cardiovasculaire, à une action directe de l'alcool sur le métabolisme de l'acétylcholine ou, plus spécifiquement pour le vin, à un rôle protecteur des composés flavonoïdes (Savaskan et coll., 2003).

Facteurs de risque vasculaires : tension artérielle, diabète et dyslipidémie

Si l'association entre facteurs vasculaires et démence de type vasculaire – dont un des facteurs de risque est l'hypertension artérielle – est prouvée, celle qui existerait entre facteurs vasculaires et maladie d'Alzheimer est en revanche moins claire. Alors que dans les années 1980, les critères permettant de porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable excluaient toute pathologie vasculaire, la place des facteurs vasculaires est aujourd'hui davantage mise en avant (Luchsinger et Mayeux, 2004a) et prise en compte tout au long de la vie. Les études qui disposent de ce type de données correspondent à la poursuite de suivi des grandes cohortes mises en place dans les années 1970-1980 pour étudier l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires comme l'étude de Framingham.

Pression artérielle

L'existence d'une relation entre hypertension artérielle (HTA) et lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (atrophie cérébrale, plaques séniles

et dégénérescence neurofibrillaire ou DNF) a été décrite avec une approche prospective dans la cohorte HAAS (*Honolulu-Asia Aging Study*) (Petrovitch et coll., 2000). Cette étude montre qu'une augmentation de la pression artérielle systolique ($PAS \geq 160$ mmHg) en milieu de vie est associée à un plus faible poids cérébral et à davantage de plaques séniles dans le néocortex et l'hippocampe. Une augmentation de la pression artérielle diastolique ($PAD \geq 95$ mmHg) est associée à un plus grand nombre de DNF dans l'hippocampe. Ces résultats sont en accord avec une bonne part de la littérature qui montre une association entre pression artérielle élevée et démence incidente ou déclin des fonctions cognitives (Tzourio et coll., 1999). La revue de Qiu et coll. (2005) analyse la littérature en fonction de l'âge auquel la pression artérielle est mesurée et de l'intervalle entre cette mesure et l'évaluation du statut cognitif. Cette revue, très complète sur pression artérielle et traitements anti-hypertenseurs, s'appuie sur les données d'études longitudinales en population et montre que selon la période de la vie considérée, les effets ne sont pas les mêmes. Pratiquement toutes les études rapportent une association entre une pression artérielle élevée mesurée 20 à 30 ans avant l'évaluation cognitive et soit un déclin des fonctions cognitives (7/7 études), soit la survenue d'une démence (4/5 études). Le risque est plus élevé en absence de traitement de l'hypertension. Pour les études où la pression artérielle est estimée en période plus tardive de la vie, les résultats sont contradictoires si l'on s'intéresse au déclin des fonctions cognitives, avec soit une augmentation du risque, soit une courbe en U, soit l'absence d'association. La majorité des études sur les démences ne trouve pas d'association, et un bas niveau de pression artérielle serait même prédicteur de démence après 80 ans (Verghese et coll., 2003). Une étude chez des sujets de plus de 75 ans a porté sur la pression pulsée (PP=différentiel entre PAS et PAD) (Qiu et coll., 2003b) et montre une augmentation du risque de démence et de maladie d'Alzheimer dans le tertile supérieur de la population, mais aussi chez les sujets ayant les valeurs les plus basses par rapport au tertile médian. Des mécanismes différents pourraient expliquer cette courbe en U : rigidification artérielle et athérosclérose pour les PP élevées, diminution de la perfusion cérébrale pour les PP basses. Dans la même cohorte (Qiu et coll., 2004), est décrite une diminution de la pression artérielle dans les 3 ans précédant le diagnostic de démence.

Tant les études d'observation que les données issues d'essais randomisés ne permettent pas de démontrer un effet protecteur des thérapeutiques anti-hypertensives vis-à-vis de la démence et du déclin cognitif post-AVC. Le premier essai randomisé avec un anti-hypertenseur (nitrendipine), l'étude Syst-Eur (Forette et coll., 1998), avait montré une diminution de l'incidence des démences chez des sujets âgés avec HTA systolique isolée. Chez des sujets âgés de l'étude Progress (Tzourio et coll., 2003) avec des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, une réduction significative du risque de déclin cognitif – mais pas de démence – est rapportée chez les sujets traités (perindopril ou indapamide). Dans l'étude Scope (Lithell et coll., 2003) qui propose un traitement par candesartan chez des

sujets âgés avec une HTA modérée, on n'observe pas d'effet significatif sur le score MMSE ou son évolution.

Au total, les relations entre pression artérielle et démence sont complexes ; de nombreux mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer les résultats contradictoires. Les résultats des études randomisées avec des protocoles dont l'objectif principal n'était pas d'étudier l'effet sur la démence ou le déclin cognitif sont encore trop limités. Le bénéfice d'un traitement anti-hypertenseur est indéniable pour les maladies cardiovasculaires et les AVC mais pour la cognition il pourrait dépendre de l'âge du sujet, du type de traitement et de nouvelles études d'interventions sont nécessaires, en particulier après 80 ans.

Diabète

Si la description de la plupart des complications liées au diabète est ancienne, de plus en plus de travaux, relativement récents, évoquent l'association possible entre le diabète et la survenue d'une altération des fonctions cognitives et/ou d'une maladie d'Alzheimer (Boyle et coll., 2001).

Différents mécanismes seraient impliqués avec un effet direct de la vasculopathie diabétique ou un effet indirect favorisant les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les produits de la dégradation glucidique seraient impliqués dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer (Smith et coll., 1996a et b ; Sasaki et coll., 1998). Le rôle de l'enzyme de dégradation de l'insuline au niveau cérébral dans la régulation du métabolisme de la protéine bêta-amyloïde est possible et des travaux montrent une interaction avec l'ApoE4 (Selkoe et coll., 2000 ; Bian et coll., 2004).

Une revue récente de la littérature a identifié 14 études longitudinales explorant l'association entre diabète et démence (Biessels et coll., 2006). L'auteur retrouve une association positive pour le risque de développer une pathologie démentielle (7/10 études), une maladie d'Alzheimer (8/13 études) et une démence vasculaire (6/9 études). Certains de ces travaux sont présentés dans le tableau 16.IV.

Tableau 16.IV : Études d'observation longitudinales sur l'association entre diabète et risque de démence ou de maladie d'Alzheimer

Référence	Population	Suivi	Définition du diabète	Résultats [IC 95 %]
Ott et coll., 1999	n=6 370 >55 ans Étude en population Rotterdam	2,1 ans	Traitement Glycémie postprandiale >11 mmol/l	Démence RR=1,9 [1,3-2,8] Alzheimer RR=1,9 [1,2-3,1] Démence (chez les sujets traités par insuline) RR=4,3 [1,7-10,5]

Référence	Population	Suivi	Définition du diabète	Résultats [IC 95 %]
Luchsinger et coll., 2001	n=1 262 >65 ans Étude en population Manhattan	4,3 ans	Antécédent de diabète Traitement	Alzheimer RR=1,3 [0,8-1,9] Démence associée à un AVC RR=3,4 [1,7-6,9]
Peila et coll., 2002	n=2 574 hommes >65 ans Étude en population Honolulu	3 ans	Antécédent de diabète Traitement Glycémie>7 mmol/l	Démence RR=1,5 [1,01-2,2] Alzheimer RR=1,8 [1,1-2,9] MA + ApoE4 RR=5,5 [2,2-13,7] Démence vasculaire RR=2,3 [1,1-5,0]
Arvanitakis et coll., 2004	n=824 >55 ans Religieuses	5,5 ans	Antécédent de diabète Traitement	Alzheimer RR=1,65 [1,10-2,47] Le diabète atteint différentes fonctions (mémoire épisodique, mémoire de travail, visuospatiale)
Beeri et coll., 2004	n=1 892 Hommes Survivants	30 ans	Antécédent de diabète Traitement Glycémie	Démence OR=2,83 [1,40-5,71]
Yaffe et coll., 2004	n=7 027 femmes ménopausées avec ostéoporose, incluses dans un essai	4 ans	Intolérance au glucose 6,11< glycémie<7 mmol/l Diabète Glycémie>7 mmol/l	Démence, MCI ou score <i>Short Blessed</i> >6 RR=1,64 [1,03-2,61] pour les intolérants au glucose RR=1,79 [1,14-2,81] pour les diabétiques Relation dose-effet selon le niveau de glycémie
Xu, 2004 et coll.	n=1 301 >75 ans	6 ans	Antécédent de diabète Traitement Glycémie>11 mmol/l	Démence RR=1,15 [1,0-2,1] Démence vasculaire RR=2,6 [1,2-6,1] Alzheimer RR=1,3 [0,9-2,1]
Akomolafe et coll., 2006	n=2 210 70 ans en moyenne Étude en population Framingham	8 ans	Traitement Glycémie>11,1 mmol/l	Alzheimer RR=1,15 [0,65-2,05] Alzheimer RR=2,98 [1,06-8,39] En l'absence d'autres facteurs de risque (apoE4, homocystéine)

D'autres travaux longitudinaux montrent un effet du diabète sur le déclin des fonctions cognitives chez des sujets normaux. Certains de ces travaux sont présentés dans le tableau 16.V.

Tableau 16.V : Études d'observation longitudinales sur l'association entre le diabète et le déclin des fonctions cognitives

Référence	Population	Suivi	Définition du diabète	Résultats
Haan et coll., 1999	n=5 888 65 ans et plus	5-7 ans	Antécédent de diabète Glycémie>8,3 mmol/l	Risque de déclin majoré chez les diabétiques D'autant plus qu'ils sont porteurs de l'ApoE4 Les sujets sont explorés par MMSE, DSS
Gregg et coll., 2000	n=9 679 Femmes >65 ans	6 ans	Antécédent de diabète	Risque de déclin majoré chez les diabétiques Ce risque est d'autant plus important que le diabète est ancien Les sujets sont explorés par MMSE, DSS, TMTB
Fontbonne et coll., 2001	n=961 MMSE>26 59-71 ans	4 ans	Antécédent de diabète Glycémie>7 mmol/l	Risque de déclin majoré chez les diabétiques Les sujets sont explorés par MMSE, batterie neuropsychologique (AVLT, DSS, TRF, FTT, TMBT, BVRT, RPM)
Knopmann et coll., 2001	n=10 963 47-70 ans	6 ans	Antécédent de diabète Glycémie>7 mmol/l Traitement	Risque de déclin majoré chez les diabétiques Même chez les sujets jeunes <60 ans Les sujets sont explorés par DWR, DSS, WAIS-R, WF
Hassing et coll., 2002	n=258 Sujets très âgés (>80 ans)	6 ans	Glycémie>6,7 mmol/l	Les sujets diabétiques ont un déclin cognitif plus marqué au cours du suivi (p <0,05) Le déclin est d'autant plus important chez les sujets présentant à la fois une hypertension et un diabète Le nombre de perdus de vue limite la portée de ces résultats
Logroscino et coll., 2004	n=19 000 Femmes 70-81 ans	2 ans	Antécédent de diabète Traitement	À l'inclusion, les diabétiques ont un niveau de fonctions cognitives plus bas Le risque est d'autant plus élevé que le diabète est ancien et non traité Les sujets sont explorés par les scores moyens aux différents tests : TICS, rappel immédiat et différé, fluence verbale, <i>Digit span</i>

MMSE : *Mini Mental State Examination* ; AVLT : *Auditory Verbal Learning Test* ; DSS : *Digit Symbol Substitution* ; TRF : *Test Retention Faciale* ; FTT : *Finger Taping test* ; TMBT : *Trail Making Test part B* ; BVRT : *Benton Visual Retention Test* ; RPM : *Raven Progressive Matrices* ; DWR : *Delayed Word Recall* ; WAIS-R : *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised* ; WF : *Word Fluency*

D'autres syndromes que le diabète pourraient jouer un rôle et une étude longitudinale rapporte une association entre un hyperinsulinisme et un déclin des fonctions mnésiques. Dans cette étude, le risque de maladie d'Alzheimer doublerait chez les sujets présentant un hyperinsulinisme et le risque serait plus élevé chez les sujets non diabétiques (Luchsinger et coll., 2004a). Des travaux récents rapportent un risque majoré de maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés de 69 à 78 ans présentant un syndrome métabolique, qui reste significatif même après exclusion des sujets diabétiques (Vanhanen et coll., 2006).

Enfin, dans une population de 506 sujets âgés de 60 à 90 ans, il a été trouvé une association entre l'existence d'un diabète et l'atrophie hippocampique à l'IRM cérébrale et entre la résistance à l'insuline et l'atrophie amygdalienne. Ces résultats étaient indépendants de l'atteinte vasculaire et suggèrent un effet du diabète non seulement sur le risque de démence vasculaire mais aussi sur le risque spécifique de maladie d'Alzheimer (Den Heijer et coll., 2003).

Dyslipidémie

Le cholestérol est un composant important du cerveau et de nombreux travaux soutiennent l'hypothèse de son rôle dans la formation des plaques amyloïdes (Sambamurti et coll., 2004). Les études sur les niveaux de cholestérol, le déclin des fonctions cognitives et les démences sont très contradictoires (Shobab et coll., 2005). De nombreux facteurs expliquent cette hétérogénéité : la période de la vie, le nombre de dosages, la nutrition, les traitements et la susceptibilité génétique (ApoE, récepteurs VLDL⁴⁰, LRP⁴¹). Comme pour l'HTA, ce serait plutôt les niveaux élevés de cholestérol en milieu de vie qui seraient le plus associés à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer.

Les espoirs soulevés par les premiers résultats d'études cas-témoins montrant une diminution du risque de maladie d'Alzheimer chez les sujets traités par statines ont été rapidement déçus par ceux de trois grandes études longitudinales qui n'ont pas confirmé ce résultat (Li et coll., 2004 ; Rea et coll., 2005 ; Zandi et coll., 2005). Les résultats de 3 études randomisées avec différentes statines contre placebo (*HPS Collaborative Group*, 2002 ; Shepherd et coll., 2002 ; Sparks et coll., 2005) sont négatifs. Mais l'évaluation cognitive n'était pas l'objectif principal de ces trois essais qui n'avaient pas une puissance statistique suffisante pour montrer un effet modéré. De nouvelles études d'intervention sont nécessaires.

Prise en compte simultanée des facteurs de risque vasculaires, score de risque

La prise en compte simultanée des différents facteurs de risque vasculaires est indispensable à la fois pour quantifier leur rôle respectif mais aussi essayer de construire, comme dans les maladies cardiovasculaires, des scores de facteurs de risque. Dans une étude finlandaise (étude CAIDE ou *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia*) avec cholestérol et PA mesurés en milieu de vie (Kivipelto et coll., 2001), les risques de démence associés à l'ApoE4, au cholestérol total (>6,5 mmol/l), à la PAS (>160 mmHg), à la PAD

40. *Very Low Density Lipoprotein*

41. *LDL Receptor-related Protein*

(>95 mmHg) ou aux antécédents d'infarctus du myocarde apparaissent indépendants et sont du même ordre de grandeur avec des *odds ratio* entre 2 et 2,8. Seules deux publications portent sur la construction de scores de facteurs de risque. La même équipe finlandaise (Kivipelto et coll., 2006) vient de proposer un score de prédiction à 20 ans à partir d'un ensemble de facteurs recueillis en milieu de vie. Le score comprend l'âge, le niveau d'éducation, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'obésité mais n'a pas retenu l'activité physique ni l'ApoE4. Les qualités prédictives de ce score sont correctes, avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 63 %. La construction de ce type de score est complexe (Mitnitski et coll., 2006) car il est difficile d'intégrer l'évolution de ces différents facteurs avec l'âge sachant que leur évolution joue aussi certainement un rôle dans le risque. De plus, la liste des facteurs à inclure est certainement très longue.

Facteurs liés à la nutrition

Les questions soulevées dans le domaine de la nutrition sont également nombreuses et auraient pu, pour une part, être traitées dans le cadre des facteurs de risque vasculaires. Le vieillissement est associé à une réduction des apports tant en micro- qu'en macro-nutriments mais aussi à des modifications dans l'absorption et le métabolisme des nutriments. Le déclin des fonctions cognitives peut entraîner des changements dans les comportements alimentaires et, de ce fait, être à l'origine de déficiences nutritionnelles. Les études longitudinales sont les plus adaptées pour rechercher les associations. Elles doivent être suffisamment longues pour s'assurer que le comportement alimentaire a bien précédé le déclin cognitif et non l'inverse. Dans les travaux sur la nutrition résumés ici (Luchsinger et Mayeux, 2004b ; Del Parigi et coll., 2006 ; Gillette Guyonnet et coll., 2007), trois approches sont possibles selon que l'on s'intéressera aux :

- apports alimentaires avec évaluation des apports en micro- et macro-nutriments (questionnaire ou enquête alimentaire) ;
- statut biologique pour certains composés : vitamines, acides gras ;
- suppléments alimentaires.

Obésité et indice de masse corporelle

L'éventuelle relation entre le poids et le risque de maladie d'Alzheimer a été analysée grâce à plusieurs études récentes (tableau 16.VI). Barrett-Connor et ses collaborateurs (1996) ont été les premiers à évoquer que la perte de poids pouvait précéder le diagnostic de la maladie. En effet, ces auteurs ont suivi durant 20 ans 134 hommes et 165 femmes âgés vivant au domicile. Ils ont évalué leur poids à l'inclusion en 1972-1974, en 1984-1987 et en 1990-1993.

Près de 50 % des sujets qui avaient développé une maladie d'Alzheimer avaient perdu en moyenne 5 kg depuis la visite initiale alors que seulement 25 % des sujets sans altération cognitive avaient perdu du poids.

Tableau 16.VI : Perte de poids et risque de survenue de la maladie d'Alzheimer

Référence	Type d'étude	Résultats
Barrett-Connor et coll., 1996 États-Unis	Prospectif Suivi sur 20 ans Poids évalué à 3 reprises Diagnostic de maladie d'Alzheimer recherché à la dernière visite <i>Rancho Bernardo Study</i>	134 hommes et 165 femmes ont été évalués. Près de 50 % des sujets qui avaient développé une maladie d'Alzheimer avaient perdu en moyenne 5 kg depuis la visite initiale alors que seulement 25 % des sujets sans altération cognitive avaient perdu du poids Les auteurs suggèrent que la perte de poids peut précéder la maladie d'Alzheimer
Gustafson et coll., 2003 Suède	Prospectif Suivi de 18 ans	392 sujets non déments ont été suivis de 70 à 88 ans 93 participants ont développé une démence durant le suivi. Les femmes ayant développé une démence ont un IMC plus élevé à 70 ans (27,7 <i>versus</i> 25,7 ; P=0,007), à 75 ans (27,9 <i>versus</i> 25,0 ; P<0,001), et à 79 ans (26,9 <i>versus</i> 25,1 ; P=0,02) par rapport aux autres. La même relation est observée avec la maladie d'Alzheimer. Chez les femmes, un point de plus à l'IMC à l'âge de 70 ans est associé à un risque supplémentaire de 36 % pour la maladie d'Alzheimer Ces données suggèrent que le surpoids peut être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer chez les femmes
Nourhashémi et coll., 2003 France	Prospectif Suivi sur 8 ans Évaluation générale et cognitive à l'inclusion, à 1 an, à 3 ans, à 5 ans et à 8 ans Paquid	Cette cohorte représente 3 646 personnes de plus de 65 ans à l'inclusion Les sujets dont l'IMC était inférieur à 21 présentent un risque plus élevé de développer une démence au cours du suivi comparés aux sujets dont l'IMC est compris entre 23 et 26 (OR=1,48 ; IC 95 % [1,08-2,04]). Cette relation n'est pas retrouvée lorsque les démences incidentes à 3 ans sont exclues de l'analyse. Selon les auteurs, ces données suggèrent qu'un IMC bas serait un signe précoce de l'émergence de la maladie plutôt qu'un facteur de risque de démence
Buchman et coll., 2005 États-Unis	Prospectif (suivi moyen de 5,5 ans)	918 religieux sans maladie d'Alzheimer à l'inclusion ont été suivis Après ajustement pour l'âge, le sexe et l'éducation, chaque point de moins à l'IMC à l'inclusion est associé à une augmentation de 5 % du risque de maladie d'Alzheimer Une baisse annuelle de 1 point à l'IMC est associée à une augmentation de 35 % du risque de maladie d'Alzheimer La perte de poids est associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer
Kivipelto et coll., 2005 Finlande	Prospectif <i>Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia</i> (CAIDE)	1 449 individus ont été évalués en 1972, 1977, 1982, 1987 et 1998. L'obésité à l'âge adulte (IMC>30 kg/m ²) est associée à un plus grand risque de démence et de maladie d'Alzheimer (OR=2,4 ; IC 95 % [1,2-5,1]) Le rôle des facteurs vasculaires est suggéré

Référence	Type d'étude	Résultats
Stewart et coll., 2005 États-Unis	Prospectif 6 pesées entre 1965 et 1999 avec recherche de démence à 3 reprises entre 1991 et 1999 <i>Honolulu-Asia Aging Study</i>	L'analyse a concerné 1 890 hommes (âgés de 77-98 ans) La comparaison des 2 groupes de patients en fonction de la présence ou non d'une démence montre que la perte de poids survient avant l'apparition de la maladie. Cette relation est aussi vraie pour la maladie d'Alzheimer
Whitmer et coll., 2005 États-Unis	Prospectif	L'analyse a concerné 10 276 sujets âgés de 40 à 45 ans (1964-1973). Le diagnostic de démence a été recherché entre 1994 et 2003 L'obésité à l'âge adulte (IMC>30 kg/m ²) est associée à un risque de 1,74 (IC 95 % [1,34-2,26]) pour la démence Un IMC entre 25 et 30 kg/m ² est associé à un risque de 1,55 (IC 65 % [1,22-1,97]) pour la démence
Johnson et coll., 2006 États-Unis	Prospectif (suivi moyen de 6 ans)	449 sujets âgés non déments à l'inclusion ont été suivis. Le poids a été mesuré tous les ans. Les résultats révèlent une perte de poids significative précédant le diagnostic de maladie d'Alzheimer

* IMC : Indice de masse corporelle

Suite à ce travail, d'autres auteurs se sont intéressés aux relations entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de démence (Gustafson et coll., 2003 ; Nourhashémi et coll., 2003 ; Buchman et coll., 2005 ; Kivipelto et coll., 2005 ; Stewart et coll., 2005 ; Whitmer et coll., 2005). Pour la majorité de ces auteurs, la perte de poids peut représenter un signe précoce de la maladie et peut survenir bien avant le diagnostic (Barrett-Connor et coll., 1996 ; Nourhashémi et coll., 2003 ; Stewart et coll., 2005) ; d'autres considèrent qu'un IMC bas est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer (Buchman et coll., 2005). Des travaux plus récents soulignent au contraire la relation positive entre l'obésité et le risque de survenue d'une démence ; ces données suggèrent l'implication des facteurs vasculaires dans l'apparition de la démence et de la maladie d'Alzheimer en particulier (Gustafson et coll., 2003 ; Kivipelto et coll., 2005 ; Whitmer et coll., 2005 ; Gustafson 2006 ; Hayden et coll., 2006). À ce propos, une étude longitudinale réalisée chez 290 femmes vivant en Suède montre une association entre un IMC élevé et l'atrophie temporale mesurée au scanner (Gustafson et coll., 2004).

Ainsi, il semble que les deux extrêmes (IMC bas et IMC élevé) soient tous deux associés au risque de démence et de maladie d'Alzheimer. Les hypothèses explicatives sont différentes et dépendent en partie de l'âge au moment duquel les mesures ont été réalisées (Luchsinger et coll., 2007a).

Vitamine B12, folates et homocystéine

L'association entre une carence en vitamine B12, en vitamine B6 ou en folates et le risque de maladie d'Alzheimer incidente reste incertaine. Le tableau 16.VII résume ces discordances. Des études chez l'animal suggèrent que le déficit en folates peut être à l'origine d'une amyloïdogénèse (Kruman et coll., 2002). Par ailleurs, la consommation de folates et d'autres vitamines du groupe B sont des déterminants du taux d'homocystéine. L'homocystéine est un acide aminé soufré impliqué dans le métabolisme de la méthionine et de la cystéine. Il existe une relation inverse entre les taux d'homocystéine et les apports alimentaires ainsi que les taux plasmatiques des vitamines B6, B12 et des folates. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque vasculaire aussi bien au niveau des artères coronaires et des artères cérébrales que des vaisseaux périphériques. Ces résultats posent la question d'une prévention du déclin cognitif par une diminution de l'homocystéinémie. À ce jour, deux études randomisées contrôlées ont été publiées. Il s'agit dans les 2 cas, d'études menées aux Pays-Bas. Durga et ses collaborateurs (2006) rapportent l'effet de la prise de 800 µg par jour de folates (*versus* placebo) sur les fonctions cognitives de 880 sujets âgés de 50 à 70 ans ayant un taux d'homocystéine sérique supérieur à 13 µmol/l. Cet essai d'une durée de 3 ans révèle une efficacité significative de l'apport en folates sur la mémoire. Les taux d'homocystéine initialement élevés diminuent avec l'apport en folates (Durga et coll., 2006). Le deuxième essai d'une durée de 24 semaines concerne 195 sujets âgés de plus de 70 ans ayant un déficit en B12 (Eussen et coll., 2006). L'apport de B12 (1 000 µg par jour) ou de l'association de B12 et de folates (respectivement 1 000 µg et 400 µg par jour) n'a aucune efficacité sur les fonctions cognitives par comparaison au placebo. Actuellement, une étude financée par le *National Institute of Aging* (NIA) vise à déterminer si la baisse du taux d'homocystéine a un impact sur l'évolution de l'atteinte cognitive dans la maladie d'Alzheimer (étude Vital : *VITamins to Slow Alzheimer's disease ; homocysteine Study*).

Tableau 16.VII : Résumé des études longitudinales analysant la relation entre B12, folates, homocystéine et maladie d'Alzheimer

Référence	Type d'étude	Résultats
Crystal et coll., 1994	Suivi de 5 ans Évaluation du taux de B12 sérique n=410 non déments	Pas d'étude spécifique concernant la maladie d'Alzheimer car faible nombre mais plutôt démence en général Pas de relation démontrée
Kalmijn et coll., 1999	Suivi moyen de 2,7 ans Évaluation du taux d'homocystéine n=702 Âge ≥ 55 ans	Pas d'association avec déclin cognitif (MMSE)

Référence	Type d'étude	Résultats
McCaddon et coll., 2001	Suivi de 5 ans Évaluation du taux d'homocystéine n=32 sujets sains Âge de 69 à 80 ans	Prédicteur indépendant de la cognition globale, du rappel (p=0,01), de l'orientation (p=0,02), des praxies constructives (p=0,0001)
Wang et coll., 2001	Suivi de 3 ans, incidence maladie d'Alzheimer Inclusion : dosage vitamine B12 (2 cut-off : ≤ 150 et ≤ 250 pmol/l) et folates sériques (2 cut-off : ≤ 10 et ≤ 12 nmol/l) n=370 non déments Âge ≥ 75 ans	Comparé à la normale, B12 bas (≤ 150 pmol/l) ou folates ≤ 10 nmol/l sont associés à un RR=2,1 [1,2-3,5] pour la maladie d'Alzheimer
Seshadri et coll., 2002	Suivi médian de 8 ans Évaluation du taux d'homocystéine n=1 097 (Framingham) Âge moyen=76 ans	RR=1,8 [1,3-2,5] pour la maladie d'Alzheimer Augmentation d'1 déviation standard de l'homocystéinémie (log)
Dufouil et coll., 2003	Suivi de plus de 4 ans Évaluation du taux d'homocystéine n=1 241 sujets sains Âge moyen=67 ans	Hyperhomocystéinémie est prédictrice du déclin cognitif et des fonctions exécutives (MMSE, TMT, <i>Digit symbol</i>)
Luschinger et coll., 2004	Suivi de 3 206 personnes années Évaluation du taux d'homocystéine n=679 sujets sains Âge moyen=76 ans	Pas de relation Quartile le plus élevé d'homocystéine, HR pour maladie d'Alzheimer : 1,4 [0,8-2,4]
Kado et coll., 2005	Suivi de 7 ans Évaluation des taux d'homocystéine, B6, B12, B9 sériques n=499 non déments Âge moyen=74 ans (70 à 79 ans)	Étude du déclin cognitif (bilan à T0 et à 7 ans) Quartile bas de folates : RR=1,6 [1,01-2,31] est associé à de moins bonnes performances cognitives lors du suivi Homocystéine et B12 : non significative
Morris et coll., 2005	2-3 évaluations cognitives (1993-2002) sur 6 ans Évaluation par un questionnaire nutritionnel (folates B12) n=3 718 Âge ≥ 65 ans	Consommation folates élevée est associée à un plus grand risque de déclin (p=0,002) Consommation B12 élevée est associée à un plus faible risque de déclin
Ravaglia et coll., 2005	Suivi moyen de 4 ans Évaluation des taux d'homocystéine, de folates et B12 sériques n=816 sujets sains Âge moyen=74 ans	Hyperhomocystéinémie (< 15 μ mol/l), HR pour la maladie d'Alzheimer : 2,11 [1,19-3,76] Folates bas, HR pour la maladie d'Alzheimer : 1,98=[1,15-3,40] B12 bas : pas d'association significative Homocystéine et folates : facteurs indépendants
Tucker et coll., 2005	Suivi de 3 ans des fonctions cognitives Évaluation des taux d'homocystéine, de folates, B6 et B12 sériques Enquête nutritionnelle n=321 hommes Âge moyen=67 ans	Association négative entre apraxie et homocystéine (p<0,001), folates (p<0,0001), B6 (p<0,01) et B12 (p<0,05) plasmatique ainsi qu'avec les prises alimentaires de chaque vitamine (p<0,05) Association négative entre capacités mnésiques et homocystéine (p<0,05) Pas d'association pour les vitamines (sériques ou apport nutritionnel)

Référence	Type d'étude	Résultats
Haan et coll., 2007	Suivi de 4,5 ans d'une cohorte d'américains d'origine mexicaine Évaluation des taux d'homocystéine, de folates et de B12 n=1779 Âge à l'inclusion=60 à 101 ans	Le taux d'homocystéine élevé est un facteur de risque indépendant de démence et d'altération cognitive
Luchsinger et coll., 2007b	Suivi prospectif (6,1 ± 3,3 personne-années) Administration d'un questionnaire nutritionnel semi-quantitatif évaluant les apports en folates, B6, B12	Le groupe de sujets se situant dans le quartile le plus élevé des apports en folate a un risque diminué de maladie d'Alzheimer (HR=0,5 ; IC 95 % [0,3-0,9]) Aucune relation retrouvée concernant les vitamines B6 et B12

MMSE : *Mini Mental State Examination* ; TMT : *Trail Making Test*

Antioxydants

Le cerveau est particulièrement sensible au stress oxydant en raison de sa composition en acides gras poly-insaturés (AGPI) à longues chaînes très sensibles à la peroxydation lipidique (en particulier les AGPI ω3). Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine β-amyloïde peut conduire directement à une augmentation de la production de radicaux libres et une augmentation de la lipoperoxydation a été observée (Floyd et Hensley, 2002). Plusieurs études épidémiologiques de cohorte (Paquid : Commenges et coll., 2000 ; Helmer et coll., 2003 ; EVA : Berr et coll., 2000 et 2004 ; Akbaraly et coll., 2007 ; *Rotterdam Study* : Engelhart et coll., 2002a et b ; *Chicago Health and Aging Study* : Morris et coll., 2002) ont montré une relation entre apport en antioxydants et moindre risque de démence ou de déclin cognitif mais avec des discordances. Les résultats sont néanmoins en faveur d'un rôle possible de la vitamine E plus que de la vitamine C, mais aussi des caroténoïdes et du sélénium. Les études d'observation sur les suppléments en vitamines A, E ou C ou en oligoéléments (zinc, sélénium) sont beaucoup plus contradictoires et comportent des biais importants d'indication et de sélection des populations. Les résultats des essais randomisés chez le sujet âgé sain ou avec une maladie d'Alzheimer ou un MCI ne sont pas encore suffisamment convaincants pour préconiser la prise d'antioxydants en prévention du vieillissement cérébral. L'étude de Sano et coll. (1997) montrant un effet bénéfique de la vitamine E sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer n'a pas été confirmée dans une autre population de maladie d'Alzheimer (Onofri et coll., 2002). La prise de fortes doses de vitamine E (2 000 UI) n'a eu aucun effet sur la conversion vers la démence après 3 ans de suivi de sujets MCI (Petersen et coll., 2005). L'association de vitamines E, C et β-carotène avec zinc et cuivre n'a eu aucun effet sur le niveau cognitif final des sujets de l'étude Areds sur la dégénérescence liée à l'âge (Yaffe et coll., 2004). Enfin, deux essais avec le *Ginkgo Biloba* qui a des propriétés antioxydantes n'ont montré

que des effets modestes (LeBars et coll., 1997) ou nuls (van Dongen et coll., 2003) sur l'évolution de la démence. Nous attendons les résultats de deux études de prévention, étude Guidage en France et Gem aux États-Unis (DeKosky et coll., 2006 ; Vellas et coll., 2006).

Macronutriments

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) se composent de deux grandes familles, les oméga 3 (ω 3) et les oméga 6 (ω 6). Les poissons gras sont très riches en AGPI oméga 3, constituant lipidique majeur de la membrane des neurones. Outre leur rôle dans la composition et la fluidité des membranes neuronales (Yehuda et coll., 1999), plusieurs mécanismes pourraient expliquer les effets des AGPI au niveau cérébral. Les AGPI oméga 3 et oméga 6 ont des effets opposés sur le plan cardiovasculaire. Les oméga 3 diminuent le risque d'arythmie cardiaque (Kris-Etherton et coll., 2002), ce qui expliquerait leur effet positif contre le risque de décès coronarien (Kris-Etherton, 1999), et ils ont des effets anti-thrombotiques et anti-athérosclérose (Kris-Etherton et coll., 2002). Inversement, les AGPI oméga 6 ont des effets vasoconstricteurs et pro-thrombotiques (Musket et coll., 2004).

L'effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence est décrit chez des sujets âgés dans la *Rotterdam Study* (Kalmijn et coll., 1997 ; Engelhart et coll., 2002b), dans l'étude Paquid (Barberger-Gateau et coll., 2002) et dans l'étude Chap (Morris et coll., 2003 et 2005). Une autre étude Hollandaise, la *Doetinchem Study*, a rapporté un effet protecteur sur le déclin cognitif chez des adultes d'âge moyen, à la fois de la consommation de poisson et d'AGPI oméga 3 à longues chaînes (EPA ou acide eicosapentaénoïque, et DHA ou acide docosahexaénoïque) (Kalmijn et coll., 2004). Dans l'étude EVA avec des dosages d'acides gras dans les membranes des globules rouges (Heude et coll., 2003), le risque de déclin des fonctions cognitives est plus élevé chez les sujets ayant des taux élevés d'AGPI oméga 6 et, à l'inverse il diminue pour les sujets avec les taux les plus hauts d'AGPI oméga 3. L'étude américaine Whicap (*Washington Heights Inwood Columbia Aging Project*) n'a pas trouvé de relation entre consommation d'AGPI et risque de maladie d'Alzheimer, mais elle a mis en évidence un effet délétère de l'apport énergétique total et de la quantité de lipides ingérés chez les sujets porteurs de l'allèle ϵ 4 du gène de l'apolipoprotéine E (Luchsinger et coll., 2002). Cette dernière étude soulève le problème des interactions complexes entre l'apport nutritionnel et les caractéristiques génétiques, en particulier pour les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et leur transport.

Vers une vision plus globale de la nutrition

L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif est complexe et il est très peu probable qu'un seul composé

joue un rôle majeur. Beaucoup de questions sont encore à élucider dans ce domaine. La notion de profil alimentaire est à développer dans le cadre de travaux sur le vieillissement. L'intérêt pour le régime méditerranéen vient de travaux convergents montrant une diminution du risque de maladies cardiovasculaires et de la mortalité avec une alimentation favorisant des apports élevés en légumes, fruits et céréales, en graisses insaturées (huile d'olive) et modérément élevés en poisson, des apports moyens en produits laitiers et faibles en viandes et volailles, et enfin une consommation modérée de vin. Une publication dans une population New-Yorkaise (Scarmeas et coll., 2006) montre que chez des individus ayant un régime proche du régime méditerranéen, le risque de maladie d'Alzheimer est significativement diminué. Cette observation est en accord avec une part des résultats obtenus pour les micro- ou macro-nutriments et souligne la nécessité de considérer les interactions entre ces différents composés.

Facteurs médicaux

Différents facteurs médicaux ont été étudiés afin de déterminer s'ils pouvaient être considérés comme des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.

Dépression

La dépression est associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer même s'il est difficile de préciser si elle représente un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie. Les symptômes dépressifs sont en effet extrêmement fréquents dans la maladie d'Alzheimer et en particulier dans les stades débutants. Les suivis de cohortes révèlent des résultats discordants. Certaines de ces études montrent une augmentation significative du risque de la maladie d'Alzheimer chez les sujets aux antécédents de dépression (Buntinx et coll., 1996 ; Devanand et coll., 1996 ; Berger et coll., 1999 ; Geerlings et coll., 2000 ; Wilson et coll., 2002 ; Fuhrer et coll., 2003 ; Kessing et coll., 2003 ; Zubenko et coll., 2003 ; Modrego et Ferrandez, 2004 ; Dal Forno et coll., 2005 ; Gatz et coll., 2005) et d'autres ne trouvent aucune relation (Chen et coll., 1999 ; Palsson et coll., 1999 ; Li et coll., 2001 ; Lindsay et coll., 2002 ; Steffens et coll., 2004 ; Andersen et coll., 2005). Ces discordances peuvent être expliquées en partie par la variabilité des outils de dépistage de la dépression. Une revue de la littérature et une méta-analyse récente réalisée par Ownby et ses collaborateurs (2006) suggèrent que la dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de la maladie d'Alzheimer (OR=1,90 ; (IC 95 % [1,55-2,33])). Si cela se confirmait, la dépression pourrait être considérée comme un des facteurs de risque modifiables de la maladie d'Alzheimer.

Pathologies cardiaques

Plusieurs équipes ont mis en évidence une association positive entre la fibrillation auriculaire et l'altération des fonctions cognitives (Farina et coll., 1997 ; Kilander et coll., 1998 ; Sabatini et coll., 2000) mais aussi la maladie d'Alzheimer (Ott et coll., 1997 ; de la Torre et coll., 2006). Pour certains, l'arythmie par fibrillation auriculaire est un déterminant indépendant d'altération des fonctions cognitives (Farina et coll., 1997 ; Sabatini et coll., 2000). Il est intéressant de souligner que ces résultats persistent même après l'exclusion des patients présentant des lésions cérébrovasculaires. Il est donc probable que le mécanisme thrombo-embolique ne soit pas la seule explication à l'atteinte cognitive (Polidori et coll., 2001). Le suivi longitudinal moyen de 3 à 4 ans d'une cohorte de 180 sujets atteints de MCI et d'un groupe de 431 sujets témoins montre une relation significative entre la fibrillation auriculaire et l'évolution vers la démence chez les sujets MCI (HR=4,63 ; IC 95 % [1,72-12,46]). Cette relation n'est pas significative dans le groupe des personnes âgées saines (Forti et coll., 2006). Certains travaux ont également montré une association entre altération cognitive et insuffisance cardiaque (Schall et coll., 1989 ; Bornstein et coll., 1995 ; Acanfora et coll., 1996 ; Zuccala et coll., 1997 ; Cacciatore et coll., 1998). Une étude longitudinale de 9 ans en Suède a permis le suivi d'une cohorte de 1 301 sujets âgés de plus de 75 ans indemnes de démence. Dans ce travail, l'insuffisance cardiaque est non seulement associée à la démence (HR=1,84 ; IC 95 % [1,35-2,51]) mais aussi à la maladie d'Alzheimer (HR=1,80 ; IC 95% [1,25-2,61]) (Qiu et coll., 2006). D'autres auteurs rapportent également une telle association (de la Torre, 2006 ; Polidori et coll., 2006).

Certains travaux montrent une association significative entre l'insuffisance coronarienne et l'altération cognitive (Aronson et coll., 1990 ; Breteler et coll., 1994) mais tous ne sont pas concordants (Petrovitch et coll., 1998 ; Bursi et coll., 2006). Un travail autopsique récent a permis d'analyser cette relation chez 99 sujets d'âge moyen de 87 ans au moment du décès. Les auteurs observent une relation significative entre la densité des lésions neuropathologiques cérébrales de la maladie d'Alzheimer et l'importance de l'atteinte coronarienne, d'autant plus prononcée que le sujet est porteur d'au moins un allèle de l'APOE4 (Beeri et coll., 2006).

Pour expliquer l'association de ces différentes cardiopathies avec la maladie d'Alzheimer, diverses hypothèses ont été évoquées, parmi lesquelles la plus importante est l'hypoperfusion cérébrale chronique.

Anémie

L'impact de l'anémie en tant que facteur de risque potentiel de démence reste débattu (Broe et coll., 1990 ; Kokmen et coll., 1990 ; Milward et coll., 1999 ; Beard et coll., 1997). Les études longitudinales sont rares. Atti et ses

collaborateurs (2006) rapportent une relation positive entre l'anémie et le risque de démence dans une population de 1 377 sujets de plus de 75 ans. Un travail prospectif récent réalisé chez 1 744 sujets de plus de 71 ans vivant à domicile va dans le même sens. En effet, les sujets anémiques sont plus à risque d'altération cognitive (mesurée par le test de Pfeiffer) durant le suivi de 4 ans ($p=0,0001$) (Denny et coll., 2006).

Traumatismes crâniens

La relation entre la survenue d'un traumatisme crânien et la maladie d'Alzheimer a été analysée dans de nombreuses études en grande majorité de type cas-témoins (Mortimer et coll., 1985 ; Amaducci et coll., 1986 ; Chandra et coll., 1987 ; Chandra et coll., 1989 ; Broe et coll., 1990 ; Graves et coll., 1990 ; Mortimer et coll., 1991 ; Li et coll., 1992 ; Van Duijn et coll., 1992 ; Fratiglioni et coll., 1993 ; Forster et coll., 1995 ; Mayeux et coll., 1995 ; O'Meara et coll., 1997 ; Tsolaki et coll., 1997 ; Guo et coll., 2000). Les études de cohortes sont résumées dans le tableau 16.VIII. Une méta-analyse publiée en 2003 (Fleminger et coll., 2003) et une étude prospective analysant les données médicales des vétérans de la 2^e guerre mondiale (Plassman et coll., 2000) soutiennent l'hypothèse que les traumatismes crâniens peuvent avoir un impact significatif dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Sur le plan anatomo-pathologique, des lésions similaires à la maladie d'Alzheimer ont été décrites chez les ex-boxeurs qui ont souffert de micro-traumatismes à répétition. L'analyse des résultats est difficile car il n'y a pas de méthode standardisée pour évaluer la sévérité du traumatisme. Il en est de même pour l'intervalle de temps entre le traumatisme et le début de la maladie.

Tableau 16.VIII : Résumé des études de cohortes analysant la relation entre traumatisme crânien et maladie d'Alzheimer

Références	Type d'étude	Patients	Résultats-remarques
Williams et coll., 1991	Cohorte Suivi 15 000 personnes/années	n=821	Pas d'association
Schofield et coll., 1997	Cohorte	n=271	RR=5,4 [1,5-19,5]
Launer et coll., 1999	Eurodem (méta-analyse de cohortes)	n=16 334	OR=1,02 [0,68-1,51] pour maladie d'Alzheimer
Mehta et coll., 1999	Cohorte <i>Rotterdam Study</i>	n=6 645	Pas d'association
Nemetz et coll., 1999	Personne ayant eu un TC* entre 1935 et 1984 ; recherche sur base de <i>Rochester Epidemiology Project</i> pour identifier les cas de maladie d'Alzheimer	n=1 283 TC	Pas d'association mais peut-être que le TC raccourcit le délai

Références	Type d'étude	Patients	Résultats-remarques
Plasman et coll., 2000	Cohorte Vétérans du WWII, suivi 50 ans	n=1 809	OR=4,5 [1,8-11,5] pour maladie d'Alzheimer si TC sévère OR=2,32 [1,04-5,17] si TC modéré NS** si léger
Lindsay et coll., 2002	Cohorte <i>Canadian Study of Health and Aging</i> (CSHA)	n=3 455	OR=0,87 [0,56-1,36]
Himanen et coll., 2006	Étude longitudinale de l'évolution cognitive sur 30 ans après TC	n=61 TC	Baisse cognitive modérée influencée par l'âge au moment du traumatisme (plus le sujet est jeune et plus c'est réversible) et le sexe (cognition meilleure chez les femmes)

* TC : Traumatisme crânien ; ** NS : non significatif

Agents infectieux

La relation éventuelle de la maladie d'Alzheimer avec divers agents infectieux a souvent été discutée mais aucune donnée fiable ne permet à ce jour d'apporter une réponse formelle. La presque totalité des travaux correspond à des études cas-témoins. La grande majorité ne montre pas d'association entre cette affection neurodégénérative et les virus HSV1 (*Herpes Simplex Virus type 1*) (Jamieson et coll., 1992 ; Beffert et coll., 1998 ; Hemling et coll., 2003 ; Wozniak et coll., 2005), HSV2 (*Herpes Simplex Virus type 2*) (Lin et coll., 2002), HHV6 (*Herpes Human Virus 6*) (Hemling et coll., 2003), VZV (virus de la varicelle et du zona) (Hemling et coll., 2003), CMV (cytomégalovirus) (Lin et coll., 2002) ou encore le *Chlamydiae pneumoniae* (Nochlin et coll., 1999 ; Gieffers et coll., 2000 ; Ring et Lyons, 2000 ; Gerard et coll., 2005). Mais ces résultats ne sont pas partagés par tous (Ball et coll., 2001 ; Lin et coll., 2002). Certains auteurs soulignent la présence de ces agents infectieux préférentiellement chez les sujets porteurs d'au moins un allèle ApoE4 (Itabashi et coll., 1997 ; Itzhaki et coll., 1997 ; Balin et coll., 1998 ; Shipley et coll., 2005 ; Itzhaki et coll., 2006).

Broncho-pneumopathie chronique obstructive et apnée du sommeil

Il semble exister une association entre la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'atteinte de certaines des fonctions cognitives, en particulier la mémoire immédiate et l'attention (Struss et coll., 1997), la mémoire verbale (Incalzi et coll., 1993 ; Incalzi et coll., 1997), mais il s'agit d'études cas-témoins pour la très grande majorité ne permettant aucune conclusion fiable et définitive. Certains travaux, cas-témoins pour la plupart, ont étudié les possibles associations entre l'apnée du sommeil et la maladie d'Alzheimer avec des résultats discordants (Foley et coll., 2003 ; Dyken

et coll., 2004). Il est à noter que Kadotani et ses collaborateurs (2001) rapportent une association significative entre apnée du sommeil de l'adulte et l'allèle e4 de l'ApoE dans la population générale.

Autres facteurs

De nombreux travaux ont également recherché des associations entre d'autres facteurs (expositions à certains agents physiques et chimiques, traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les maladies neuro-dégénératives.

Expositions aux métaux, agents physiques et chimiques

Dans cette analyse de la littérature, on distingue les études sur les expositions environnementales dans un cadre professionnel des études sur d'autres expositions environnementales qui ne sont pas mesurées dans un cadre professionnel.

Expositions professionnelles

À partir de données de neurotoxicité en lien avec des expositions à diverses substances, on suspecte des relations entre différents domaines d'activité professionnelle et les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique ou SLA). Toutefois, la littérature n'apporte que relativement peu d'informations sur les relations entre expositions professionnelles et risque de maladie d'Alzheimer. Alors que dans l'étude Paquid (Helmer et coll., 2001), aucune association entre profession principale et risque de démence ou de maladie d'Alzheimer n'est décrite, une augmentation du risque de démence chez les sujets des plus basses catégories professionnelles a été rapportée dans une population New-Yorkaise (Stern et coll., 1999). Plus spécifiquement, une association a été rapportée entre travail manuel dans le cadre d'activités de production et maladie d'Alzheimer dans une population suédoise (Qiu et coll., 2003a).

Ce type d'études est très dépendant du mode de classification des professions et l'interprétation en termes d'exposition est délicate. Ainsi, une profession de catégorie manuelle peut être associée au risque pour des raisons très différentes :

- exposition à des toxiques multiples (métaux lourds, solvants, pesticides, défoliants...) ;
- indicateur de bas niveau socioéconomique ;
- indicateur de comportement ou mode de vie à risque pour la santé ;
- risque lié à des différences initiales dans les capacités cognitives (hypothèse de réserve cérébrale).

Par ailleurs, la majorité des données disponibles ont été obtenues dans le cadre d'études cas-témoins avec un recueil d'exposition auprès d'informants ou à partir d'études sur la mortalité encore plus discutables. Différents facteurs ont été trouvés associés au risque de démence ou de maladie d'Alzheimer : les expositions aux champs magnétiques correspondant à certains métiers de l'électricité, du téléphone, des transports... (Sobel et coll., 1995 ; Feychting et coll., 1998 ; Savitz et coll., 1998 ; Feychting et coll., 2003 ; Hakansson et coll., 2003), ou aux solvants (Kukull et coll., 1995 ; Nilson et coll., 2002), mais les études négatives sont nombreuses. Pour les expositions aux pesticides, des effets modérés ont été décrits en transversal sur les fonctions cognitives (Bosma et coll., 2000) et, chez les hommes de l'étude Paquid, sur la maladie d'Alzheimer (Baldi et coll., 2003). Concernant les expositions aux métaux lourds, les études sont globalement négatives (Salib et Hillier, 1996 ; Gun et coll., 1997 ; Graves et coll., 1998 ; Letz et coll., 2000 ; Nordberg et coll., 2000 ; Gauthier, 2001).

Autres expositions environnementales

Les effets sanitaires de l'aluminium hydrique sur le fonctionnement cognitif ou la présence d'une démence ont été décrits en population générale ou sur des cas hospitaliers, en Europe et sur le continent Nord Américain (InVS, 2003). Les études dont la méthodologie est la moins critiquable sont issues de la cohorte Paquid et sont en faveur d'une augmentation du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer (Rondeau et coll., 2000 ; Rondeau, 2002), risque estimé entre 1,5 et 2,5 pour une concentration hydrique d'aluminium supérieure à 100 ou 110 mg/l. Mais il n'y a pas d'effet dose, ni de sous-groupe à risque et les limites de ces travaux sont nombreuses : qualité des dosages d'aluminium, hypothèses de stabilité des taux sur des périodes souvent longues, pas de consensus sur la forme aluminium... Le problème de fond de ces résultats reste celui de la plausibilité de l'hypothèse biologique : l'eau ne représente que 5 à 10 % des apports dans l'organisme humain.

L'intérêt récent pour le mercure, dont les sources sont la consommation de poisson, les amalgames dentaires et les vaccins, ne peut être correctement documenté avec les données actuelles (Lund et coll., 2003 ; Mutter et coll., 2004).

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

Malgré la forte plausibilité biologique d'un rôle neuroprotecteur des œstrogènes, la majorité des essais thérapeutiques n'a pas permis d'établir que le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) pouvait améliorer de façon significative une maladie d'Alzheimer déjà déclarée (Ancelin et Berr, 2003 ; Ancelin et Ritchie, 2005). Les études épidémiologiques

longitudinales suggèrent une réduction de 29 à 44 % du risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les femmes traitées (Hogervorst et coll., 2000 ; Leblanc, 2002). Mais, les résultats récents de l'étude randomisée américaine « *Women's Health Initiative Memory Study* » sur des femmes post-ménopausées (Shumaker et coll., 2003 et 2004 ; Resnick et coll., 2006) indiquent une augmentation du risque de démence ou de déclin des fonctions cognitives chez les femmes traitées par œstrogènes avec ou sans progestatifs. Tant la population d'étude (femmes à risque cardiovasculaire, de plus de 65 ans au début du traitement, alors que les études d'observation concernaient des femmes traitées au moment de la ménopause) que le type de THM (Premarin+medroxyprogesterone par voie orale) limitent l'extrapolation de ces résultats. Les prescriptions en France privilégient d'autres formes d'œstrogènes et de progestatifs. Mais il n'est pas légitime de considérer aujourd'hui que la prise d'un THM puisse avoir un rôle protecteur dans les démences et la maladie d'Alzheimer. L'analyse de la littérature n'incite pas à proposer la prescription de THM pour la prévention de la maladie d'Alzheimer.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

De nombreux arguments plaident en faveur de l'implication du mécanisme inflammatoire dans la survenue des pathologies neurodégénératives et en particulier de la maladie d'Alzheimer. Sur le plan anatomo-pathologique, on observe la présence de réaction inflammatoire au contact des plaques séniles avec activation du complément et des taux élevés de cytokines mais également d'autres marqueurs inflammatoires (McGeer et McGeer, 2001 ; Eikelenboom et van Gool, 2004). Les données épidémiologiques suggèrent un éventuel effet protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la maladie d'Alzheimer (McGeer et coll., 1996 ; Stewart et coll., 1997 ; In't Veld et coll., 2001 ; Lindsay et coll., 2002 ; Zandi, 2002). L'étude ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) avait pour but d'évaluer l'efficacité du célécoxib, du naproxène *versus* placebo dans la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer sur une durée de 7 ans (Martin et coll., 2002). Cette étude a dû être arrêtée en raison de nombreux effets indésirables. Une intervention en doubleaveugle contre placebo visant à évaluer l'efficacité du Rocécoxib dans le MCI (chez 1 457 sujets de plus de 65 ans) sur une durée de 4 ans n'a montré aucune différence significative (Thal et coll., 2005). L'étude BONSAI (*Biomarkers Of Non-Steroidal Anti-Inflammatories*) débutée en octobre 2005 a inclus 40 sujets de plus de 70 ans avec des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. Le but de l'étude est d'évaluer l'effet de l'ibuprofène sur les biomarqueurs de la maladie à 6 et à 12 semaines. Ce travail, financé par le *National Institute of Aging* (NIA), est actuellement en cours. Enfin, un dernier travail randomisé porte sur 138 sujets (âgés de 40 à 90 ans) qui souffrent d'altérations de la mémoire

liées à l'âge. Cette étude permet d'évaluer l'efficacité du célécoxib contre le placebo, l'objectif étant de retarder le début de la maladie. Les résultats ne sont pas encore publiés⁴². En conclusion, même si les études observationnelles laissent supposer un effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, les essais cliniques publiés sont pour le moment non concluants. À la lumière de ces résultats, il n'y a aucune indication à la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prévention de la maladie d'Alzheimer. Il en est de même pour le traitement de la maladie et le ralentissement de l'évolution (Rogers et coll., 1993 ; Scharf et coll., 1999 ; Aisen et coll., 2003 ; Reines et coll., 2004 ; Klegeris et Mc Geer, 2005). D'autres travaux sont en cours et devraient apporter de nouvelles informations.

En conclusion, dans un domaine où les pistes sont multiples avec maintenant un nombre important d'études longitudinales, il est important de souligner le manque d'études épidémiologiques tenant compte de l'ensemble des facteurs de risques suspectés. La recherche de facteurs de risque, à l'exemple de ce qui a été fait dans le domaine cardio-vasculaire, doit être poursuivie. Les efforts doivent se concentrer sur les facteurs de risque modifiables dans l'objectif de développer des stratégies préventives de la maladie d'Alzheimer. L'étude des facteurs de risque liés au mode de vie doit reposer sur une approche globale de ces facteurs nécessitant la multidisciplinarité des équipes (par exemple : l'étude des facteurs nutritionnels doit inclure un enregistrement de la prise alimentaire et une analyse des comportements alimentaires).

Le temps des actions ne doit plus être reporté. La majorité des essais répertoriés n'avaient pas pour objectif principal l'évaluation cognitive. Concernant les facteurs pour lesquels il existe déjà un faisceau d'arguments, de nouveaux projets doivent être initiés pour évaluer les effets dans deux grands axes très schématiques :

- facteurs modifiés par des thérapeutiques médicales : traitements anti-hypertenseurs, prise en charge du diabète et, à un moindre degré, de l'hypercholestérolémie ;
- facteurs associés au mode de vie : facteurs nutritionnels via des modifications des habitudes alimentaires, activité physique, activités intellectuelles ou cognitives, réseau social.

42. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00065169?order=2>

BIBLIOGRAPHIE

ABBOTT RD, WHITE LR, ROSS GW, MASAKI KH, CURB JD, PETROVITCH H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *Jama* 2004, **292** : 1447-1453

ACANFORA D, TROJANO L, IANNUZZI GL, FURGI G, PICONE C, et coll. The brain in congestive heart failure. *Arch Gerontol Geriatr* 1996, **23** : 247-256

AISEN PS, SCHAFER KA, GRUNDMAN M, PFEIFFER E, SANO M, et coll. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *Jama* 2003, **289** : 2819-2826

AKBARALY NT, HININGER-FAVIER I, CARRIERE I, ARNAUD J, GOURLET V, et coll. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology* 2007, **18** : 52-58

AKOMOLAFE A, BEISER A, MEIGS JB, AU R, GREEN RC, et coll. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol* 2006, **63** : 1551-1555

AMADUCCI LA, FRATIGLIONI L, ROCCA WA, FIESCHI C, LIVREA P, et coll. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. *Neurology* 1986, **36** : 922-931

ANCELIN ML, BERR C. Hormonal replacement therapy and Alzheimer's disease. All quiet on the western front? *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003, **1** : 251-257

ANCELIN ML, RITCHIE K. Lifelong endocrine fluctuations and related cognitive disorders. *Curr Pharm Des* 2005, **11** : 4229-4252

ANDERSEN K, LOKK A, KRAGH-SORENSEN P, PETERSEN NE, GREEN A. Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiology* 2005, **16** : 233-238

ARONSON MK, OOI WL, MORGENSTERN H, HAFNER A, MASUR D, et coll. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. *Neurology* 1990, **40** : 1102-1106

ARVANITAKIS Z, WILSON RS, BIENIAS JL, EVANS DA, BENNETT DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004, **61** : 661-666

ATTI AR, PALMER K, VOLPATO S, ZULIANI G, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging* 2006, **27** : 278-284

BACHMAN DL, WOLF PA, LINN R, KNOEFEL JE, COBB J, et coll. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 1992, **42** : 115-119

BALDI I, LEBAILLY P, MOHAMMED-BRAHIM B, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, BROCHARD P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 409-414

BALIN BJ, GERARD HC, ARKING EJ, APPELT DM, BRANIGAN PJ, et coll. Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1998, **187** : 23-42

- BALL MJ, MATHEWS R, STEINER I, HILL JM, WISNER TW, et coll. Latent HSV 1 virus in trigeminal ganglia: the optimal site for linking prevention of Alzheimer's disease to vaccination. *Neurobiol Aging* 2001, **22** : 705-709
- BARBERGER-GATEAU P, LETENNEUR L, DESCHAMPS V, PERES K, DARTIGUES JF, RENAUD S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *Bmj* 2002, **325** : 932-923
- BARNES LL, MENDES DE LEON CF, WILSON RS, BIENIAS JL, EVANS DA. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology* 2004, **63** : 2322-2326
- BARRETT-CONNOR E, EDELSTEIN SL, COREY-BLOOM J, WIEDERHOLT WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996, **44** : 1147-1152
- BEARD CM, KOKMEN E, OFFORD KP, KURLAND LT. Lack of association between Alzheimer's disease and education, occupation, marital status, or living arrangement. *Neurology* 1992, **42** : 2063-2068
- BEARD CM, KOKMEN E, O'BRIEN PC, ANIA BJ, MELTON LJ 3RD. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol* 1997, **7** : 219-224
- BEERI MS, GOLDBOURT U, SILVERMAN JM, NOY S, SCHMEIDLER J, et coll. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004, **63** : 1902-1907
- BEERI MS, RAPP M, SILVERMAN JM, SCHMEIDLER J, GROSSMAN HT, et coll. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology* 2006, **66** : 1399-1404
- BEFFERT U, BERTRAND P, CHAMPAGNE D, GAUTHIER S, POIRIER J. HSV-1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 1998, **351** : 1330-1331
- BENNETT DA, SCHNEIDER JA, TANG Y, ARNOLD SE, WILSON RS. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 406-412
- BERGER AK, FRATIGLIONI L, FORSELL Y, WINBLAD B, BACKMAN L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology* 1999, **53** : 1998-2002
- BERR C, BALANSARD B, ARNAUD J, ROUSSEL AM, ALPEROVITCH A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Étude du Vieillissement Arteriel. J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 1285-1291
- BERR C, RICHARD MJ, GOURLET V, GARREL C, FAVIER A. Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging--the EVA study. *Eur J Epidemiol* 2004, **19** : 133-138
- BIAN L, YANG JD, GUO TW, SUN Y, DUAN SW, et coll. Insulin-degrading enzyme and Alzheimer disease: a genetic association study in the Han Chinese. *Neurology* 2004, **63** : 241-245
- BIESSELS GJ, STAEKENBORG S, BRUNNER E, BRAYNE C, SCHELTENS P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 64-74

BORNSTEIN RA, STARLING RC, MYEROWITZ PD, HAAS GJ. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol Scand* 1995, **91** : 260-265

BOSMA H, VANBOXTTEL MP, PONDS RW, HOUX PJ, JOLLES J. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet* 2000, **356** : 912-913

BOWIRRAT A, FRIEDLAND RP, FARRER L, BALDWIN C, KORCZYN A. Genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease in Israeli Arabs. *J Mol Neurosci* 2002, **19** : 239-245

BOYLE JP, HONEYCUTT AA, NARAYAN KM, HOERGER TJ, GEISS LS, et coll. Projection of diabetes burden through 2050: Impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001, **24** : 1936-1940

BRENNER DE, KUKULL WA, VAN BELLE G, BOWEN JD, MCCORMICK WC, et coll. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology* 1993, **43** : 293-300

BRETELER MM, CLAUS JJ, GROBBEE DE, HOFMAN A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ* 1994, **308** : 1604-1608

BROE GA, HENDERSON AS, CREASEY H, MCCUSKER E, KORTEN AE, et coll. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990, **40** : 1698-1707

BUCHMAN AS, WILSON RS, BIENIAS JL, SHAH R.C, EVANS DA, BENNETT DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer's disease. *Neurology* 2005, **65** : 892-897

BUNTINX F, KESTER A, BERGERS J, KNOTTNERUS JA. Is depression in elderly people followed by dementia? A retrospective cohort study based in general practice. *Age Ageing* 1996, **25** : 231-233

BURSI F, ROCCA WA, KILLIAN JM, WESTON SA, KNOPMAN DS, et coll. Heart disease and dementia: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2006, **163** : 135-141

CACCIATORE F, ABETE P, FERRARA N, CALABRESE C, NAPOLI C, et coll. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1998, **46** : 1343-1348

CERVILLA JA, PRINCE M, MANN A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, **68** : 622-626

CHANDRA V, PHILIPOSE V, BELL PA, LAZAROFF A, SCHOENBERG BS. Case-control study of late onset "probable Alzheimer's disease". *Neurology* 1987, **37** : 1295-1300

CHANDRA V, KOKMEN E, SCHOENBERG BS, BEARD CM. Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 1989, **39** : 1576-1578

CHEN P, GANGULI M, MULSANT BH, DEKOSKY ST. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study.

- COBB JL, WOLF PA, AU R, WHITE R, D'AGOSTINO RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995, **45** : 1707-1712
- COMMENGES D, SCOTET V, RENAUD S, JACQMIN-GADDA H, BARBERGER-GATEAU P, DARTIGUES JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000, **16** : 357-363
- CORSO EA, CAMPO G, TRIGLIO A, NAPOLI A, REGGIO A, LANAIA F. Prevalence of moderate and severe Alzheimer dementia and multi-infarct dementia in the population of southeastern Sicily. *Ital J Neurol Sci* 1992, **13** : 215-219
- CRYSTAL HA, ORTOF E, FRISHMAN WH, GRUBER A, HERSHMAN D, ARONSON M. Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 933-936
- DAL FORNO G, PALERMO MT, DONOHUE JE, KARAGIOZIS H, ZONDERMAN AB, KAWAS CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005, **57** : 381-387
- DE LA TORRE JC. How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease? *Neurol Res* 2006, **28** : 637-644
- DEL PARIGI A, PANZA F, CAPURSO C, SOLFRIZZI V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull* 2006, **69** : 1-19
- DEN HEIJER T, VERMEER SE, VAN DIJK EJ, PRINS ND, KOUDSTAAL PJ, et coll. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003, **46** : 1604-1610. Epub 2003 Nov 1
- DEKOSKY ST, FITZPATRICK A, IVES DG, SAXTON J, WILLIAMSON J, et coll. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia. *Contemp Clin Trials* 2006, **27** : 238-253
- DENNY SD, KUCHIBHATLA MN, COHEN HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006, **119** : 327-334
- DEVANAND DP, SANO M, TANG MX, TAYLOR S, GURLAND BJ, et coll. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 175-182
- DOLL R, PETO R, BOREHAM J, SUTHERLAND I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000, **320** : 1097-1102
- DUFOUIL C, ALPEROVITCH A, DUCROS V, TZOURIO C. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Ann Neurol* 2003, **53** : 214-221
- DURGA J, VAN BOXTEL MP, SCHOUTEN EG, KOK FJ, JOLLES J, et coll. Effect of 3 year folic acid supplementation on cognitive function in older adults: a randomized, double blind, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2006, **10** : 208
- DYKEN ME, YAMADA T, GLENN CL, BERGER HA. Obstructive sleep apnea associated with cerebral hypoxemia and death. *Neurology* 2004, **62** : 491-493

EIKELENBOOM P, VAN GOOL WA. Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2004, **111** : 281-294. Epub 2003 Dec 3

ENGELHART MJ, GEERLINGS MI, RUITENBERG A, VAN SWIETEN JC, HOFMAN A, et coll. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002a, **59** : 1915-1921

ENGELHART MJ, GEERLINGS MI, RUITENBERG A, VAN SWIETEN JC, HOFMAN A, et coll. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama* 2002b, **287** : 3223-3229

EUSSEN S, DE GROOT LC, JOOSTEN E, BLOO R, CLARKE R, et coll. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older eople with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2006, **10** : 208

EVANS DA, BECKETT LA, ALBERT MS, HEBERT LE, SCHERR PA, et coll. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol* 1993, **3** : 71-77

EVANS DA, HEBERT LE, BECKETT LA, SCHERR PA, ALBERT MS, et coll. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* 1997, **54** : 1399-1405

FABRIGOULE C, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, ZARROUK M, COMMENGES D, BARBERGER-GATEAU P. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 485-490

FARINA E, MAGNI E, AMBROSINI F, MANFREDINI R, BINDA A, et coll. Neuropsychological deficits in asymptomatic atrial fibrillation. *Acta Neurol Scand* 1997, **96** : 310-316

FEYCHTING M, PEDERSEN NL, SVEDBERG P, FLODERUS B, GATZ M. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 46-53

FEYCHTING M, JONSSON F, PEDERSEN NL, AHLBOM A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 2003, **14** : 413-419 ; discussion 427-428

FLEMINGER S, OLIVER DL, LOVESTONE S, RABE-HESKETH S, GIORA A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74** : 857-862

FLOYD RA, HENSLEY K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging* 2002, **23** : 795-807

FOLEY DJ, MASAKI K, WHITE L, LARKIN EK, MONJAN A, REDLINE S. Sleep-disordered breathing and cognitive impairment in elderly Japanese-American men. *Sleep* 2003, **26** : 596-599

FONTBONNE A, BERR C, DUCIMETIERE P, ALPEROVITCH A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* 2001, **24** : 366-370

FORETTE F, SEUX ML, STAESSEN JA, THIJS L, BIRKENHAGER WH, et coll. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998, **352** : 1347-1351

FORSTER DP, NEWENS AJ, KAY DW, EDWARDSON JA. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995, **49** : 253-258

FORTI P, MAIOLI F, PISACANE N, RIETTI E, MONTESI F, RAVAGLIA G. Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment. *Neurol Res* 2006, **28** : 625-629

FRATIGLIONI L, GRUT M, FORSELL Y, VIITANEN M, GRAFSTROM M, et coll. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology* 1991, **41** : 1886-1892

FRATIGLIONI L, AHLBOM A, VIITANEN M, WINBLAD B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1993, **33** : 258-266

FRATIGLIONI L, VIITANEN M, VON STRAUSS E, TONTODONATI V, HERLITZ A, WINBLAD B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997, **48** : 132-138

FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, BRETELER MM, COPELAND JR, et coll. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000, **54** : S10-S15

FRATIGLIONI L, PAILLARD BORG S, WINBLAD B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 343-353

FUHRER R, DUFOUIL C, DARTIGUES JF. PAQUID study. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 1055-1063

GALANIS DJ, PETROVITCH H, LAUNER LJ, HARRIS TB, FOLEY DJ, WHITE LR. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 507-515

GAO S, HENDRIE HC, HALL KS, HUI S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 809-815

GATZ M, SVEDBERG P, PEDERSEN NL, MORTIMER JA, BERG S, JOHANSSON B. Education and the risk of Alzheimer's disease: Findings from the study of Dementia in Swedish twins. *The Journals of gerontology Series B Psychological sciences and social sciences* 2001, **56** : P292-P300

GATZ JL, TYAS SL, ST JOHN P, MONTGOMERY P. Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, **60** : 744-747

GAUTHIER E, FORTIER I, COURCHESNE F, PEPIN P, MORTIMER J, GAUVREAU D. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res* 2001, **86** : 37-45

GEERLINGS MI, SCHMAND B, BRAAM AW, JONKER C, BOUTER LM, VAN TILBURG W. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 1092-1097

GERARD HC, WILDT KL, WHITTUM-HUDSON JA, LAI Z, AGER J, HUDSON AP. The load of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain varies with APOE genotype. *Microb Pathog* 2005, **39** : 19-26

GIEFFERS J, REUSCHE E, SOLBACH W, MAASS M. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in brain sections of Alzheimer's disease patients. *J Clin Microbiol* 2000, **38** : 881-882

GILLETTE GUYONNET S, ABELLAN VAN KAN G, ANDRIEU S, BARBERGER GATEAU P, BERR C, et coll. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 2007, **11** : 132-152

GRAVES AB, WHITE E, KOEPEL TD, REIFLER BV, VAN BELLE G, et coll. The association between head trauma and Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1990, **131** : 491-501

GRAVES AB, VAN DUIJN CM, CHANDRA V, FRATIGLIONI L, HEYMAN A, et coll. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991, **20** (Suppl 2) : S48-S57

GRAVES AB, LARSON EB, EDLAND SD, BOWEN JD, MCCORMICK WC, et coll. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project. *Am J Epidemiol* 1996, **144** : 760-771

GRAVES AB, ROSNER D, ECHEVERRIA D, MORTIMER JA, LARSON EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Medicine* 1998, **55** : 627-633

GREGG EW, YAFFE K, CAULEY JA, ROLKA DB, BLACKWELL TL, et coll. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 2000, **160** : 174-180

GUN RT, KORTEN AE, JORM AF, HENDERSON AS, BROE GA, et coll. Occupational risk factors for Alzheimer disease: A case-control study. *Alz Dis Assoc Disorder* 1997, **11** : 21-27

GUO Z, CUPPLES LA, KURZ A, AUERBACH SH, VOLICER L, et coll. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000, **54** : 1316-1323

GUSTAFSON D, ROTHENBERG E, BLENNOW K, STEEN B, SKOOG I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003, **163** : 1524-1528

114 GUSTAFSON D, LISSNER L, BENGTTSSON C, BJORKLUND C, SKOOG I. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology* 2004, **63** : 1876-1881

HAAN MN, SHEMANSKI L, JAGUST WJ, MANOLIO TA, KULLER L. The role of apoe $\epsilon 4$ in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999, **282** : 40-46

HAAN MN, MILLER JW, AIELLO AE, WHITMER RA, JAGUST WJ, et coll. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2007, **85** : 511-517

HAKANSSON N, GUSTAVSSON P, JOHANSEN C, FLODERUS B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 2003, **14** : 420-426 ; discussion 427-428

HASSING LB, JOHANSSON B, NILSSON SE, BERG S, PEDERSEN NL, et coll. Diabete mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* 2002, **14** : 239-248

HAYDEN KM, ZANDI PP, LYKETSOS CG, KHACHATURIAN AS, BASTIAN LA, et coll. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : 93-100

HEBERT LE, SCHERR PA, BECKETT LA, FUNKENSTEIN HH, ALBERT MS, et coll. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 347-55

HEBERT LE, SCHERR PA, MCCANN JJ, BECKETT LA, EVANS DA. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 132-136

HELMER C, DAMON D, LETENNEUR L, FABRIGOULE C, BARBERGER-GATEAU P, et coll. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology* 1999, **53** : 1953-1958

HELMER C, LETENNEUR L, ROUCH I, RICHARDHARSTON S, BARBERGERGATEAU P, et coll. Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001, **71** : 303-309

HELMER C, PEUCHANT E, LETENNEUR L, BOURDEL-MARCHASSON I, LARRIEU S, et coll. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2003, **57** : 1555-1561

HEMLING N, ROYTITA M, RINNE J, POLLANEN P, BROBERG E, et coll. Herpesviruses in brains in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 2003, **54** : 267-271

HEUDE B, DUCIMETIERE P, BERR C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003, **77** : 803-808

HEYN P, ABREU BC, OTTENBACHER KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004, **85** : 1694-1704

HILL LR, KLAUBER MR, SALMON DP, YU ES, LIU WT, et coll. Functional status, education, and the diagnosis of dementia in the Shanghai. *Neurology* 1993, **43** : 138-145

HIMANEN L, PORTIN R, ISONIEMI H, HELENIUS H, KURKI T, TENOVUO O. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: A 30-year follow-up study. *Neurology* 2006, **66** : 187-192

HOGERVORST E, WILLIAMS J, BUDGE M, RIEDEL W, JOLLES J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: A meta-analysis. *Neuroscience* 2000, **101** : 485-512

HOLTZMAN RE, REBOK GW, SACZYNSKI JS, KOUZIS AC, WILCOX DOYLE K, EATON WW. Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004, **59** : P278-P284

HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, **360** : 7-22

IN'T VELD BA, RUITENBERG A, HOFMAN A, LAUNER L, VAN DUIJN CM, et coll. Non steroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001, **345** : 1515-1521

INCALZI RA, GEMMA A, MARRA C, MUZZOLON R, CAPPARELLA O, CARBONIN P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993, **148** : 418-424

INCALZI RA, GEMMA A, MARRA C, CAPPARELLA O, FUSO L, CARBONIN P. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest* 1997, **112** : 1506-1513

INCALZI RA, GAMBASSI G, BERNABEI R. Ruffled hair and fever in an old woman with Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* 2005, **17** : 62-66

INVS (INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE). Aluminium : quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques. Volet épidémiologique de l'expertise collective InVS-Afssa-Afssaps. Novembre 2003

ITABASHI S, ARAI H, MATSUI T, HIGUCHI S, SASAKI H. Herpes simplex virus and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 1997, **349** : 1102

ITZHAKI RF, LIN WR, SHANG D, WILCOCK GK, FARAGHER B, JAMIESON GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 1997, **349** : 241-244

ITZHAKI RF, WOZNIAK MA. Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E, and cholesterol: a dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders. *Prog Lipid Res* 2006, **45** : 73-90

JAMIESON GA, MAITLAND NJ, WILCOCK GK, YATES CM, ITZHAKI RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is present in specific regions of brain from aged people with and without senile dementia of the Alzheimer type. *J Pathol* 1992, **167** : 365-368

JOHNSON DK, WILKINS CH, MORRIS JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006, **63** : 1312-1317

JORM AF, JOLLEY D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998, **51** : 728-733

JORM AF, KORTEN AE, HENDERSON AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987, **76** : 465-479

JUAN D, ZHOU DH, LI J, WANG JY, GAO C, CHEN M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol* 2004, **11** : 277-282

KADO DM, KARLAMANGLA AS, HUANG MH, TROEN A, ROWE JW, SELHUB J, SEEMAN TE. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005, **118** : 161-167

KADOTANI H, KADOTANI T, YOUNG T, PEPPARD PE, FINN L, et coll. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep disordered breathing in adults. *JAMA* 2001, **285** : 2888-2890

KAHANA E, GALPER Y, ZILBER N, KORCZYN AD. Epidemiology of dementia in Ashkelon: the influence of education. *J Neurol* 2003, **250** : 424-428

KALMIJN S, FESKENS EJ, LAUNER LJ, KROMHOUT D. Polyunsaturated fatty acids, anti-oxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 33-41

KALMIJN S, LAUNER LJ, LINDEMANS J, BOTS ML, HOFMAN A, BRETELER MM. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999, **150** : 283-289

KALMIJN S, VAN BOXTEL MP, OCKE M, VERSCHUREN WM, KROMHOUT D, LAUNER LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004, **62** : 275-280

KARP A, KAREHOLT I, QIU C, BELLANDER T, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 175-183

KESSING LV, NILSSON FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 2003, **73** : 261-269

KILANDER L, ANDREN B, NYMAN H, LIND L, BOBERG M, LITHELL H. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998, **29** : 1816-1820

KIVIPELTO M, HELKALA EL, LAAKSO MP, HANNINEN T, HALLIKAINEN M, et coll. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Bmj* 2001, **322** : 1447-1451

KIVIPELTO M, NGANDU T, FRATIGLIONI L, VIITANEN M, KAREHOLT I, et coll. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005, **62** : 1556-1560

KIVIPELTO M, NGANDU T, LAATIKAINEN T, WINBLAD B, SOININEN H, TUOMILEHTO J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 735-741

KIYOHARA Y, YOSHITAKE T, KATO I, OHMURA T, KAWANO H, et coll. Changing patterns in the prevalence of dementia in a Japanese community: the Hisayama study. *Gerontology* 1994, **40** (Suppl 2) : 29-35

KLEGERIS A, MCGEER PL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other anti-inflammatory agents in the treatment of neurodegenerative disease. *Curr Alzheimer Res* 2005, **2** : 355-365

KNOPMAN D, BOLAND LL, MOSLEY T, HOWARD G, LIAO D, et coll. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001, **56** : 42-48

KOKMEN E, BEARD CM, CHANDRA V, OFFORD KP, SCHOENBERG BS, BALLARD DJ. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology* 1990, **41** : 1393-1397

KRIS-ETHERTON PM. A new role for diet in reducing the incidence of cardiovascular disease: evidence from recent studies. *Curr Atheroscler Rep* 1999, **1** : 185-187

KRIS-ETHERTON PM, HARRIS WS, APPEL LJ, FOR THE NUTRITION COMMITTEE. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, **106** : 2747-2757

KRUMAN II, KUMARAVEL TS, LOHANI A, PEDERSEN WA, CUTLER RG, et coll. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002, **22** : 1752-1762

KRYSCIO RJ, SCHMITT FA, SALAZAR JC, MENDIONDO MS, MARKESBERY WR. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006, **66** : 828-832

KUKULL WA, LARSON EB, BOWEN JD, MCCORMICK WC, TERI L, et coll. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 1059-1071 ; discussion 1072-1079

LARSON EB, SHADLEN MF, WANG L, MCCORMICK WC, BOWEN JD, TERI L, KUKULL WA. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2004, **140** : 501-509

LARSON EB, WANG LI, BOWEN J, MCCORMICK WC, TERI L, CRANE P, KUKULL W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006, **144** : 73-81

LAUNER LJ, FESKENS EJ, KALMIJN S, KROMHOUT D. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996, **143** : 219-227

LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY ME, LETENNEUR L, OTT A, et coll. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* 1999, **52** : 78-84

LE CARRET N, RAINVILLE C, LECHEVALLIER N, LAFONT S, LETENNEUR L, FABRIGOULE C. Influence of education on the benton visual retention test performance as mediated by a strategic search component. *Brain Cogn* 2003, **53** : 408-411

LEBARS PL, KATZ MM, BERMAN N, ITIL TM, FREEDMAN AM, SCHATZBERG AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *Jama* 1997, **278** : 1327-1332

LEBLANC A. Estrogen and Alzheimer's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2002, **3** : 768-773

LEBLANC ES, JANOWSKY J, CHAN BK, NELSON HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2001, **285** : 1489-1499

LEE PN. Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994, **13** : 131-144

LEMESHOW S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, LAFONT S, ORGOGOZO JM, COMMENGES D. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am J Epidemiol* 1998, **148** : 298-306

LETENNEUR L, GILLERON V, COMMENGES D, HELMER C, ORGOGOZO JM, DARTIGUES JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, **66** : 177-183

LETENNEUR L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY ME, OTT A, et coll. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol* 2000, **151** : 1064-1071

LETENNEUR L, LARRIEU S, BARBERGER-GATEAU P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother* 2004, **58** : 95-99

LETZ R, GERR F, CRAGLE D, GREEN RC, WATKINS J, FIDLER AT. Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury. *Neurotoxicology* 2000, **21** : 459-474

LI G, SHEN YC, LI YT, CHEN CH, ZHAU YW, SILVERMAN JM. A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 1992, **42** : 1481-1488

LI G, HIGDON R, KUKULL WA, PESKIND E, VAN VALEN MOORE K, et coll. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004, **63** : 1624-1628

LI YS, MEYER JS, THORNBY J. Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16** : 718-727

LIN WR, WOZNIAC MA, COOPER RJ, WILCOCK GK, ITZHAKI RF. Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease. *J Pathol* 2002, **197** : 395-402

LINDSAY J, LAURIN D, VERREAULT R, HEBERT R, HELLIWELL B, et coll. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 445-453

LITHELL H, HANSSON L, SKOOG I, ELMFELDT D, HOFMAN A, et coll. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003, **21** : 875-886

LIU HC, LIN KN, TENG EL, WANG SJ, FUH JL, et coll. Prevalence and subtypes of dementia in Taiwan: a community survey of 5297 individuals. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 144-149

LOGROSCINO G, KANG JH, GRODSTEIN F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ* 2004, **328** : 548. Epub 2004 Feb 23

LUCHSINGER JA, MAYEUX R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004a, **6** : 261-266

LUCHSINGER JA, MAYEUX R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004b, **3** : 579-587

LUCHSINGER JA, TANG MX, STERN Y, SHEA S, MAYEUX R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001, **154** : 635-641

LUCHSINGER JA, TANG MX, SHEA S, MAYEUX R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2002, **59** : 1258-1263

LUCHSINGER JA, TANG MX, SHEA S, MAYEUX R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 1187-1192

LUCHSINGER JA, PATEL B, TANG MX, SCHUPF N, MAYEUX R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol* 2007a, **64** : 392-398

LUCHSINGER JA, TANG MX, MILLER J, GREEN R, MAYEUX R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007b, **64** : 86-92

LUND JP, MOJON P, PHO M, FEINE JS. Alzheimer's disease and edentulism. *Age Ageing* 2003, **32** : 228-229

LYTLE ME, VANDER BILT J, PANDAV RS, DODGE HH, GANGULI M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** : 57-64

MANUBENS JM, MARTINEZ-LAGE JM, LACRUZ F, MURUZABAL J, LARUMBE R, et coll. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1995, **14** : 155-164

MARTIN BK, MEINERT CL, BREITNER JC, ADAPT RESEARCH GROUP. Double placebo design in a prevention trial for Alzheimer's disease. *Control Clin Trials* 2002, **23** : 93-99

MAYEUX R, OTTMAN R, MAESTRE G, NGAI C, TANG MX, et coll. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995, **45** : 555-557

MCCADDON A, HUDSON P, DAVIES G, HUGHES A, WILLIAMS JH, WILKINSON C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, **12** : 309-313

MCGEER PL, MCGEER EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2001, **22** : 799-809

- MCGEER PL, SCHULZER M, MCGEER EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996, **47** : 425-432
- MEHTA KM, OTT A, KALMIJN S, SLOOTER AJ, VAN DUIJN CM, et coll. Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999, **53** : 1959-1962
- MERCHANT C, TANG MX, ALBERT S, MANLY J, STERN Y, MAYEUX R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1408-1412
- MILWARD EA, GRAYSON DA, CREASEY H, JANU MR, BROOKS WS, BROE GA. Evidence for association of anaemia with vascular dementia. *Neuroreport* 1999, **10** : 2377-2381
- MITNITSKI A, SKOOG I, SONG X, WAERN M, OSTLING S, et coll. A vascular risk factor index in relation to mortality and incident dementia. *Eur J Neurol* 2006, **13** : 514-521
- MODREGO PJ, FERRANDEZ J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004, **61** : 1290-1293
- MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, BENNETT DA, et coll. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *Jama* 2002, **287** : 3230-3237
- MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, BENNETT DA, et coll. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003, **60** : 940-946
- MORRIS MC, EVANS DA, TANGNEY CC, BIENIAS JL, WILSON RS. Fish Consumption and Cognitive Decline With Age in a Large Community Study. *Arch Neurol* 2005, **62** : 1849-1853 Epub 2005 Oct 10
- MORTIMER JA, GRAVES AB. Education and other socioeconomic determinants of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993, **43** : S39-S44
- MORTIMER JA, FRENCH LR, HUTTON JT, SCHUMAN LM. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 1985, **35** : 264-267
- MORTIMER JA, VAN DUIJN CM, CHANDRA V, FRATIGLIONI L, GRAVES AB, et coll. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991, **20** (Suppl 2) : S28-S35
- MUSKIET FA, FOKKEMA MR, SCHAAFSMA A, BOERSMA ER, CRAWFORD MA. Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr* 2004, **134** : 183-186
- MUTTER J, NAUMANN J, SADAGHIANI C, SCHNEIDER R, WALACH H. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuro Endocrinol Lett* 2004, **25** : 331-339
- NEMETZ PN, LEIBSON C, NAESENS JM, BEARD M, KOKMEN E, et coll. Traumatic brain injury and time to onset of Alzheimer's disease: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 32-40

NILSON LN, SALLSTEN G, HAGBERG S, BACKMAN L, BARREGARD L. Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up of formerly exposed floor layers and their controls. *Occup Environ Medicine* 2002, **59** : 49-57

NOCHLIN D, SHAW CM, CAMPBELL LA, KUO CC. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in brain tissues of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **53** : 1888

NORDBERG M, WINBLAD B, FRATIGLIONI L, BASUN H. Lead concentrations in elderly urban people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based study. *Am J Ind Med* 2000, **38** : 290-294

NOURHASHEMI F, DESCHAMPS V, LARRIEU S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, BARBERGER-GATEAU P. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology* 2003, **60** : 117-119

O'CONNOR DW, POLLITT PA, TREASURE FP. The influence of education and social class on the diagnosis of dementia in a community population. *Psychol Med* 1991, **21** : 219-224

O'MEARA ES, KUKULL WA, SHEPPARD L, BOWEN JD, MCCORMICK WC, et coll. Head injury and risk of Alzheimer's disease by apolipoprotein E genotype. *Am J Epidemiol* 1997, **146** : 373-384

ONOFRIJ M, THOMAS A, LUCIANO AL, IACONO D, DI ROLLO A, et coll. Donepezil versus vitamin E in Alzheimer's disease: Part 2: mild versus moderate-severe Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002, **25** : 207-215

OTT A, BRETELER MM, VAN HARSKAMP F, CLAUS JJ, VAN DER CAMMEN TJ, et coll. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995, **310** : 970-973

OTT A, BRETELER MM, DE BRUYNE MC, VAN HARSKAMP F, GROBBEE DE, HOFMAN A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997, **28** : 316-321

OTT A, SLOOTER AJ, HOFMAN A, VAN HARSKAMP F, WITTEMAN JC, et coll. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998, **351** : 1840-1843

OTT A, STOLK RP, VAN HARSKAMP F, POLS HA, HOFMAN A, BRETELER MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999, **53** : 1937-1942

OTT A, ANDERSEN K, DEWEY ME, LETENNEUR L, BRAYNE C, et coll. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology* 2004, **62** : 920-924

OWNBY RL, CROCCO E, ACEVEDO A, JOHN V, LOEWENSTEIN D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006, **63** : 530-538

PALSSON S, AEVARSSON O, SKOOG I. Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. Population study of 85-year-olds. *Br J Psychiatry* 1999, **174** : 249-253

PEILA R, RODRIGUEZ BL, LAUNER LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002, **51** : 1256-1262

PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005, **352** : 2379-2388

PETROVITCH H, WHITE L, MASAKI KH, ROSS GW, ABBOTT RD, et coll. Influence of myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, and stroke on cognitive impairment in late life. *Am J Cardiol* 1998, **81** : 1017-1021

PETROVITCH H, WHITE LR, IZMIRILIAN G, ROSS GW, HAVLIK RJ, et coll. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol Aging* 2000, **21** : 57-62

PFEFFER RI, AFIFI AA, CHANCE JM. Prevalence of Alzheimer's disease in a retirement community. *Am J Epidemiol* 1987, **125** : 420-436

PLASSMAN BL, HAVLIK RJ, STEFFENS DC, HELMS MJ, NEWMAN TN, et coll. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000, **55** : 1158-1166

PODEWILS LJ, GUALLAR E, KULLER LH, FRIED LP, LOPEZ OL, et coll. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 639-651

POLIDORI MC, MARVARDI M, CHERUBINI A, SENIN U, MECOCCI P. Heart disease and vascular risk factors in the cognitively impaired elderly: implications for Alzheimer's dementia. *Aging (Milano)* 2001, **13** : 231-239

POLIDORI MC, MARIANI E, MECOCCI P, NELLES G. Congestive heart failure and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006, **28** : 588-594

PRENCIPE M, CASINI AR, FERRETTI C, LATTANZIO MT, FIORELLI M, CULASSO F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, **60** : 628-633

PRINCE M, CULLEN M, MANN A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology* 1994, **44** : 97-104

QIU C, KARP A, VON STRAUSS E, WINBLAD B, FRATIGLIONI L, BELLANDER T. Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen project. *Am J Ind Med* 2003a, **43** : 204-211

QIU C, WINBLAD B, VIITANEN M, FRATIGLIONI L. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke* 2003b, **34** : 594-599

QIU C, VON STRAUSS E, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke* 2004, **35** : 1810-1815 Epub

QIU C, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005, **4** : 487-499

QIU C, WINBLAD B, MARENGONI A, KLARIN I, FASTBOM J, FRATIGLIONI L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006, **166** : 1003-1008

RAVAGLIA G, FORTI P, MAIOLI F, SACCHETTI L, MARIANI E, et coll. Education, occupation, and prevalence of dementia: findings from the Conselice study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, **14** : 90-100

RAVAGLIA G, FORTI P, MAIOLI F, MARTELLI M, SERVADEI L, et coll. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005, **82** : 636-643

REA TD, BREITNER JC, PSATY BM, FITZPATRICK AL, LOPEZ OL, et coll. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005, **62** : 1047-1051

REINES SA, BLOCK GA, MORRIS JC, LIU G, NESSLY ML, et coll. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004, **62** : 66-71

RESNICK SM, MAKI PM, RAPP SR, ESPELAND MA, BRUNNER R, et coll. Effects of Combination Estrogen Plus Progesterone Hormone Treatment on Cognition and Affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, doi:10.1210/jc.2005-2097

RICHARDS M, SHIPLEY B, FUHRER R, WADSWORTH ME. Cognitive ability in childhood and cognitive decline in mid-life: longitudinal birth cohort study. *Bmj* 2004, **328** : 552

RIGGS JE. Smoking and Alzheimer's disease: protective effect or differential survival bias? *Lancet* 1993, **342** : 793-794

RING RH, LYONS JM. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the late-onset Alzheimer's brain. *J Clin Microbiol* 2000, **38** : 2591-2594

ROCCA WA, VAN DUJN CM, CLAYTON D, CHANDRA V, FRATIGLIONI L, et coll. Maternal age and Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991, **20** (Suppl 2) : S21-S27

ROGERS MA, SIMON DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999, **28** : 205-209

ROGERS J, KIRBY LC, HEMPELMAN SR, BERRY DL, MCGEER PL, et coll. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993, **43** : 1609-1611

RONDEAU V. A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev Environ Health* 2002, **17** : 107-121

RONDEAU V, COMMENGES D, JACQMIN-GADDA H, DARTIGUES JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 59-66

SABATINI T, FRISONI GB, BARBISONI P, BELLELLI G, ROZZINI R, TRABUCCHI M. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 387-390

SACZYNSKI JS, PFEIFER LA, MASAKI K, KORF ES, LAURIN D, et coll. The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2006, **163** : 433-440. Epub 2006 Jan 12

SALIB E, HILLIER V. A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 244-249

SAMBAMURTI K, GRANHOLM AC, KINDY MS, BHAT NR, GREIG NH, et coll. Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. *Curr Drug Targets* 2004, **5** : 517-528

SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG, KLAUBER MR, SCHAFER K, et coll. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1216-1222

SASAKI N, FUKATSU R, TSUZUKI K, HAYASHI Y, YOSHIDA T, et coll. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 1998, **153** : 1149-1155

SATZ P, MORGENSTERN H, MILLER EN, SELNES OA, MCARTHUR JC, et coll. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, **6** : 503-511

SAVASKAN E, OLIVIERI G, MEIER F, SEIFRITZ E, WIRZ-JUSTICE A, MULLER-SPAHN F. Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology* 2003, **49** : 380-383

SAVITZ DA, LOOMIS DP, TSE CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 71-74

SCARMEAS N, STERN Y, TANG MX, MAYEUX R, LUCHSINGER JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006, **59** : 912-921

SCHALL RR, PETRUCCI RJ, BROZENA SC, CAVAROCCHI NC, JESSUP M. Cognitive function in patients with symptomatic dilated cardiomyopathy before and after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989, **14** : 1666-1672

SCHARF S, MANDER A, UGONI A, VAJDA F, CHRISTOPHIDIS N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **53** : 197-201

SCHOFIELD PW, TANG M, MARDER K, BELL K, DOONEIEF G, et coll. Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, **62** : 119-124

SELKOE DJ. The genetics and molecular pathology of Alzheimer's disease: roles of amyloid and the presenilins. *Neurol Clin* 2000, **18** : 903-922

SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, JACQUES PF, ROSENBERG IH, et coll. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002, **346** : 476-483

SHEPHERD J, BLAUW GJ, MURPHY MB, BOLLEN EL, BUCKLEY BM, et coll. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, **360** : 1623-1630

SHIPLEY SJ, PARKIN ET, ITZHAKI RF, DOBSON CB. Herpes simplex virus interferes with amyloid precursor protein processing. *BMC Microbiol* 2005, **5** : 48

SHOBAB LA, HSIUNG GY, FELDMAN HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005, **4** : 841-852

SHUMAKER SA, LEGAULT C, RAPP SR, THAL L, WALLACE RB, et coll. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* 2003, **289** : 2651-2662

SHUMAKER SA, LEGAULT C, KULLER L, RAPP SR, THAL L, et coll. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama* 2004, **291** : 2947-2958

SKOOG I, NILSSON L, PALMERTZ B, ANDREASSON LA, SVANBORG A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993, **328** : 153-8

SMITH MA, TABATON M, PERRY G. Early contribution of oxidative glycation in Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 1996a, **217** : 210-211

SMITH MA, SAYRE LM, PERRY G. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: glycation as a biochemical link. *Diabetologia* 1996b, **39** : 247

SOBEL E, DAVANIPOUR Z, SULKAVA R, ERKINJUNTTI T, WIKSTROM J, et coll. Occupations with exposure to magnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1995, **142** : 515-524

SPARKS DL, SABBAGH MN, CONNOR DJ, LOPEZ J, LAUNER LJ, et coll. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005, **62** : 753-757

STEFFENS DC, WELSH-BOHMER KA, BURKE JR, PLASSMAN BL, BEYER JL, et coll. Methodology and preliminary results from the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, **17** : 202-211

STERN Y, ALEXANDER GE, PROHOVNIK I, MAYEUX R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992, **32** : 371-375

STERN Y, GURLAND B, TATEMACHI TK, TANG MX, WILDER D, MAYEUX R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Jama* 1994, **271** : 1004-1010

STERN Y, ALBERT S, TANG MX, TSAI WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation - Cognitive reserve? *Neurology* 1999, **53** : 1942-1947

STEWART WF, KAWAS C, CORRADA M, METTER EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997, **48** : 626-632

STEWART R, MASAKI K, XUE QL, PEILA R, PETROVITCH H, et coll. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia : the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2005, **62** : 55-60

STUSS DT, PETERKIN I, GUZMAN DA, GUZMAN C, TROYER AK. Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997, **19** : 515-524

SULKAVA R, WIKSTROM J, AROMAA A, RAITASALO R, LEHTINEN V, et coll. Prevalence of severe dementia in Finland. *Neurology* 1985, **35** : 1025-1029

TERI L, GIBBONS LE, MCCURRY SM, LOGSDON RG, BUCHNER DM, et coll. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2003, **290** : 2015-2022

THAL LJ, FERRIS SH, KIRBY L, BLOCK GA, LINES CR, et coll. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2005, **30** : 1204-1215

TSOLAKI M, FOUNTOULAKIS K, CHANTZI E, KAZIS A. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. *Int Psychogeriatr* 1997, **9** : 327-341

TUCKER KL, QIAO N, SCOTT T, ROSENBERG I, SPIRO A 3RD. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005, **82** : 627-635

TZOURIO C, DUFOUIL C, DUCIMETIERE P, ALPEROVITCH A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging Neurology* 1999, **53** : 1948-1952

TZOURIO C, ANDERSON C, CHAPMAN N, WOODWARD M, NEAL B, et coll. 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** : 1069-1075

VAN DONGEN M, VAN ROSSUM E, KESSELS A, SELHORST H, KNIPSCHILD P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2003, **56** : 367-376

VAN DUIJN CM, TANJA TA, HAAXMA R, SCHULTE W, SAAN RJ, et coll. Head trauma and the risk of Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 775-782

VAN DUIJN CM, CLAYTON DG, CHANDRA V, FRATIGLIONI L, GRAVES AB, et coll. Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Genet Epidemiol* 1994, **11** : 539-551

VAN GELDER BM, TIJHUIS MA, KALMIJN S, GIAMPAOLI S, et coll. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology* 2004, **63** : 2316-2321

VANHANEN M, KOIVISTO K, MOILANEN L, HELKALA EL, HANNINEN T, et coll. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006, **67** : 843-847

VELLAS B, ANDRIEU S, OUSSET PJ, OUZID M, MATHIEX-FORTUNET H, GUIDAGE STUDY GROUP. The guidage study: methodological issues. a 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of egb 761 for prevention of alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology* 2006, **67** (Suppl 3) : S6-11

VERGHESE J, LIPTON RB, HALL CB, KUSLANSKY G, KATZ MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003, **61** : 1667-1672

VERGHESE J, LEVALLEY A, DERBY C, KUSLANSKY G, KATZ M, et coll. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology* 2006, **66** : 821-827. Epub 2006 Feb 8

WANG HX, WAHLIN A, BASUN H, FASTBOM J, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, **56** : 1188-1194

WANG L, LARSON EB, BOWEN JD, VAN BELLE G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006, **166** : 1115-1120

WEUVE J, KANG JH, MANSON JE, BRETELER MM, WARE JH, GRODSTEIN F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *Jama* 2004, **292** : 1454-1461

WHALLEY LJ, DICK FD, MCNEILL G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 87-96

WHITMER RA, GUNDERSON EP, BARRETT-CONNOR E, QUESENBERRY CP JR, YAFFE K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005, **330** : 1360

WILLIAMS DB, ANNEGERS JF, KOKMEN E, O'BRIEN PC, KURLAND LT. Brain injury and neurologic sequelae: a cohort study of dementia, parkinsonism, and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991, **41** : 1554-1557

WILSON RS, BARNES LL, MENDES DE LEON CF, AGGARWAL NT, SCHNEIDER JS, et coll. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002, **59** : 364-370

WILSON RS, KRUEGER KR, KAMENETSKY JM, TANG Y, GILLEY DW, et coll. Hallucinations and mortality in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, **13** : 984-990

WOO JI, LEE JH, YOO KY, KIM CY, KIM YI, SHIN YS. Prevalence estimation of dementia in a rural area of Korea. *J Am Geriatr Soc* 1998, **46** : 983-987

WOZNAK MA, SHIPLEY SJ, COMBRINCK M, WILCOCK GK, ITZHAKI RF. Productive herpes simplex virus in brain of elderly normal subjects and Alzheimer's disease patients. *J Med Virol* 2005, **75** : 300-306

XU WL, QIU CX, WAHLIN A, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 2004, **63** : 1181-1186

YAFFE K, BARNES D, NEVITT M, LUI LY, COVINSKY K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001, **161** : 1703-1708

YAFFE K, CLEMONS TE, MCBEE WL, LINDBLAD AS. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004, **63** : 1705-1707

YAMADA M, SASAKI H, MIMORI Y, KASAGI F, SUDOH S, et coll. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 189-195

YEHUDA S, RABINOVITZ S, MOSTOFKY DI. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *Journal of Neuroscience Research* 1999, **56** : 565-570

YOSHITAKE T, KIYOHARA Y, KATO I, OHMURA T, IWAMOTO H, et coll. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995, **45** : 1161-1168

ZANDI PP, ANTHONY JC, HAYDEN KM, MEHTA K, MAYER L, BREITNER JC. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology* 2002, **59** : 880-886

ZANDI PP, SPARKS DL, KHACHATURIAN AS, TSCHANZ J, NORTON M, et coll. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005, **62** : 217-224

ZHOU DF, WU CS, QI H, FAN JH, SUN XD, et coll. Prevalence of dementia in rural China: impact of age, gender and education. *Acta Neurol Scand* 2006, **114** : 273-280

ZUBENKO GS, ZUBENKO WN, MCPHERSON S, SPOOR E, MARIN DB, et coll. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 857-866

ZUCCALA G, CATTEL C, MANES-GRAVINA E, DI NIRO MG, COCCHI A, BERNABEI R. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, **63** : 509-512

17

Accès au diagnostic et parcours de soins

Si les procédures diagnostiques de la maladie d'Alzheimer sont maintenant assez bien établies, leur application en population pose problème. La maladie n'est pas considérée comme une priorité en médecine générale ; elle est beaucoup plus subie que combattue et contrôlée, quand elle n'est pas tout simplement ignorée.

Applications des procédures diagnostiques

L'utilisation des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer a fait l'objet de recommandations pratiques par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (Anaes, 2000). L'Anaes recommande en particulier un avis spécialisé avec un bilan neuropsychologique et une imagerie cérébrale. L'application de ces recommandations a été évaluée en France dans les cas où un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IACHÉ), premier médicament ayant obtenu en France l'autorisation de mise sur le marché pour l'indication maladie d'Alzheimer, a été prescrit (Dartigues et coll., 2005). L'enquête a été réalisée dans 9 régions de France par les médecins conseils de l'assurance maladie entre décembre 2000 et février 2001 auprès de 3 510 patients. Elle montre que les procédures diagnostiques de maladie d'Alzheimer et les conditions de prescriptions initiales des IACHÉ sont dans l'ensemble conformes aux recommandations officielles avec un recours au spécialiste dans plus de 94,7 % des cas, un score au MMSE (test psychométrique universellement reconnu pour aider au diagnostic et mesurer la sévérité de la démence) dans 85,5 % des cas, et une imagerie cérébrale réalisée dans 84,9 % des cas. Quand le malade a recours au système de soins et que le médecin considère qu'un bilan diagnostique est justifié, les procédures recommandées sont donc relativement bien appliquées.

Mais ce n'est pas toujours le cas : soit les malades n'ont pas recours au système de soins, soit le médecin ne programme pas le bilan diagnostique. Ainsi, dans l'étude des 3 Cités (Alperovitch et coll., 2002), sur les 201 sujets

classés « déments prévalents » par un panel d'experts spécialistes, seuls 61,4 % seulement avaient consulté un médecin pour des troubles cognitifs et 32,9 % avaient vu un spécialiste (données non publiées). Un diagnostic précis a été annoncé au malade ou à sa famille dans 29,6 % des cas. Ces proportions sont très variables en fonction de l'âge des sujets (tableau 17.I). La plainte au médecin diminue nettement avec l'âge et le recours au spécialiste s'effondre après 80 ans passant de 55 % à 19,7 %.

Tableau 17.I : Proportions de consultations d'un médecin généraliste pour troubles cognitifs et de recours au spécialiste chez les sujets présentant une démence prévalente dans l'étude des 3 Cités (N=201)

Âge (ans)	Consultation d'un généraliste (%)	Recours au spécialiste (%)
65-74	65,8	55,0
75-79	64,7	42,3
80 et plus	55,1	19,7

Ces résultats montrent que 4 malades sur 5 après 80 ans n'ont pas eu accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement, soit parce qu'ils n'ont pas eu recours au système de soins (dans 45 % des cas, pas de plainte au médecin généraliste), soit parce qu'ils se sont plaints au médecin de troubles cognitifs, mais le médecin n'a pas initié de bilan diagnostique. Ces résultats ne sont pas spécifiques à la France. Ainsi dans une étude réalisée en Finlande, Lopponen et coll. (2003) ont montré que 48,2 % seulement des sujets déments détectés dans le cadre de l'étude avaient été diagnostiqués par un médecin auparavant. La proportion de sujets déments connus était liée à la sévérité de la démence (évaluée à partir du score au MMSE), de 73 % pour les démences sévères (MMSE<10) à 33 % pour les démences légères (MMSE>20). Ceci signifie qu'au début de la démence, un malade sur trois seulement était diagnostiqué, et que même en fin de maladie, près d'un malade sur quatre était ignoré. À l'inverse, quand le diagnostic de démence avait été porté par les médecins traitants avant l'enquête, il a été confirmé dans la plupart des cas (91,5 %). Bien d'autres études ont montré une proportion élevée de cas non diagnostiqués dans la population en Suède (Olafsdottir et coll., 2000), en Angleterre (O'Connor et coll., 1988), au Canada (Bush et coll., 1997) ou encore aux États-Unis (Callahan et coll., 1995).

Ces données sont corroborées par la « *Facing Dementia Survey* » (Bond et coll., 2005), enquête européenne d'opinion réalisée par interviews dirigés dans 6 pays (France, Grande-Bretagne, Allemagne, Italie, Espagne et Pologne) auprès de 618 aidants familiaux (l'aidant est la personne non professionnelle qui aide le malade dans ses activités de la vie quotidienne, le plus souvent son époux ou un de ses enfants), de 96 malades, de 605 médecins généralistes, de

1 200 personnes de la population générale et de 60 décideurs politiques. Cette enquête a été menée par Alzheimer International (qui réunit les associations des familles touchées par la maladie d'Alzheimer dont France Alzheimer) et les laboratoires Pfizer. Elle montre que selon les médecins, seuls 4 malades sur 10 consultent pour la première fois à un stade de démence légère, 54 % à un stade modéré et 7 % ne consultent qu'à un stade sévère (Wilkinson, 2005). La France a les mêmes résultats que la moyenne européenne. Selon les aidants, le délai entre les premiers signes inquiétants et la première consultation médicale pour trouble cognitif a été en moyenne de 10 mois, et le délai entre cette consultation et le diagnostic également de 10 mois soit au total 20 mois quand le diagnostic est fait. En France, le délai est un peu plus long que la moyenne européenne : il est au total de 24 mois, soit le délai le plus long après la Grande-Bretagne (32 mois). On notera que le délai le plus court est en Allemagne (avec 10 mois seulement) où la part de la dépendance prise en charge par le financement public est la plus importante, et en Italie (avec 14 mois) où le nombre de médecins est le plus élevé.

Au total, la maladie d'Alzheimer et les autres démences sont souvent ignorées dans la population générale, surtout après 80 ans. Ce sous-diagnostic concerne environ un malade sur deux. Il est particulièrement fréquent au stade précoce de la démence, où un malade sur trois seulement est détecté. Il est lié à la fois à un défaut de recours aux soins par les malades et leurs familles, et à un défaut de mise en place de procédures diagnostiques par le médecin en cas de plainte cognitive. Cependant, quand les procédures diagnostiques sont initiées, elles le sont de manière satisfaisante avec peu d'erreurs diagnostiques par excès.

Annnonce du diagnostic

Nous avons vu que moins de 30 % des déments prévalents ou de leurs proches dans l'étude des 3 Cités connaissaient leur diagnostic. L'annonce du diagnostic qui est théoriquement une obligation légale, est loin d'être la règle dans cette pathologie. Ces résultats confirment les tendances retrouvées dans la littérature : moins d'un psychiatre sur deux annonce le diagnostic en Écosse (Clafferty et coll., 1998) ou en Angleterre (Johnson et coll., 2000). On comprend cette difficulté à annoncer le diagnostic compte tenu du caractère redoutable de la maladie. Le nom de « démence » majore certainement la stigmatisation des patients et doit être rejeté. Un colloque a été organisé à Lille en 2004 dans le cadre du plan Alzheimer 2004-2008 sur les aspects éthiques de l'annonce du diagnostic⁴³. Nous pou-

43. <http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/alzheimerpresse/colloque1.pdf>

vons en tirer les conclusions suivantes : l'annonce du diagnostic est nécessaire non seulement parce que c'est le droit des patients, mais parce que c'est de ce diagnostic que vont dépendre le traitement et le plan de soins, une meilleure attitude de l'entourage, l'anticipation des périodes de crises, le choix des décisions auquel le patient peut participer. De plus, l'indication des traitements est inscrite sur la notice des boîtes de médicaments. Les patients sont le plus souvent capables de comprendre les explications, au moins en début de maladie, et les erreurs diagnostiques par excès sont rares. Cependant, le risque de réaction catastrophique ne doit pas être sous-estimé même si le suicide est exceptionnel. Pour cette raison, un accompagnement psychologique après l'annonce du diagnostic pour le malade et l'aidant est souhaitable ; il est malheureusement le plus souvent impossible en raison du manque de moyens et de temps. Cet accompagnement permettrait de limiter le sentiment d'isolement des patients. La *Facing Dementia Survey* a révélé que l'isolement était, selon les malades capables de répondre, la principale conséquence de leur maladie. En l'absence de cet accompagnement, une meilleure formation des médecins à l'annonce du diagnostic serait alors souhaitable.

Causes du sous-diagnostic des démences

Les causes du sous-diagnostic des démences dans la population sont multiples. Elles sont superposables en grande partie aux causes des dysfonctionnements dans la prise en charge des malades. Elles peuvent être regroupées en quatre ensembles.

Causes liées aux difficultés propres de la reconnaissance de la maladie en raison de ses caractéristiques sémiologiques

La principale difficulté est due au fait d'une confusion entre démence débutante et vieillissement, la fréquence du déclin pathologique ayant pu faire penser qu'il n'était qu'une variante du vieillissement normal. Or, le vieillissement n'est responsable que d'un ralentissement du traitement de l'information qui se manifeste à des degrés divers par des difficultés d'attention partagée, d'accès aux noms propres, par un ralentissement de l'apprentissage (sans oublis plus sévères ni plus fréquents) sans retentissement sur les activités quotidiennes du fait du caractère très lent, continu, permettant une adaptation progressive à ces modifications physiologiques. Dans la *Facing Dementia Survey*, 86 % des aidants, 93 % des médecins et 81 % des sujets de la population générale considèrent que c'est la cause principale de retard au diagnostic (Rimmer et coll., 2005a). Il n'existe malheureusement

pas de test diagnostique simple permettant de différencier précocement le normal du pathologique et seul un bilan clinique et neuropsychologique permet de trancher. Habituellement, les malades, les familles et les médecins préfèrent temporiser en cas d'incertitude et observer une dégradation avant d'intervenir.

Une autre difficulté provient du fait que la maladie survient de façon prédominante chez des sujets âgés, ayant plusieurs maladies (polypathologiques), avec souvent des troubles sensoriels (auditifs ou visuels) qui altèrent par eux-mêmes les performances cognitives et compliquent donc l'anamnèse et l'examen clinique des malades. Dans le même ordre d'idées, le déclin des performances cognitives par rapport à un niveau antérieur est essentiel au diagnostic, mais cette notion est parfois prise en défaut, notamment en cas de très bas niveau d'études des sujets concernés (les performances ont toujours été faibles, ou certaines fonctions comme la lecture ou le calcul n'ont jamais été acquises), ou pour d'autres raisons culturelles, professionnelles ou familiales. Les mêmes difficultés se rencontrent dans l'évaluation du retentissement du déclin cognitif sur la vie sociale, certains sujets n'ayant jamais accompli les activités de la vie quotidienne qui permettent de faire le diagnostic, comme la gestion du budget ou la conduite automobile.

Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer est particulièrement fréquente chez les sujets très âgés, qui sont souvent isolés soit parce qu'ils sont veufs sans enfants, soit parce qu'ils sont éloignés de leurs familles. Dans ce cas, le manque d'informant fiable susceptible de fournir une anamnèse valide est évident. Mais c'est aussi le cas quand le sujet vit en collectivité, en établissement d'hébergement pour personnes âgées, car souvent le personnel soignant connaît mal le passé de la personne.

Enfin le déni des troubles, c'est-à-dire le fait que le malade refuse de les reconnaître est très fréquent en début de maladie. La maladie d'Alzheimer a dans la population générale une image catastrophique de mort cérébrale lente et de dépendance qui conduit les sujets à développer des mécanismes de défenses psychologiques dont le principal est le déni de la maladie et des troubles cognitifs. Ce mécanisme n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer, mais il y est particulièrement fréquent. Le déni se rencontre non seulement chez les sujets eux-mêmes, mais aussi dans leur entourage proche, en raison de l'angoisse de la perte prochaine de la vie de relation avec un être cher.

Toutes ces raisons font que l'interrogatoire des sujets et des aidants au sujet des troubles est souvent peu fiable, notamment en l'absence de recours spontané aux soins. Les deux points clés du diagnostic que sont la mise en évidence d'un déclin des performances cognitives et le retentissement de celui-ci sur les activités de la vie quotidienne ne peuvent être obtenus que par un

interrogatoire fiable. L'importance de l'évaluation de l'incapacité est cruciale pour l'établissement du diagnostic de la maladie, mais également pour l'élaboration des réponses à apporter pour la prise en charge des patients. À ce jour, il existe des outils standardisés d'évaluation des incapacités, mais leur utilisation est loin d'être opérationnelle et répandue. L'évaluation du statut du patient dépend donc de l'expertise du soignant qui, pour ce faire, applique des outils et des seuils différents en fonction de sa qualification, mais aussi du contexte dans lequel est vécu la maladie et des convictions de chacun des acteurs. Ceci conduit à une grande variabilité pour l'accès au diagnostic.

Causes liées à l'image de la maladie dans la population

La maladie a été longtemps ignorée dans la population et chez les décideurs politiques. Ainsi, aucune mention n'est faite sur la maladie d'Alzheimer dans le rapport du Haut comité de la santé publique en 1998 sur la santé des français (HCSP, 1998), alors que plus de 500 000 personnes en étaient déjà atteintes et que les démences représentaient déjà de très loin la cause principale de dépendance et d'entrée en institution du sujet âgé. Les choses ont évolué depuis et la maladie est enfin reconnue comme problème majeur de santé publique puisqu'elle a fait l'objet d'un chapitre spécial dans le dernier rapport de ce même comité. Cependant, l'image de la maladie dans la population reste loin d'être favorable à sa médicalisation. L'attitude des aidants et des malades eux-mêmes demeure très fataliste face à une affection considérée comme irréversible (Rimmer et coll., 2005a). La crédibilité des traitements médicamenteux ou non médicamenteux est également mise en cause. Dans la *Facing Dementia Survey*, 30 % des aidants et 24 % des sujets de la population générale seulement considéraient que ces traitements sont efficaces. Or, « en l'absence de solution mieux vaut ignorer le problème ».

Enfin et surtout, la maladie est considérée par les décideurs politiques comme une maladie touchant des sujets âgés ou très âgés qui ont profité de la vie et qui ne travaillent plus (Rimmer et coll., 2005b). Comme ils ne font plus partie des masses laborieuses susceptibles de faire progresser notre produit intérieur brut, les affections qui les touchent ne sont pas situées au même niveau de priorité que des maladies touchant les adultes plus jeunes. Ceci amène les décideurs à limiter les moyens affectés à ces maladies pour les soins et pour la recherche et, selon Rimmer et coll. (2005b), cet état de fait crée un cercle vicieux qui conduit à la méconnaissance et la mauvaise prise en charge de ces maladies, de ces malades et de leurs familles (figure 17.1).

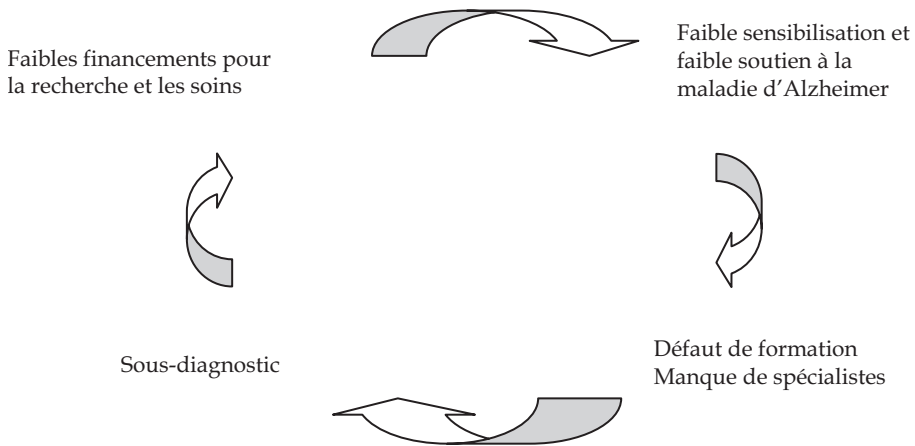


Figure 17.1 : Cercle vicieux qui perpétue le sous-diagnostic et le financement inadéquat des soins et de la recherche dans la maladie d'Alzheimer (d'après Rimmer et coll., 2005a et b)

Causes liées à l'attitude des médecins face à la maladie

Une étude canadienne a analysé les raisons du sous-diagnostic de la démence par les médecins (Bush et coll., 1997). La principale raison est le manque de temps, la deuxième raison est la peur de choquer le patient ou sa famille et la troisième, la peur d'un effet néfaste de l'annonce du diagnostic. Ces trois raisons sont liées : si le médecin avait assez de temps, il pourrait informer clairement les patients et leurs familles et prévenir ainsi toute réaction péjorative. On peut ajouter à ces raisons le manque de crédibilité de l'efficacité des traitements, médicamenteux ou non, puisque 41 % des médecins seulement considèrent qu'il existe un traitement efficace de la maladie (Wilkinson et coll., 2005). Cet argument est surtout déterminant pour les sujets de plus de 80 ans en raison de la polymédication des patients et de la crainte d'accident iatrogène. À l'opposé de cet argument, certains médecins généralistes considèrent comme injuste le fait de ne pas pouvoir prescrire en première intention les médicaments contre la maladie d'Alzheimer, et y voit un obstacle à sa médicalisation.

Par ailleurs, la formation des médecins généralistes a été dans le passé très insuffisante sur la maladie d'Alzheimer en regard de la fréquence actuelle du problème, puisqu'elle se limitait à quelques heures de cours pendant toutes les études médicales. Depuis l'essor de la gériatrie en tant que discipline, la formation des médecins est devenue plus étoffée. Cependant, les aspects psychologiques, sociologiques et de santé publique de la maladie ne sont que rarement abordés. Ceci explique en partie le manque d'intérêt que reconnaissent certains médecins pour la prise en charge de ces malades et le manque de valorisation ressentie quand ils s'occupent de leurs problèmes.

En même temps, et de manière un peu paradoxale, certains médecins ont des difficultés à déléguer certaines tâches lors de la prise en charge initiale des patients ou lors du suivi, même si un réseau est constitué, parce qu'ils n'ont pas vraiment appris à le faire.

Tout ceci conduit les aidants et la population générale à douter de la compétence des médecins pour la prise en charge de la maladie. Dans la *Facing Dementia Survey*, 65 % des aidants et 62 % des sujets de la population doutaient de l'aptitude des médecins généralistes à pouvoir résoudre les problèmes posés par une maladie d'Alzheimer, et ces proportions étaient encore de 42 % et 40 % concernant les spécialistes. Un autre cercle vicieux plus local, qui concerne la relation médecin-malade, peut alors être décrit (figure 17.2).

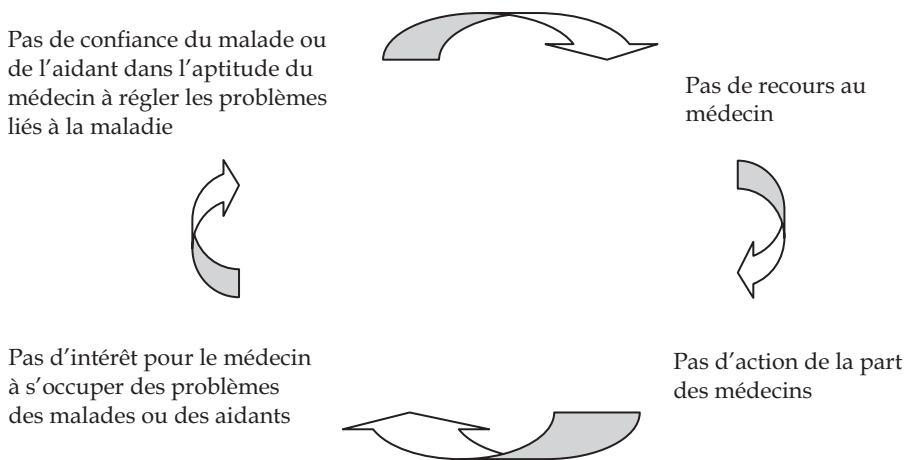


Figure 17.2 : Cercle vicieux qui perpétue les dysfonctionnements dans la relation médecin-malade dans la maladie d'Alzheimer pour le diagnostic comme pour la prise en charge

Causes liées au manque de lien et de coordination entre le champ social, le champ judiciaire et le champ sanitaire

Le manque de lien et de coordination entre le champ social, le champ judiciaire et le champ sanitaire semble une cause prédominante de sous-diagnostic des démences dans notre pays si on en croit la *Facing Dementia Survey* puisque cette cause n'est mentionnée que par les professionnels français (Wilkinson et coll., 2005). En fait, le manque de coordination existe aussi dans d'autres pays, comme la Suède (Olafsdottir et coll., 2001). Si ce manque de coordination est surtout un obstacle pour la prise en charge des malades, il l'est aussi pour le diagnostic. En effet, les structures sociales comme les centres communaux d'actions sociales (CCAS) ou même les centres locaux

d'information et de coordination gérontologique (CLIC), sont souvent alertés par les conséquences de la maladie d'Alzheimer, même précocement, par exemple chez un sujet âgé qui ne paie plus ses factures. Mais ces alertes ne sont le plus souvent pas répercutées au niveau sanitaire par manque de coordination. Le même problème se pose pour les structures judiciaires au niveau des demandes de tutelle ou de curatelle des sujets âgés. Pourtant, 43 % des médecins interrogés dans l'étude suédoise reconnaissent l'intérêt de pouvoir travailler avec un coordinateur non médecin spécialement formé à la démence. En France en particulier, les médecins ont une profonde culture du secret médical, et la transmission d'informations notamment au niveau du diagnostic doit obéir à des règles strictes, ce qui limite autant les possibilités de coopération. À l'intérieur même du champ sanitaire, la coordination entre médecins généralistes et spécialistes est parfois imparfaite, notamment en l'absence de réseau.

Conséquences du sous-diagnostic des démences et intérêt d'une détection précoce systématique

Les conséquences réelles du sous-diagnostic des démences sont mal connues et l'intérêt d'un dépistage systématique, y compris en situation de déni, a fait l'objet de très peu de travaux originaux dans la littérature. Des obstacles méthodologiques importants expliquent ce manque : nécessité d'études prospectives chez des sujets âgés et fragiles pour lesquels l'absence d'intervention est éthiquement contestable, nécessité d'un accord de participation en situation fréquente de déni, lourdeurs et coûts des études... Ceci explique que les recommandations nationales pour une détection précoce de la démence et de la maladie d'Alzheimer en France (Anaes, 2000), aux États-Unis (*American Academy of Neurology*, 2003) ou au Canada (Patterson et coll., 1999) se soient appuyées essentiellement sur un consensus d'opinion d'experts.

Conséquences du sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des autres démences

Si on admet que les traitements médicamenteux et la prise en charge non médicamenteuse des patients, notamment l'information et le soutien à l'aidant, sont efficaces sur l'évolution de la maladie, tout retard ou défaut de diagnostic peut être considéré comme une perte de chance pour les malades. Il en est de même en cas de cause de démence potentiellement curable qui resterait méconnue (déficit en vitamine B12, hypothyroïdie, effet secondaire de la prise de médicaments, iatrogénie).

De plus, l'ignorance du diagnostic expose le patient à des risques liés à ses difficultés dans les activités de la vie quotidienne (erreurs dans la prise de

médicaments, accidents iatrogènes, difficultés dans la conduite automobile, risque d'accidents domestiques par exemple par oublis du gaz, erreurs de gestion financière).

Une autre conséquence importante est probablement le recours plus ou moins anarchique et inadapté au système de soins et en particulier à l'hospitalisation d'urgence. Dans une enquête non encore publiée, réalisée au CHU de Lille, 100 patients de plus de 65 ans admis aux urgences ont été examinés. Parmi ceux-ci, 51 % présentaient un « déclin cognitif significatif » compatible avec le diagnostic de démence (alors que la prévalence est de 5 à 8 %). Parmi ces 51 malades, 4 seulement étaient connus comme déments. On peut penser que ce recours au système de soins en urgence génère des coûts importants qui pourraient être en partie évités avec une meilleure prise en charge des sujets atteints.

L'absence de diagnostic – et donc de prise en charge – laisse les familles livrées à elles-mêmes, dans le doute et la détresse, sans prévention des situations de crises, sans anticipation des problèmes liés à la dépendance. Schulz et Beach (1999) rapportent que le risque de mort chez les sujets aidant un patient dont la maladie est « stressante » est majoré de 63 % par rapport à des sujets non aidants. Or, la maladie d'Alzheimer est certainement une des maladies les plus éprouvantes pour le conjoint ou les enfants en raison de la dégradation intellectuelle lente et progressive d'un être cher, de troubles du comportement particulièrement pénibles et de la dépendance de tous les instants. Et le fardeau ne cesse pas, bien au contraire, avec l'entrée en institution puisqu'il s'y ajoute le sentiment de culpabilité de n'avoir pu préserver la liberté de choix du patient.

Dépistage systématique de la maladie d'Alzheimer au stade précoce : est-il justifié ?

Habituellement, le dépistage se définit comme l'application systématique d'un test à une population pour détecter précocement une anomalie inapparente (Salmi et coll., 1997). C'est cette définition qui est retenue par la plupart des médecins généralistes notamment dans le cas de cancer, d'anomalie métabolique ou de maladies infectieuses. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il existe effectivement une phase de la maladie peu apparente cliniquement, caractérisée par des troubles cognitifs légers, le « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI) qui ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus sur sa définition, et qui est source de multiples controverses. L'identification des patients atteints de la maladie à ce stade est encore du domaine de la recherche et ne justifie pas actuellement un dépistage. En revanche, au stade précoce de la maladie avérée, défini par les critères de démence, un cas sur trois seulement est diagnostiqué. Il y a donc un problème de détection de la maladie à ce stade, alors que les signes cliniques sont déjà apparents. Le terme dépistage est probablement mal adapté dans le cas de la maladie d'Alzheimer car il

peut être mal compris. Nous parlerons donc de détection précoce (ou de repérage) car seule une attitude active et systématique permet de détecter la maladie.

Il n'existe pas de démonstration directe de l'intérêt de la mise en place d'une détection systématique de la maladie d'Alzheimer dans la population ou en consultation de médecine générale. Aucune étude randomisée comparant l'efficacité et les inconvénients d'une détection active par rapport à une absence de détection n'a été publiée. Un raisonnement indirect peut cependant conduire à des recommandations. Il s'appuie sur les critères d'indication d'un programme de dépistage (Salmi et coll., 1997) :

- importance de la maladie : la maladie est fréquente, grave et représente un coût très important pour la société. Ce critère est donc validé ;
- adéquation de la durée de la phase précoce : la maladie d'Alzheimer évolue sur plusieurs années, la phase précoce elle-même, qu'on peut définir empiriquement jusqu'à un MMSE de 20, s'étalant sur 1 à 3 ans. Cette durée laisse largement le temps de réaliser une détection. Ce critère est donc validé ;
- performances des tests diagnostiques : il existe des critères cliniques et des tests neuropsychologiques dont les performances en termes de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive sont très satisfaisantes (Boustani et coll., 2003). Cependant, en situation de détection précoce et notamment en l'absence de recours aux soins spontané ou d'informant fiable, l'application de ces critères est difficile. Ce critère est validé sous réserve d'un recours spontané au système de soins ;
- efficacité de la prise en charge après la détection précoce : les traitements médicamenteux et non médicamenteux améliorent – au moins à court terme – le pronostic des malades quand ils sont diagnostiqués. La découverte d'une cause curable de démence est également à mettre au crédit de la détection précoce, même si ces causes sont rares. Enfin, le diagnostic devrait permettre d'éviter les conséquences de l'absence de diagnostic décrites précédemment. Cependant, aucun essai n'a été réalisé en l'absence de recours aux soins. Ce critère est validé sous réserve d'un recours spontané au système de soins ;
- acceptabilité par le système de santé : la détection précoce des troubles pouvant se faire par le médecin généraliste, le système de santé a la capacité d'atteindre les sujets ciblés, à condition que la charge de travail accrue soit prise en compte. Cependant, en début des troubles, un bilan neuropsychologique et un avis spécialisé sont souvent indispensables pour établir un diagnostic. En fait, l'accès au bilan neuropsychologique n'est pas facile, voire pas possible partout, et son financement ne fait pas toujours l'objet d'une cotation spécifique pour un remboursement de l'acte. Ce critère est validé sous réserve d'un accès à l'expertise diagnostique ;
- acceptabilité pour la population : en cas de déni et de non recours spontané aux soins, les patients peuvent ne pas accepter les procédures de détection. Ils peuvent également refuser le recours au spécialiste en cas de

suspicion à confirmer. Nous ne connaissons pas les éventuelles conséquences néfastes d'une détection précoce systématique, cependant l'expérience d'études de cohortes comme Paquid ou 3C au cours desquelles une recherche systématique des cas est pratiquée, montre que les effets négatifs sont extrêmement rares, puisqu'il n'a pas été enregistré de réactions catastrophiques après la détection de plus de 500 cas. Le problème majeur est l'annonce et l'accompagnement du diagnostic pour les malades et leurs familles. Ce critère est validé sous réserve d'un accompagnement du malade et de sa famille au moment du diagnostic.

Parcours de soins du malade

Le parcours de soins du sujet atteint de démence est extraordinairement hétérogène. Il peut être d'une grande simplicité ou, à l'inverse, d'une complexité extrême du fait du nombre de structures ou d'intervenants concernés (figure 17.3).

Dans le plus simple des cas, le sujet ne fait aucun parcours de soins puisque sa maladie n'est jamais diagnostiquée. Ce type de parcours est particulièrement fréquent puisqu'on considère que le diagnostic n'est jamais porté dans un cas prévalent sur deux. D'autres cas simples sont illustrés par les patients suivis exclusivement par leur médecin généraliste, lequel tempore et considère que des explorations cliniques plus spécialisées ne s'avèrent pas utiles compte tenu de l'âge du sujet et d'une relative inefficacité des traitements. Un autre exemple de cas simple est celui du sujet dont le diagnostic est posé en Ehpad (Établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes) et pour qui l'intervention se limite à une prise en charge sociale dans cette institution.

À l'opposé, le parcours de soins peut être extrêmement complexe. En effet, le patient peut rencontrer successivement différents intervenants et structures : son médecin généraliste, un spécialiste libéral, le pharmacien pour la délivrance des médicaments et la demande de conseils, une Consultation mémoire (CM), le CLIC (Centre local d'information et de coordination gérontologique) et le CCAS (Centre communal d'action sociale). Suivent ensuite les aides diverses, l'adhésion de l'aidant à France Alzheimer, les groupes de paroles, l'accueil de jour, une ou deux hospitalisations pour confusion, l'hébergement temporaire, la mise sous curatelle, l'hôpital de jour, le placement en Ehpad, le retour à domicile dans la famille parce que le coût est trop élevé, puis le retour en Ehpad parce que la vie à domicile est impossible à cause des troubles du comportement. Ce parcours est également très fréquent parmi les personnes diagnostiquées.

Entre ces situations diamétralement opposées tous les intermédiaires sont possibles. Cette complexité et cette diversité des situations font que seules

des recommandations officielles de prise en charge et de suivi pourront permettre de mettre de l'ordre et de la coordination entre les différentes structures, et aussi fournir des indicateurs de qualités de prise en charge qui seront une aide précieuse à la décision.

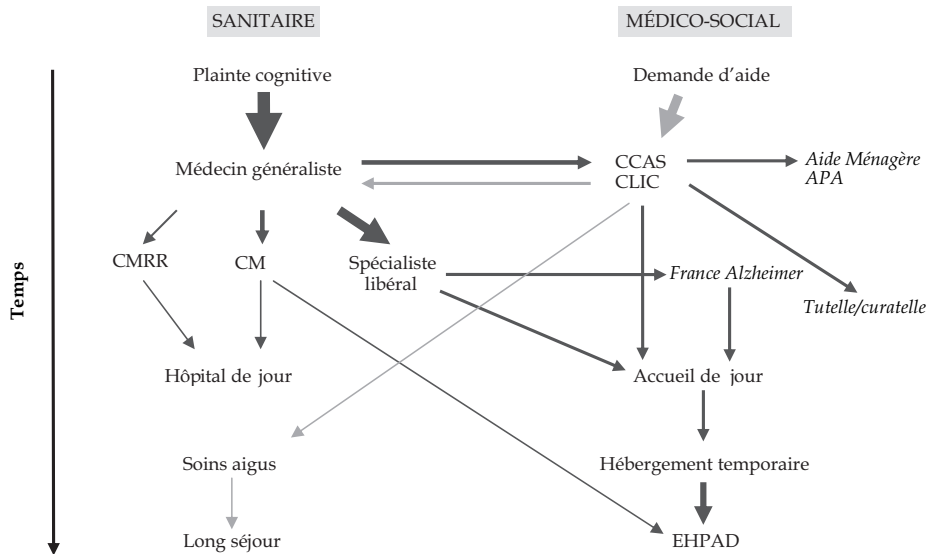


Figure 17.3 : Parcours du malade et de sa famille dans le système sanitaire et social

CMRR : Centre mémoire de Ressources et de Recherche ; CM : Consultation mémoire ; CCAS : Centre communal d'action sociale ; CLIC : Centre local d'information et de coordination gérontologique ; APA : Allocation personnalisée à l'autonomie ; EHPAD : Établissement d'hébergement des personnes âgées dépendantes

En conclusion, la maladie d'Alzheimer reste encore trop souvent ignorée ou négligée, malgré le nombre impressionnant de malades. Le diagnostic, même pour des cas avérés n'est pas toujours posé, ce qui entrave la prise en charge. En cas de recours spontané au système de soins et si l'accès à l'expertise diagnostique et à l'accompagnement des malades et des aidants sont possibles, les critères d'une détection précoce systématique sont réunis. Enfin, des recommandations officielles sont attendues pour l'amélioration et la coordination du parcours de soins.

BIBLIOGRAPHIE

ANAES. Recommandations pratiques pour le diagnostic de Maladie d'Alzheimer. ANAES, 2000

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Guidelines abstracted from the American Academy of Neurology's Dementia Guidelines for Early Detection, Diagnosis, and Management of Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 869-873

ALPEROVITCH A, AMOUYEL P, DARTIGUES JF, DUCIMETIERE P, MAZOYER B, et coll. Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study. *C R Biol* 2002, **325** : 665-672

BOND J, STAVE C, SGANGA A, O'CONNELL B, STANLEY RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl* 2005, **146** : 8-14

BOUSTANI M, WATSON L, FULTZ B, PERKINS AJ, DRUCKENBROD R. Acceptance of dementia screening in continuous care retirement communities: a mailed survey. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, **18** : 780-786

BUSH C, KOZAK J, ELMSLIE T. Screening for cognitive impairment in the elderly. *Can Fam Physician* 1997, **43** : 1763-1768

CALLAHAN C, HENDRIE H, TIERNEY W. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 1995, **122** : 422-429

CLAFFERTY RA, BROWN KW, MCCABE E. Under half of psychiatrists tell patients their diagnosis of Alzheimer's disease. *BMJ* 1998, **317** : 603

DARTIGUES JF, DOUET C, REY M, SENCEY M, PIGEON M, et coll. Prescription des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi. *Rev Neurol (Paris)* 2005, **161** : 957-962

HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE (HCSP). La santé des Français. Paris, 1998

JOHNSON H, BOUMAN WP, PINNER G. On telling the truth in Alzheimer's disease: a pilot study of current practice and attitudes. *Int Psychogeriatr* 2000, **12** : 221-229

LOPPONEN M, RAIHA I, ISOAHO R, VAHLBERG T, KIVELA SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care - a more active approach is needed. *Age Ageing* 2003, **32** : 606-612

O'CONNOR D, POLLITT P, HYDE J, BROOK C, REISS B, ROTH M. Do General Practitioners miss dementia in elderly patients. *BMJ* 1988, **297** : 1107-1110

OLAFSDOTTIR M, SKOOG I, MARCUSON J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, **11** : 223-229

OLAFSDOTTIR M, FOLDEVI M, MARCUSON J. Dementia in primary care: why the low detection rate? *Scand J Prim Health Care* 2001, **19** : 194-198

PATTERSON CJ, GAUTHIER S, BERGMAN H, COHEN CA, FEIGHTNER JW, et coll. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Cmaj* 1999, **160** : S1-15

RIMMER E, WOJCIECHOWSKA M, STAVE C, SGANGA A, O'CONNEL B. Implications of the Facing Dementia Survey for the general population, patients and caregivers across Europe. *International Journal of Clinical Practice* 2005a, **59** : 17-24

RIMMER E, STAVE C, SGANGA A, O'CONNELL B. Implications of the Facing Dementia Survey for policy makers and third-party organisations across Europe. *Int J Clin Pract Suppl* 2005b, **146** : 34-38

SALMI LR, MATHOULIN S, PEREZ P, LAWSON-AYAYI S. Screening and early detection in blood transfusion: when are they indicated? *Transfus Clin Biol* 1997, **4** : 417-427

SCHULZ R, BEACH SR. Caregiving as a risk factor for mortality. The caregiver health effects study. *JAMA* 1999, **282** : 2215-2219

WILKINSON D. Is there a double standard when it comes to dementia care? *Int J Clin Pract Suppl* 2005, **146** : 3-7

WILKINSON D, SGANGA A, STAVE C, O'CONNELL B. Implications of the Facing Dementia Survey for health care professionals across Europe. *Int J Clin Pract Suppl* 2005, **146** : 27-31

18

Expérience de la maladie et représentations sociales

La sociologie est très peu présente dans le champ de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Si la question de la prise en charge par les proches de la famille a été mieux traitée, celle des conditions d'une prise en charge plus globale, par exemple en rapport avec les services professionnels, ou en rapport avec les caractéristiques sociales des malades, ou encore selon leur lieu de vie, demeure singulièrement absente de la recherche. Toutefois, deux thèmes donnent précisément à réfléchir sur les conditions les plus générales du rapport aux malades. D'une part le débat sur la définition de l'identité personnelle : une personne qui perd la mémoire perd-elle tout ? La sociologie soutient que l'identité personnelle se définissant par l'interaction de l'individu avec l'ensemble des composantes de la société, c'est l'entourage sociétal qui détient la réponse sur la définition de l'identité du malade. En somme, l'entourage « co-construit » le malade. D'autre part, la sociologie des représentations sociales, dans ce qu'elle a analysé à propos de la maladie d'Alzheimer, montre la diversité des représentations qui sont liées à cette maladie. Face à une représentation médiatique de type catastrophiste, les groupes culturels ont leur propre vision ; et la manière dont on se représente la maladie est très dépendante de la place que l'on occupe par rapport à elle : le malade lui-même, un proche aidant, un proche non aidant, « l'homme de la rue » non directement concerné par la maladie d'Alzheimer, ont des représentations différentes, qui peuvent donc être concurrentielles.

Le rapprochement des résultats de ces deux thématiques dégage une perspective qui parcourt la recherche sociologique : la mise à distance du modèle biomédical, certes désigné comme « dominant » dans le champ de la maladie d'Alzheimer, mais contesté, d'une part sur le front de l'identité d'un malade qui ne serait défini que par les failles de son cerveau, et d'autre part sur celui des représentations sociales, autrement plus riche dans sa diversité que le portrait médiatique qui ne prend appui que sur l'autorité médicale.

Sociologie de la santé et maladie d'Alzheimer

À s'en tenir à une recherche bibliographique qui associe « Alzheimer » et « sociologie », le nombre de références est très faible. Pour les quinze dernières années, la sociologie de la maladie d'Alzheimer est représentée dans la principale revue internationale de sciences sociales consacrée à la santé (*Social Sciences and Medicine*) par 7 articles (sur 5 000 à 6 000 articles publiés). Dans la revue strictement sociologique *Sociology of Health and Illness*, la même investigation fait compter 5 articles (sur 400 à 500). Cette extrême faiblesse est quelque peu compensée par l'examen de revues spécialisées dans la vieillesse, en particulier *Ageing and Society* et *Journal of Aging Studies*, qui peuvent publier des travaux de sociologues. Mais rapidement se pose à ce propos un problème de définitions des frontières académiques : les auteurs en gérontologie ne se définissent pas toujours par des appartenances disciplinaires. L'objet seul de l'étude ne fait pas la science, c'est l'examen des références académiques, la méthodologie d'enquête qui peuvent, en apportant un minimum d'arguments de reconnaissance disciplinaire aider à inclure un article dans le corpus pertinent pour cette analyse. De plus, les définitions académiques ont parfois des caractéristiques culturelles : une part de ce qui est défini comme *sociology* aux États-Unis est perçue en France comme psychologie sociale...

Nous avons opté pour un élargissement du champ de recherche : d'une part aux questions de « démence », lorsqu'il apparaissait à la lecture de l'article qu'il s'agissait de démences apparentées à la maladie d'Alzheimer, d'autre part aux textes à connotation sociologique (par les méthodologies ou quelques références typiquement sociologiques), même si les auteurs n'étaient pas définis comme sociologues sur le plan de leur statut. Ainsi, à peine plus de 40 références ont été retenues, dont 5 en langue française. Comment expliquer cette désaffection pour cette pathologie de la part des sociologues, et particulièrement en France ?

On peut d'abord penser à la place modeste qu'occupe la sociologie de la santé et de la maladie au sein de la sociologie en général. À côté des sociologies traditionnellement majeures (la sociologie du travail, celle de l'éducation, la sociologie urbaine...), la sociologie de la santé est plus récente, et même si elle a apporté d'importantes contributions à la sociologie théorique (par les travaux de : E. Freidson, A. Strauss), elle n'a pas eu le pouvoir institutionnel acquis par les autres sous-disciplines. En outre, il n'a pas été fait appel à cette discipline pour aider à résoudre certains problèmes sociaux comme dans d'autres champs : la sociologie urbaine aux États-Unis avec la pauvreté des années 1930, la sociologie du travail au sein des entreprises... En France, la sociologie de la santé n'a pas de revue spécifique au fonctionnement assuré. Elle partage avec l'anthropologie, l'économie, éventuellement l'épidémiologie, les quatre numéros par an de « Sciences Sociales et Santé ».⁴⁴

Dans cette sociologie de la santé, la thématique de la maladie d'Alzheimer apparaît comme très mineure, à côté de pathologies comme le cancer ou l'infection par le VIH, à forte mobilisation sociétale. Un exemple : un article qui s'intéresse aux représentations sociales de la maladie d'Alzheimer dans les journaux à grand tirage (Clarke, 2006) cite 52 références scientifiques : 3 seulement relèvent de la sociologie de la maladie d'Alzheimer, alors que 9 concernent le cancer ! Il s'agit d'une constante dans ce corpus étudié ; on peut estimer à environ 10 % la proportion moyenne des références qui relèvent de la sociologie de la maladie d'Alzheimer par texte. MacDonald (1998) qui compare les attitudes devant l'euthanasie volontaire (éventuelle) entre patients atteints de cancer et victimes de la maladie d'Alzheimer ne cite aucun article sociologique sur cette dernière. Orona (1990) qui signe un texte sur la perte d'identité du malade Alzheimer (perçue par les proches) ne s'appuie, à l'époque, sur aucune référence d'autres chercheurs. Le fait que la maladie d'Alzheimer soit quasiment assimilée au grand âge dans l'esprit du commun n'a pas favorisé non plus les recherches sociologiques sur cette pathologie. Car sociologie de la santé et sociologie du vieillissement ne se recourent guère. Les chercheurs de la première s'intéressent à des pathologies socialement (jusqu'ici) plus sensibles, et les seconds, encore moins nombreux que ceux qui s'occupent de problèmes de santé, plutôt enclins à revaloriser les images de la vieillesse, ont peu d'intérêt spécifique pour cette pathologie.

Cette faiblesse de la recherche sociologique a pour conséquence une cumulatativité des résultats médiocre. Une grande majorité des enquêtes menées portent sur un nombre d'effectif réduit. Sauf pour quelques études par questionnaires portant généralement sur les représentations sociales de la maladie, la taille des populations interrogées ne dépasse pas 15 personnes. Il s'agit principalement d'études qualitatives, qui privilégient la méthode par entretien en face à face ou l'observation. Si ces méthodes permettent des analyses fines sur les représentations sociales ou sur les changements identitaires du malade, les personnes interrogées ne représentent qu'elles-mêmes, et la généralisation des résultats demanderait des enquêtes répétées ailleurs et dans d'autres conditions, ce qui est rarement réalisé. Enfin, un certain nombre d'articles (Gubrium, 1987 ; Kitwood, 1990 ; Downs, 2000 ; Kontos, 2003 ; Davis, 2004) sont strictement théoriques : ils ne s'appuient pas sur des données empiriques recueillies auprès des personnes, et font référence soit à des résultats acquis par d'autres chercheurs, soit à des textes théoriques voire littéraires.

Au total, ce faible socle empirique (en nombre) travaillé par la sociologie révèle le rôle très modeste de la demande sociétale en la matière. Il apparaît bien souvent que la production sociologique sur la maladie d'Alzheimer répond davantage à des préoccupations d'ordre sociologique (la maladie d'Alzheimer comme pathologie exemplaire sur la question de la construction du soi) qu'à des soucis de la société.

Expérience de la maladie

L'expérience de la maladie d'Alzheimer est la thématique la plus fréquemment traitée par la sociologie (ou par la psychologie sociale) lorsqu'elle s'intéresse à cette pathologie. Dans un article bien informé, Dominique Le Disert Jamet (1995) remarquait que « les théories cognitives développent des conceptions d'un sujet libre et autonome, capable de contrôler son environnement et de diriger ses actions ». L'auteur soulignait l'apparition, dans le champ de la démence, d'une autre conception « plus sociologique qui conçoit l'identité comme le produit de l'interaction individu-société ». Son analyse bibliographique avait retenu des auteurs (Kitwood et Bredin, 1992 ; Sabat et Harré, 1992) qui sont toujours discutés 10 ans après, avec à la fois des apports théoriques (Downs, 2000 ; Kontos, 2003 ; Davis, 2004) et des apports aussi empiriques (Hutchinson, 1997 ; Clare, 2003 ; Beard, 2004a ; Blackstock et coll., 2006 ; Surr, 2006).

L'expérience de la maladie, pour ces sociologues, se mesure non par des changements de comportements que l'on pourrait qualifier de strictement individuels (comme séparables du contexte dans lequel ils s'exercent), mais au contraire, elle apparaît dépendante des relations dans lesquelles ces malades sont engagés.

Question du « soi »

C'est la question du « soi » et de son maintien ou de sa détérioration qui concentre l'intérêt des chercheurs à propos de l'expérience de la maladie d'Alzheimer. Même si certains auteurs avaient travaillé auparavant sur la communication (Gubrium, 1987) ou sur la construction de l'identité du malade Alzheimer (Orona, 1990). Ce sont d'une part Sabat et Harré (1992) et d'autre part Kitwood et Bredin (1992) qui placent le problème du maintien du soi au cœur de l'expérience de la maladie. Ces interrogations qui pourraient ne relever que de la psychologie sociale relèvent aussi de la sociologie, puisque ces travaux s'inscrivent dans une école théorique sociologique homogène (Mead, 1934 ; Goffmann, 1963 ; Glaser et Strauss, 1965).

Sabat et Harré (1992) ont l'originalité de distinguer dans l'identité de la personne deux « soi ». En observant pendant plusieurs mois et en analysant le discours de trois malades Alzheimer, ils concluent qu'« il existe un soi, une singularité personnelle, qui reste intacte en dépit des troubles dus à la maladie, et il existe un autre aspect de la personne, les « soi » qui sont socialement et publiquement présentés, qui peuvent être perdus, mais seulement indirectement (souligné par les auteurs) comme un résultat de la maladie. Dans ce second cas, la perte du soi est directement liée à rien de plus que les moyens par lesquels les autres perçoivent les malades Alzheimer et agissent envers eux ». Cette double reconnaissance (d'un « self 1 » et d'un « self 2 »),

d'un côté une partie de l'identité qui se maintient (la capacité, en particulier, de se désigner comme « je »), et de l'autre une construction identitaire qui est beaucoup plus dépendante des relations avec les autres parce qu'elle touche aux rôles sociaux, va trouver des confirmations par la suite dans les travaux de différents chercheurs. Mais ces derniers s'appuient en même temps sur Kitwood et Bredin (1992) qui insistent surtout sur la question de la prise en charge de ces malades. Constatant que la maladie est conçue comme dressant une barrière entre « eux » (les malades) et « nous » (les soignants), ces auteurs considèrent que les processus d'interaction entre soignant et soigné doivent être intégrés dans l'analyse des prises en charge de la maladie. C'est la recherche du sens de l'action de chacun des partenaires qui peut permettre de ne pas rompre la communication entre les deux. Kitwood (1990) estime que nombre de prises en charge mettent en œuvre des pratiques d'« infantilisation », d'« intimidation », de « stigmatisation », au point qu'il a pu évoquer l'action d'un environnement psychosocial pernicieux ou malveillant (« malignant ») qui peut retarder le développement de nouvelles ressources de la part du malade.

On retiendra de ces premiers textes la prise de distance face au « modèle biomédical » qui concentre son attention sur les déficiences cognitives en enfermant la personne dans son cerveau : « il est nécessaire de faire la séparation entre personnalité et capacité cognitive » écrivent Kitwood et Bredin (1992) ; « dans la plupart des cas (de perte de capacité du soi) la cause fondamentale n'est pas à trouver dans l'enchevêtrement neurofibrillaire ou les plaques séniles du cerveau du malade, mais dans les caractéristiques des interactions sociales et leurs interprétations qui s'exercent dans le sillage des symptômes » ajoutent Sabat et Harré (1992).

On peut distinguer deux séries de travaux qui prolongent ces premières approches : l'une plus centrée sur l'expérience personnelle de la maladie, l'autre sur le rôle de l'entourage, et donc particulièrement sur la question de la prise en charge.

Changements dans l'identité du malade

Les recherches sur les processus de réponse individuelle à la maladie mettent en avant les temporalités. Ainsi qu'Orona (1990) l'avait souligné, les individus, pour peu qu'ils soient déjà âgés, ont connu un long processus de mise en place de leur identité. La maladie d'Alzheimer a tendance à mettre en cause cette identité constituée depuis longtemps. Par l'observation, sur 6 mois, de 13 malades diagnostiqués récemment, Beard (2004a) établit la variété des stratégies qu'ils mettent en œuvre :

- pour donner un sens aux changements qui les affectent (en se référant à des éléments de leur vie passée) ;
- en choisissant de parler ou de ne pas parler de leur maladie avec les autres ;
- par un travail de contrôle de leur soi, en tentant de préserver leur identité.

Il s'agit pour l'auteur d'une véritable stratégie de combat contre la maladie, par l'utilisation de moyens qu'utilise tout malade qui veut protéger son identité pour que sa vie continue à avoir du sens.

Clare (2003) détaille les étapes qui marquent la gestion de la menace sur le soi. Son étude porte sur 12 personnes récemment diagnostiquées (score moyen de 23 au MMSE), par entretiens auprès des malades et de leurs conjoints. Les stratégies relevées s'inscrivent sur un continuum qui va du maintien du soi à l'ajustement du soi. « La position de maintien du soi consiste à essayer de normaliser la situation et de minimiser les difficultés, et aussi maintenir la continuité avec le sens du soi précédent, tandis que la position d'ajustement du self consiste à tenter d'affronter les difficultés et d'ajuster le sens du soi en conséquence » (p. 1021). Les 5 étapes de ce processus sont les suivantes : constater les changements, réagir à ces changements, les expliquer, faire l'expérience des conséquences émotionnelles, s'adapter à ces changements. À chacun de ces différents stades, les conditions des interactions avec les autres sont essentielles (par exemple, pour le processus de reconnaissance de la maladie, la manière dont est annoncé le diagnostic).

Kontos (2003), dans un article théorique, évoque « l'oubli du corps » dans le discours sur la nature du soi. Partant du fait qu'à travers la vision biomédicale, « les individus déments sont réduits à un catalogue de déficits cognitifs et de troubles du comportement ignorant les autres facettes de l'être humain », l'auteur met l'accent sur le rôle du corps dans l'action humaine : la théorie de l'habitus du sociologue français Pierre Bourdieu, la philosophie de la perception de Maurice Merleau-Ponty conduisent l'auteur à faire l'hypothèse d'une « intentionnalité incorporée » dont elle trouve l'exemple dans les dernières années de travail du peintre Willem de Koning, au moment où il vivait la progression de sa maladie d'Alzheimer.

Entourage du malade

Une autre série d'articles met davantage en présence les malades et leur entourage. Reprenant, comme Beard (2004a), la théorie des contextes de conscience de Glaser et Strauss (1965), Hutchinson (1997) a recueilli diverses données (dont des écrits autobiographiques) sur 14 probables malades d'Alzheimer récents et leurs aidants. Le contexte de conscience, selon Glaser et Strauss, est défini comme la situation complexe qui place des acteurs sociaux en interaction selon le degré de connaissance qu'ils ont d'un problème. Quatre types de contextes de conscience sont ainsi définis, du contexte « fermé » au contexte « ouvert ». Par exemple, le contexte fermé est celui dans lequel un des partenaires de l'interaction sait que la perte de mémoire diagnostiquée signifie une probable maladie d'Alzheimer, et ne veut pas communiquer l'information à ceux qui sont concernés. L'auteur montre l'utilité heuristique de cette théorie, qui permet de penser les conditions de contextes de conscience ouverts, dont d'autres recherches ont

montré qu'ils affaiblissent les désaccords entre malade et aidant (Quayhagen et Quayhagen, 1996).

Surr (2006) utilise l'approche sociobiographique pour 14 personnes diagnostiquées démentes (MMSE : 20 ou moins), capables de soutenir de 3 à 8 interviews sur un minimum de 6 mois. Les résultats de son étude montrent l'importance du récit de soi dans le maintien du soi. Le maintien du soi (toujours dans le second sens du soi de Sabat et Harré) suppose la capacité de narration sur soi-même. « En dépit de problèmes de mémoire, beaucoup de participants sont apparus capables de générer une histoire de vie et de placer leur expérience présente (de maladie) dans le contexte de leur passé et dans le but de maintenir une signification du soi » (Surr, 2006). Mais aussi les relations avec la famille, avec les autres résidents, avec l'équipe de soin, apparaissent importantes dans le maintien du soi, dans la mesure où ces différents acteurs peuvent développer des opportunités pour le malade ou au contraire les bloquer : « ceux des participants à qui il semblait qu'ils avaient un rôle indésirable ou qui ne leur permettait pas d'adopter le rôle qu'ils percevaient comme désirable subissaient un affaiblissement de leur self » (p. 1728).

Cohen-Mansfield et ses collaborateurs (2000), dans une enquête sur 38 résidents en long séjour atteints de démence (moyenne de MMSE : 8,7) retrouvent, selon la terminologie de Sabat et Harré, que le sens de l'identité personnelle est conservée (self 1) mais que l'identité selon les rôles sociaux (self 2) est diminuée. Toutefois, ce sont les rôles familiaux qui se maintiennent le mieux (il faut préciser que les trois quart des malades sont des femmes) parmi les 4 identités de rôles explorés (professionnel, familial, activités de temps libre, attributs personnels). Les équipes de soin et la famille, interrogées, pensent que pour la majorité des résidents, le sens de l'identité peut être renforcé. Ceci dit, des divergences selon ces deux types d'acteurs sont notables : si par exemple « aller marcher avec le malade » est considéré comme allant dans le sens de ce renforcement pour les deux (33 % pour l'équipe, 48 % pour la famille), la conversation avec le malade est nettement privilégiée par l'équipe (37 % contre 16 %) et « assumer un rôle comme s'occuper d'une plante » choisi plutôt par la famille (16 % contre 0 %). Les auteurs insistent sur le fait que la compréhension du sens de l'identité du soi de la personne dans le passé et dans le présent peut ensuite faciliter les recherches d'activités qui seront davantage susceptibles de renforcer l'identité du self du résident.

Au-delà des relations interpersonnelles

Ces divers travaux vont globalement dans le même sens et aucun résultat de recherche ne tend à montrer que les tentatives de maintenir le soi sont vaines. Toutefois, une critique de ces positions est théorique : Davis (2004) qui s'appuie en particulier sur l'œuvre du philosophe Martin Heidegger, reprend les hypothèses de Sabat et Harré et de Kitwood et en arrive à suggérer que

les fondements philosophiques de leurs positions sur le maintien de soi ne sont pas assurés. Ce n'est pas tant pour le malade que ces débats académiques (selon les propres termes de l'auteur) peuvent avoir des conséquences, mais plutôt pour leurs familles, qui devraient être mieux préparées au déchiement de l'Être qui marque la fin de l'évolution de la maladie.

C'est sur un autre point que Prior (2003) relativise l'intérêt de prendre en compte l'expérience de la maladie. Dans une recherche où cet auteur étudie trois problèmes de santé différents, dont le syndrome de Down qui présente beaucoup de similitudes avec la maladie d'Alzheimer, il est demandé aux aidants de noter les changements de comportement de leurs proches atteints de cette pathologie, changements qui pourraient permettre aux soignants de suivre l'évolution de la maladie. La question générale posée est celle de la valeur de « l'expertise profane » (expression qualifiée ici d'oxymoron), thématique classique de la sociologie de la santé. Si généralement on reconnaît au patient la valeur de son expérience de la maladie, l'aidant, quant à lui, apparaît souvent comme « l'expert biographique » du patient, dans la mesure où il connaît la personne dans d'autres rôles que celui de malade. Selon Prior, si les « profanes » savent relever les changements de comportement, l'interprétation en termes d'évolution de la maladie est en dehors de leur compétence. Il n'y a pas de « vertu de l'expérience profane » lorsqu'il s'agit de connaissance de la pathologie. Cela dit, l'expérience demeure, et le médecin doit en tenir compte en sa qualité d'expert : « les experts scientifiques et médicaux ne doivent pas nous instruire sur ce que l'on doit faire, mais sur ce qu'il est et sur ce qu'il n'est pas possible de faire, et comment le faire » (Prior, 2003).

Les diverses expériences de la maladie décrites précédemment sont strictement cadrées au sein de processus d'interactions interpersonnelles. Un article récent nous fait regretter ces limites : ces interactions, en réalité, sont toujours situées dans des espaces sociaux, et les approches précédentes font largement l'impasse sur ces dimensions. Blackstock et ses collaborateurs (2006) replacent l'expérience de la maladie d'Alzheimer dans le contexte de l'Écosse rurale, pour se demander dans quelle mesure les particularités locales offrent des soutiens et services satisfaisants pour les malades et leur famille. Si les auteurs n'ignorent pas les travaux de Sabat et Harré et ceux de Kitwood, ils estiment que ces ambitions de prise en charge doivent aussi prendre en compte les lieux de vie des malades. L'étude a été menée sur 15 utilisateurs de services atteints de démence et 30 aidants dans 8 régions rurales d'Écosse. Le discours sur le rural est particulièrement analysé dans cet article. Les résultats montrent que le récit d'un rural idyllique est largement partagé par les malades et par les aidants (les aspects positifs de l'interconnaissance, des réseaux locaux, des organisations communautaires comme sources de soutien). Les qualités du lieu de vie (en termes de sécurité par exemple) sont soulignées. Mais dans le détail au cas par cas, les sociologues notent une grande diversité des expériences de vie des malades et des aidants qui relèvent aussi

des points négatifs. Au total, les auteurs indiquent que « les différences entre les expériences de nos participants qui vivent dans différentes zones rurales suggèrent que les politiques ont besoin de connaître à la fois les conditions spécifiques et les lieux spécifiques. Notre recherche exploratoire renforce le rappel pour les politiques et services, d'être centré sur la personne, mais étend cela en soulignant l'importance de replacer la personne dans son contexte social et spatial » (Blackstock et coll., 2006).

Ces travaux sur le soi ont pointé à plusieurs reprises l'importance du regard des autres sur la maladie d'Alzheimer, approchant ainsi la question des représentations de la maladie. Selon certains auteurs (Herskovits, 1995), il existe même un lien direct entre représentations de la maladie et cet intérêt pour le « self » : la très forte dévalorisation du malade atteint de maladie d'Alzheimer a entraîné ce travail sur la nature du soi, dans une tentative de réparer ce qui avait été précisément endommagé par le passage d'une sénilité socialement acceptée à une maladie désignant le malade comme « figure monstrueuse » (Herskovits, 1995). Cette thématique des représentations constitue le deuxième centre d'intérêt des sociologues à propos de cette pathologie.

Diversité des représentations de la maladie

Les études sociologiques sur les représentations de la maladie d'Alzheimer, au demeurant bien peu nombreuses, et dont l'intérêt est parfois limité, peuvent être classées selon le degré de proximité de la maladie de la population étudiée : du « grand public » qui ne connaît la maladie qu'au travers des médias, aux proches des malades, directement concernés, en passant par ceux qui peuvent se sentir menacés par la maladie du fait de leur âge. On ne considèrera pas ici les représentations propres aux malades, qui se mêlent en fait à l'expérience de la maladie telle qu'elle a été considérée précédemment. Une place particulière sera faite aux représentations de la maladie d'Alzheimer selon les cultures.

Images catastrophiques de la grande presse

Les analyses réalisées sur la grande presse (Ngatcha-Ribert, 2004 ; Clarke, 2006) sont concordantes : les images déployées à propos de la maladie d'Alzheimer dans les journaux à grand tirage, de l'Amérique du Nord ou de France, sont catastrophistes et visent à exacerber les peurs. « Figure archétypique de la mauvaise vieillesse » (Ngatcha-Ribert, 2004), la démence est d'abord montrée dans ses aspects les plus négatifs, même si son entrée dans le royaume des vraies maladies par la dénomination « maladie d'Alzheimer » peut amener à croire qu'on a davantage de pouvoir sur elle. Ainsi, la médecine devient le seul acteur sérieux à prendre la parole sur la maladie :

le malade Alzheimer dans la grande presse n'est que malade : « il n'est rien dit sur les besoins et les désirs de la personne (...) la personne diagnostiquée est essentiellement sans parole, et son monde est décrit par les autres (...) » (Clarke, 2006). Le malade est vu comme un individu passif, avec une seule capacité reconnue, celle de recevoir des médicaments ; il n'y a pas de lien avec la structure sociale. La prise en charge médico-sociale est largement ignorée. La variété des causes possibles présentées (biologiques et génétiques) peut faire espérer un traitement, mais où est la personne derrière les gènes, les cellules et les organes ? Le recueil de données de Clarke s'arrête en 2001, et il est probable que des évolutions puissent être constatées depuis dans cette grande presse. Ngatcha-Ribert (2004) dont le recueil de documents va jusqu'en 2003 relève des changements, particulièrement du côté de la presse des États-Unis : les prises de parole des personnalités sur leur maladie d'Alzheimer deviennent maintenant fréquentes en Amérique du Nord alors qu'en France « elle reste une maladie cachée ». Pourtant, cet auteur pense que « la sensibilisation du public passe par une meilleure connaissance du vécu des malades », de manière en somme à arriver à un portrait plus réaliste de la maladie.

Images plus contrastées dans le public

Le « grand public », quand il est amené à comparer différentes pathologies, n'obéit peut-être pas servilement à ce climat de peur mis en scène par les mass media. Une enquête sur 514 personnes en Ohio (Macdonald, 1998) avait pour but d'évaluer les attitudes devant une éventuelle légalisation de l'euthanasie volontaire, en comparant la situation de patients cancéreux et de malades atteints de maladie d'Alzheimer. Entre autres résultats, il est trouvé que les personnes interrogées sont plus significativement favorables à une euthanasie volontaire pour des cancéreux que pour des sujets atteints de maladie d'Alzheimer (indice de 3,26 contre 2,80 sur une échelle de 1 à 5). L'auteur fait l'hypothèse que pour les personnes interrogées, les fins de vie des cancéreux sont représentées comme douloureuses, ce qui n'est pas le cas, à leurs yeux, des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Dans cette enquête, le facteur religieux était pris en compte et influençait assez fortement les positions contre l'euthanasie volontaire, mais ne différençait pas les deux pathologies.

Ce sont les formes de croyance qui sont mises en avant lorsque les chercheurs s'interrogent sur la place de la maladie d'Alzheimer dans les différentes cultures. Dans la mesure où l'approche biomédicale met nettement l'accent sur les pertes de capacités cognitives, les cultures réagissent face à la maladie d'Alzheimer selon leur propre rapport à la cognition (Downs, 2000). Ainsi dans les familles d'Américains-Chinois, les problèmes de mémoire et de troubles du comportement qui y sont associés sont considérés comme faisant partie de l'évolution normale de la vieillesse (Elliott et coll., 1996). La demande en service est évidemment dépendante de ces valeurs accordées à la cognition.

Dans l'île de la Réunion, l'expression « avoir de la mémoire » signifie que la personne fait preuve d'un bon état de santé psychique (Enjolras, 2005). Mais « avoir de la mémoire » est aussi avoir conscience de soi-même, et avoir la capacité de se maîtriser. On comprend alors que pour les personnes de cette culture perdre la mémoire revient à perdre toutes ses facultés. Du coup, une des formes de réaction au diagnostic de démence est de le refuser.

Cependant, c'est bien l'idée qui s'est installée dans nos sociétés : la seule perte de mémoire a pris pour signification le début d'une maladie à la gravité majeure. Corner et Bond (2004) montrent que le lien entre perte de la mémoire et démence se fait spontanément dans l'esprit des personnes qui peuvent se sentir menacées simplement du fait de leur âge. Ces auteurs ont interviewé 15 personnes de 82 ans de moyenne d'âge, à leur domicile, sur leur perception du risque de démence sénile. Incontestablement, une anxiété vis-à-vis de la démence existe. Mais elle est variable suivant les personnes, celles qui connaissent quelqu'un qui a eu la maladie en ont davantage peur. Certains d'ailleurs peuvent prendre de la distance avec ce risque en rationalisant les différences entre eux-mêmes et ceux qui ont la maladie. Ainsi, certains des participants à l'étude, qui n'ont pas un fort niveau d'éducation, pensent que sont touchés particulièrement ceux qui ont un niveau d'études élevé (Corner et Bond, 2004). Croyance qui va à l'encontre de certains résultats épidémiologiques...

Représentations de la maladie chez les proches

Ces représentations restent toutefois assez complexes à cerner. Alors que ceux qui connaissent personnellement un malade dément ont le plus peur de la maladie, les personnes qui apportent leur aide à un parent dément estiment que finalement les malades sont heureux. En fait ce sont plutôt les aidants qui se présentent comme victimes. C'est sans doute que ces aidants s'appliquent à bien s'occuper de leur parent dément à domicile en particulier, dans la mesure où l'admission en soin de longue durée apparaît comme source majeure d'anxiété (Corner et Bond, 2004). Les auteurs plaident eux aussi pour une meilleure connaissance du vécu de la maladie ; « améliorer la compréhension du public sur l'expérience de la démence peut aider à améliorer les réponses adressées aux personnes démentes et à leurs aidants et, en retour, aider à améliorer la qualité de vie des malades déments et de ceux qui les soignent ».

Une étude spécifique sur les représentations des proches aidants est originale (Sweeting et Gilhooly, 1997). À partir de la question « les aidants considèrent-ils que la démence signifie la « mort sociale » de leur parent ? », 100 proches de personnes diagnostiquées « démentes séniles » ont été interrogés. Si la notion de « mort sociale » n'était pas désignée ainsi, une série de questions amenaient les personnes à répondre à la fois sur leurs représentations et sur leur comportement vis-à-vis de leur parent, de manière à ce que les sociologues concluent si oui ou non les aidants pensaient et agissaient en

fonction de cette « mort sociale ». Un peu plus de la moitié de l'échantillon n'adopte pas un comportement qui indique que ces aidants considèrent que leur parent est socialement mort. Pour ce qui est des représentations, en revanche, un peu plus de la moitié aussi qualifie la vie de leur parent de « mort sociale ». Dans le détail, les résultats sont les suivants : pensent que leur parent est victime de « mort sociale » et ont un comportement qui va dans le même sens : 1/3. Ceux qui n'ont ni la représentation de mort sociale ni le comportement : 1/3 aussi. Mais 20 % estiment que leur parent est victime d'une mort sociale mais n'en adoptent pas le comportement correspondant. Enfin, une infime partie se comporte comme si le malade était socialement mort mais ne le croit pas.

On perçoit par cet exemple les limites des études sur les représentations : il n'est pas toujours simple de conclure à des comportements à partir des représentations des personnes. Les auteurs mentionnent que les questions qu'ils ont posées n'ont choqué personne. Et on peut voir un effet de réalisme de la part des aidants : la peur de la maladie (et peut-être le portrait que la société en fait) les incite plutôt à avoir une représentation catastrophiste de leur parent dément, mais en même temps, le souci de l'aider les conduit à avoir un comportement qui « oublie » ces représentations, dans un travail de maintien de l'identité du malade que nous avons évoqué plus haut. Un autre problème est soulevé par MacRae (1999), celui de la « stigmatisation partagée », à la suite des travaux de Goffman (1963) sur sa notion de « *courtesy stigma* ». Dans quelle mesure les proches des patients atteints de maladie d'Alzheimer ne subissent pas cette stigmatisation qui frappe le malade, dont on sait qu'il perd ses relations très vite avec la maladie ? Dans une enquête auprès de 47 familles, MacRae trouve que la moitié des personnes se trouve gênée, ou a un sentiment de honte, à propos de la maladie de leur parent. Mais une autre moitié ne partage pas le stigmate, et c'est la capacité à rejeter le jugement de l'autre qui fait la différence. Dans la mesure où les normes de comportement ont une grande influence dans les relations avec les autres, les processus de stigmatisation sont très dépendants de celles-ci. Dans une pathologie comme la maladie d'Alzheimer où c'est l'écart à la norme qui a des effets majeurs sur le jeu des relations sociales, c'est sans conteste l'évolution des normes qui peut limiter la stigmatisation.

Sociologie du mouvement associatif sur la maladie d'Alzheimer : une question moins traitée

C'est à l'histoire de la première grande association américaine, *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) que Fox (1989) s'intéresse. Si la maladie d'Alzheimer a pu être élevée au rang d'un problème de santé publique majeur aux États-Unis, c'est grâce à la rencontre de plusieurs

phénomènes. D'abord une recherche scientifique qui a su extraire une pathologie spécifique des symptômes qualifiés jusqu'alors par les démences séniles. Ensuite l'activisme d'une « poignée de neuro-scientifiques » qui ont eu intérêt à promouvoir la maladie. Ces scientifiques ont rencontré à leur tour l'intérêt des représentants du *National Institute on Aging* qui ont mis l'accent sur cette maladie pour établir sa légitimité au sein du *National Institute of Health*. Ces acteurs et institutions, avec le soutien des aidants des malades, ont pu créer l'ADRDA, et ainsi atteindre les médias, le monde des entreprises, les représentants du Congrès, afin d'accroître la capacité de recherche sur la maladie. Depuis cette époque, le mouvement associatif sur la maladie d'Alzheimer a prospéré, et Beard (2004b) s'interroge sur la place des malades dans ces associations, toujours dans le cadre des États-Unis. Elle trouve une nette contradiction entre les capacités des individus déclarés débutant une maladie d'Alzheimer et les actions des associations qui ne donnent pas facilement la parole à ces malades. Son enquête montre d'une part des malades actifs, à la recherche d'informations, capables de témoigner sur leur expérience de la maladie, et d'autre part des adhérents d'association qui ont de la difficulté à trouver un rôle de porte-paroles des malades. Beard voit en particulier deux limites à l'émergence de vrais porte-paroles : d'une part des buts associatifs qui privilégient certains objectifs au détriment d'autres, par exemple le soin ou l'espérance de traitement plutôt que la qualité de vie des malades ; d'autre part la puissance d'un « ethos biomédical » qui fait obstacle à la compréhension de l'expérience de la maladie. Les aidants des malades, souvent considérés comme clients principaux par les associations, ont tendance eux aussi à minimiser les compétences de leurs proches atteints par la maladie.

En conclusion, la production sociologique sur la maladie d'Alzheimer révèle les images contrastées de la maladie au sein de la société. Face à des représentations médiatiques très négatives et alarmistes, face à une vision très influencée par l'approche biomédicale, qui a tendance à être présentée comme la seule parole légitime sur cette maladie, les malades vivent leur maladie avec les ressources qu'ils possèdent, ressources en grande partie ignorées par les acteurs qui les entourent. Pour la sociologie, la maladie s'évalue par les changements qu'elle introduit dans les rapports entre les personnes. Les représentations de la maladie, le regard des autres sur le malade (qui est aussi un regard sur la vieillesse) font partie intégrante de la maladie, constituent les conditions mêmes de la prise en charge. On ne peut dissocier le regard dévalorisant de l'évolution de la pathologie. L'ambiance catastrophiste est déjà une manière de traiter le patient atteint de maladie d'Alzheimer. Ceci est à rapprocher de résultats récents qui lient réseau social, pathologie Alzheimer et fonctions cognitives (Bennett et coll., 2006). Pour ceux qui présentent des signes de pathologie Alzheimer (analyses *post mortem*), l'évolution péjorative des fonctions cognitives est plus marquée chez ceux qui avaient le réseau social le plus faible. De même, les chercheurs ont trouvé un effet protecteur

de la taille du réseau social sur les capacités cognitives en présence de lésions neurofibrillaires. Ces auteurs, dans leur discussion, regrettent de ne pas avoir évalué qualitativement les réseaux sociaux des participants à l'étude. En réalité certaines données sont en partie qualitatives, quand ils ont posé par exemple une question sur le nombre de personnes avec lesquelles ils pouvaient parler de choses privées (Bennett et coll., 2006). Les rapports de confiance sont essentiels dans la vie en société, et on pourrait faire l'hypothèse que vieillir dans un climat de confiance est plus favorable au maintien de ses capacités, en particulier dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

BIBLIOGRAPHIE

BEARD RL. In their voices: Identity preservation and experiences of Alzheimer's disease. *Journal of Aging Studies* 2004a, **18** : 415-428

BEARD RL. Advocating voice: organisational, historical and social milieux of the Alzheimer's disease movement. *Sociology of Health & Illness* 2004b, **26** : 797-819

BENNETT DA, SCHNEIDER JA, TANG Y, ARNOLD SE, WILSON RS. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 406-12

BLACKSTOCK KL, INNES A, COX S, SMITH A, MASON A. Living with dementia in rural and remote Scotland: Diverse experiences of people with dementia and their carers. *Journal of Rural Studies* 2006, **22** : 161-176

CLARE L. Managing threats of self: awareness in early stage Alzheimer's disease. *Soc Sci Med* 2003, **57** : 1017-1029

CLARKE JN. The case of the missing person: Alzheimer's disease in mass print magazines 1991-2001, *Health Communication* 2006, **19** : 269-276

COHEN-MANSFIELD J, GOLANDER H, ARNHEIM G. Self-identity in older persons suffering from dementia; preliminary results. *Soc Sci Med* 2000, **51** : 381-394

CORNER L, BOND J. Being at risk of dementia: Fears and anxieties of older adults. *Journal of Aging Studies* 2004, **18** : 143-155

DAVIS HJD. Dementia: sociological and philosophical constructions. *Soc Sci Med* 2004, **58** : 369-378

DOWNS M. Dementia in a socio-cultural context: an idea whose time has come. *Ageing and Society* 2000, **20** : 369-375

ELLIOTT KS, DI-MINNO M, LAM D, TU AM. Working with Chinese families in the context of dementia. In : *Ethnicity and the Dementias*. YEO G, GALLAGHER-THOMPSON D (eds). Taylor and Francis, Washington, DC, 1996

460 ENJOLRAS F. Incidence du pronostic sur la construction des modèles explicatifs de la maladie d'Alzheimer à l'île de la Réunion. *Sciences Sociales et Santé* 2005, **23** : 69-93

- FOX P. From senility to Alzheimer's disease: the rise of the Alzheimer's disease movement. *The Milbank Quarterly* 1989, **67** : 58-102
- GLASER B, STRAUSS A. *Awareness of Dying*. Aldine, New York, 1965
- GOFFMAN E. *Stigma: Notes on the management of spoiled identity*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1963
- GUBRIUM JF. Structuring and destructuring the course of illness: the Alzheimer's disease experience. *Sociology of Health and Illness* 1987, **9** : 1-24
- HERSKOVITS E. Struggling over subjectivity: debates about the « self » and Alzheimer's disease. *Medical Anthropology Quarterly* 1995, **9** : 146-164
- HUTCHINSON SA. Early probable Alzheimer's disease and awareness context theory. *Soc Sci Med* 1997, **45** : 1399-1409
- KITWOOD T. The dialectics of dementia: with particular reference to Alzheimer's disease. *Ageing and Society* 1990, **10** : 177-196
- KITWOOD T, BREDIN K. Towards a theory of dementia care: personhood and well-being. *Ageing and Society* 1992, **12** : 269-287
- KONTOS PC. "The painterly hand": embodied consciousness and Alzheimer's disease. *Journal of Aging Studies* 2003, **17** : 151-170
- LE DISERT JAMET D. Approche psychosociale de la démence : construction et déconstruction de soi et prise en charge de la maladie. *Gérontologie et Société* 1995, **72** : 32-40
- MACDONALD WL. Situational factors and attitudes toward voluntary euthanasia. *Soc Sci Med* 1998, **46** : 73-81
- MACRAE H. Managing courtesy stigma: the case of Alzheimer's disease. *Sociology of Health and Illness* 1999, **21** : 54-70
- MEAD GH. *Mind, self and society*. Chicago University Press, Chicago, 1934
- NGATCHA-RIBERT L. Maladie d'Alzheimer et société: une analyse des représentations sociales. *Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse* 2004, **2** : 49-66
- ORONA CJ. Temporality and identity loss due to Alzheimer's disease 1990. *Soc Sci Med* 1990, **30** : 1274-1256
- PRIOR L. Belief, knowledge and expertise: the emergence of the lay expert in medical sociology. *Sociology of Health and Illness* 2003, **25** : 41-57
- QUAYHAGEN MP, QUAYHAGEN M. Discovery life quality in coping with dementia. *Western Journal of Nursing Research* 1996, **18** : 120-135
- SABAT RS, HARRÉ R. The construction and deconstruction of self in Alzheimer's disease. *Ageing and Society* 1992, **12** : 443-461
- SURR CA. Preservation of self in people with dementia living in residential care: a socio-biographical approach. *Soc Sci Med* 2006, **62** : 1720-1730
- SWEETING H, GILHOOLY M. Dementia and the phenomenon of social death. *Sociology of Health and Illness* 1997, **19** : 93-117

19

Approches économiques

Le vieillissement de la population dans les pays industrialisés fait de la maladie d'Alzheimer un problème économique sérieux, puisqu'il faut et qu'il faudra financer un volume croissant de soins à long terme aux personnes âgées atteintes de cette pathologie.

Les études économiques poursuivent trois sortes d'objectifs :

- prendre la mesure du problème économique posé par la maladie d'Alzheimer à partir de l'étude des coûts ;
- justifier la prescription de nouveaux médicaments, la mise en place de nouvelles formes de prises en charge (centres de jour par exemple), de nouveaux dispositifs de soins ou valider une politique de soins en s'appuyant sur des évaluations économiques ;
- comprendre la rationalité économique du système de soins, les comportements et les stratégies économiques de certains acteurs. En effet, la bonne gestion des dispositifs de soins aux patients atteints de maladie d'Alzheimer ne consiste pas seulement à agir sur les déterminants directs des coûts pour les réduire mais aussi à faire des choix coûts-efficacité et à modifier certains comportements des acteurs du système ou l'organisation des dispositifs de soins.

L'examen attentif des différents travaux économiques relatifs à la maladie d'Alzheimer fait apparaître la relative faiblesse numérique des données économiques, en France, par rapport aux données épidémiologiques et cliniques. La connaissance économique de la maladie d'Alzheimer en France apparaît ainsi comme assez limitée. La situation est différente dans les pays anglo-saxons et dans les pays de l'Europe du nord.

L'hétérogénéité des recherches économiques sur la maladie d'Alzheimer est marquante, du point de vue des thèmes étudiés, du volume des travaux selon les sujets, du degré de technicité des méthodes utilisées, de la taille des études, de la pertinence des résultats, de la qualité des données produites...

L'essentiel de la production économique est composé de données de coûts et d'évaluations médico-économiques, pour des raisons historiques liées à l'intérêt majeur de l'industrie pharmaceutique pour la question des thérapies médicamenteuses de la maladie d'Alzheimer. Les études sur les évaluations des prises en charge non médicamenteuses sont rares. Par ailleurs, il y a peu

de recherches économiques relatives à l'éclairage de la décision pour les pouvoirs publics, qui aient une perspective large et macroéconomique sur des thèmes comme l'arbitrage entre prise en charge à domicile et en hébergement, la question des comorbidités, les facteurs prédictifs de l'hospitalisation, l'intérêt économique du diagnostic précoce. Non pas que ces questions ne soient pas traitées, mais elles le sont souvent dans le cadre d'études aux dimensions modestes et d'échantillons à la représentativité problématique.

Dans une première partie seront recensées les études de coûts. La seconde partie s'attachera à la présentation des études coûts-efficacité relatives aux différents traitements de la maladie d'Alzheimer. Enfin, la troisième partie portera sur les limites des études de coûts.

Études de coûts

Le coût global de la maladie d'Alzheimer et le coût estimé pour chaque patient ont fait l'objet d'évaluations nombreuses qui traduisent la sensibilité croissante de l'opinion française et étrangère (Johnson et coll., 2000 ; Jönsson et Berr, 2005 par exemple) à la dimension économique de cette pathologie.

Coûts de la maladie d'Alzheimer

Il est classique de distinguer différents types de coûts (Bonin-Guillaume et coll., 2005) :

- les coûts directs, c'est-à-dire toutes les ressources affectées directement à la prise en charge des patients, que ces coûts soient médicaux ou sociaux. Les coûts directs formels donnent lieu à un paiement en contrepartie du service rendu. Les coûts directs informels correspondent à la valeur économique des activités de soins de la famille ou des proches non rémunérées ;
- les coûts indirects se rapportent aux pertes de productivité liées à la maladie (qu'il s'agisse du patient s'il est jeune et encore en activité, ou de ses proches s'ils travaillent encore) ;
- les coûts intangibles renvoient à la valeur intrinsèque de la santé et donc de sa détérioration.

L'inclusion plus ou moins large de telle ou telle catégorie de coûts dans l'analyse dépend du point de vue adopté. Dans la perspective du tiers payant qu'est l'assurance maladie, l'intérêt se portera sur les coûts médicaux. Dans une perspective de protection sociale, ce sont les coûts directs sociaux et médicaux financés par les pouvoirs publics qui feront l'objet de l'analyse, éventuellement étendus aux coûts directs informels pour rendre compte de l'exercice des solidarités familiales au côté des solidarités publiques. Enfin, du point de vue sociétal, les coûts seront envisagés de la façon la plus large, en y incluant également les pertes de productivité et les coûts intangibles.

Il faut distinguer l'évaluation du coût net de la maladie d'Alzheimer qui recense et identifie tous les coûts supportés par les individus et la collectivité du fait de cette maladie et le coût par patient qui rapporte à un individu ou à un groupe d'individus tous les coûts qu'ils supportent et qui est évidemment tributaire de leurs caractéristiques propres (niveau de détérioration psychique, comorbidité, troubles du comportement...).

La connaissance des coûts s'opère selon deux méthodes qui sont souvent utilisées conjointement :

- soit « du bas », à partir d'enquêtes de terrain, qui collectent des données de coûts économiques auprès d'un échantillon de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce qui permet de généraliser les résultats à l'ensemble de la population ;
- soit « du haut » en faisant la part dans la dépense nationale de santé des dépenses qui sont imputables à la maladie d'Alzheimer, quitte à calculer ensuite une dépense individuelle moyenne. Dans ce dernier cas, la qualité des études tient à l'exhaustivité du recensement et à la clarté des hypothèses qui sont faites quand les ressources publiques ont une affectation mixte.

Coût de la maladie d'Alzheimer en France

Plusieurs auteurs se sont penchés sur le coût de la maladie d'Alzheimer en France dans les années récentes : entre autres, Marissal et coll. (1998), Fagnani et coll. (1999) et le récent rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Opeps) (Gallez, 2005). Le rapport Girard évoque brièvement la charge financière liée à la maladie d'Alzheimer et dévolue principalement à la famille : 1 524 € par mois pour une surveillance de 8 heures par jour et de 3 048 à 4 573 € par mois pour une aide permanente (Girard et Canestri, 2000).

L'étude de Fagnani et coll. (1999), à partir des données de l'enquête Paquid, retient trois types de coûts : les consommations médicales, les aides rémunérées et bénévoles et les coûts d'hébergement en institutions médicalisées ou non. Le coût annuel net moyen par patient (net par rapport au coût d'une population témoin) est de 120 000 francs (18 265 €) par patient en 1993, soit un total de 30 milliards de francs (4,5 milliards €). L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) avançait le chiffre de 19 581 € pour le coût total par patient en 2000, dont 43 % de coûts directs médicaux, 27 % de coûts directs non médicaux et 31 % d'aide informelle.

Le rapport de l'Opeps, quant à lui, estime le coût annuel moyen par patient à 22 099 €, dont 5 791 € de dépenses médicales et 16 307 € de dépenses médico-sociales (dont 55 % à charge des familles). Les coûts directs représentent un montant total de 9,9 milliards d'euros, dont 9,4 % de dépenses médicales (1,8 % de dépenses de médicaments). Tous les coûts directs n'ont pas pu être inclus en raison de la non disponibilité de certains chiffres (par exemple les consultations hospitalières, le coût des urgences...).

Le mérite de cette estimation est de mettre en évidence trois faits. Premièrement, c'est au niveau médico-social que la collectivité dépense le plus pour la maladie d'Alzheimer (90 % de la dépense) et non au niveau médical. Deuxièmement, la part actuelle de la dépense de médicaments est très limitée : 369 € en moyenne par patient et par an. Enfin, c'est une maladie ruineuse pour le patient (12 146 € en moyenne par famille et par an en 2004, alors que la retraite moyenne était de 14 400 €, 10 800 € pour les femmes et 18 600 € pour les hommes⁴⁵) et le poids de cette dépense familiale est très mal connu.

Coût de la maladie d'Alzheimer et des autres maladies

Il existe quelques comparaisons des coûts de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires. Le coût médical annuel des patients atteints de démence vasculaire est substantiellement plus élevé que le coût médical des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, principalement en raison des hospitalisations liées à la comorbidité cardiovasculaire (+ 6797 \$ pour l'année 1998, Fillit et coll., 2002 ; + 23 % pour Wimo et Winblad, 2003a ; + 35 % pour Sicras et coll., 2005). La répartition des coûts directs et indirects est identique.

L'étude d'Andlin-Sobocki et coll. (2005) indique que le coût moyen de la démence en France représente 55 % du coût de la maladie de Parkinson, alors que c'est l'inverse pour l'ensemble de l'Europe où le coût de la maladie de Parkinson représente 70 % de celui de la maladie d'Alzheimer. Il reste que ces chiffres sont difficiles à interpréter car ils agrègent tout un ensemble de variables. Wilkinson (2005) considère qu'au Royaume-Uni, le coût direct de la maladie d'Alzheimer chez la personne âgée dépasse la somme des coûts des maladies cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des cancers, tandis que la recherche sur la maladie d'Alzheimer ne représente que 10 % du budget de la recherche sur les pathologies cardiaques et 3 % du budget de la recherche sur le cancer.

Ces études sont autant de prises de conscience (aux différents destinataires) du problème économique posé par les soins à dispenser à tous les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Elles offrent peu de conclusions aux décideurs mais des ordres de grandeur, plus ou moins travaillés.

Scénarios

L'estimation d'un coût global de la maladie est une manière de prendre la mesure économique du problème lié à la pathologie Alzheimer. Elle autorise des comparaisons limitées par pays, par pathologie et la construction de scénarios simples.

45. Actualisation des données 2001 de l'échantillon inter-régimes des retraites de l'ensemble des pensions perçues, y compris les pensions de réversion, DREES

Le premier scénario envisagé par l'Opeps est un scénario de type « toutes choses égales par ailleurs » ; le PIB et le prix des services médico-sociaux croissent au taux de 1,5 point et les salaires au taux de 1,6 point. Le second scénario introduit une qualification des services médico-sociaux et aligne la croissance de leur rémunération sur celle des salaires (tableau 19.I).

Tableau 19.I : Scénarios de l'Opeps (dépenses en euros)

	2004	2020	2040
Scénario 1			
Montant total dépenses	9,9 Mds	15,2 Mds	28,9 Mds
Total dépenses % PIB		0,74 %	1,04 %
Dépenses des familles % PIB		0,33 %	0,47 %
Dépenses totales en % des dépenses de santé		3,12 %	3,90 %
Scénario 2			
Montant total dépenses	9,9 Mds	19,3 Mds	50,4 Mds
Total dépenses % PIB		0,94 %	1,82 %
Dépenses des familles % PIB		0,42 %	0,81 %
Dépenses totales en % des dépenses de santé		3,90 %	7,28 %

Mds : milliards

On notera que la croissance de 95 % sur les 15 années à venir prévue par le second scénario est très inférieure aux prévisions retenues par l'association Alzheimer aux États-Unis. Il est en effet attendu (Mount et Downton, 2006) que les dépenses de *Medicare* augmentent de 75 % en 5 ans (2005-2010) et les dépenses de *Medicaid* de 14 %, faisant passer le coût de la maladie d'Alzheimer de 112 à 184 milliards de \$ en 5 ans, ce qui multiplierait par 4,4 le coût total sur 15 ans. Le scénario américain anticipe, à partir de 2015, une réduction des coûts de l'ordre de 50 milliards par an, du fait de l'amélioration des traitements.

Le nombre limité de travaux sur les intentions de la génération du « baby-boom » relativement à l'utilisation de son capital en cas de dépendance d'origine psychique, sur l'évolution des solidarités intergénérationnelles, sur l'avenir des personnels médico-sociaux limitent sérieusement les hypothèses des scénarios produits et donnent à ces derniers un caractère inévitablement simplificateur.

Coût par patient et ses déterminants

Les évaluations globales du coût par patient recensées par Bloom et coll. (2003) présentent une grande divergence et s'échelonnent entre 1 500 € et 91 000 € pour l'année 2000. Sur 71 études de coûts en langue anglaise

publiées entre 1985 et 2000, seules 21 répondaient à des critères scientifiques, c'est-à-dire portant sur des malades diagnostiqués avec plus de 100 patients dans l'échantillon. Ces différences s'expliquent par les dissimilarités dans les méthodologies adoptées, les pays et les systèmes de soins considérés. Certaines études collectent directement des données de coûts, d'autres se réfèrent à des données déjà existantes ; un très petit nombre suit les patients de façon longitudinale. Le périmètre des coûts varie en fonction des objectifs de la recherche, une des principales différences se situant dans l'inclusion ou non des coûts informels. Enfin, l'environnement médico-social de ces travaux n'est pas le même et la prise en charge des patients n'est pas identique (tableau 19.II).

Tableau 19.II : Coûts annuels par patient atteint de démence pour l'année 2000 en \$ US (après ajustement de l'inflation et des différences de pouvoir d'achat)

Étude de référence	Pays	Coûts médicaux (\$)	Coûts non-médicaux (\$)	Coûts totaux (\$)
Ernst et Hay, 1997	États-Unis	1 716	18 080	19 797
Leon et coll., 1998	États-Unis	Non disponible	Non disponible	12 125
Kinosian et coll., 2000	États-Unis	19 716	25 573	45 289
Huang et coll., 1998	États-Unis	43 136	47 908	91 044
Weinberger et coll., 1993	États-Unis	6 952	19 688	26 640
Hux et coll., 1998	Canada	Non disponible	Non disponible	9 698
Wimo et coll., 1998	Suède	11 213	18 787	30 000
Gray et Fenn, 1993	Angleterre	602	1 714	2 316
O'Shea et O'Reilly, 2000	Irlande	423	5 167	5 590

Une comparaison du coût des ressources utilisées par les personnes souffrant de démence en Europe (Jönsson et Berr, 2005) a été effectuée dans le cadre d'une étude plus large sur le coût des pathologies cérébrales (Andlin-Sobocki et coll., 2005). Ses résultats convergent davantage. Il faut toutefois souligner la faiblesse du montant des coûts français qui reflète en partie le sous-diagnostic des patients français (tableau 19.III).

Les études de coûts comparent d'abord les patients atteints de maladie d'Alzheimer et les patients d'un groupe témoin et montrent que le coût est plus élevé pour les patients Alzheimer. Plusieurs auteurs ont procédé à ces évaluations dans le cadre de *Medicare* aux États-Unis (dont Gutterman et coll., 1999 ; Taylor et Sloan, 2000 ; Kane et Atherly, 2000 ; Murman et coll., 2001). L'impact de la maladie d'Alzheimer dans le cadre de *Medicaid* fait apparaître également un différentiel de coût (Menzin et coll., 1999 ; Martin et coll., 2000) mais les comparaisons sont peu significatives en raison du développement différent de *Medicaid* dans les différents états.

Tableau 19.III : Coûts annuels par patient atteint de démence en Europe pour l'année 2004 en € (après ajustement de l'inflation et des différences de pouvoir d'achat)

Étude de référence	Pays	Coûts médicaux (€)	Coûts non-médicaux (€)	Coûts totaux (€)
Schulenberg et coll., 1998	Allemagne	1 788	10 795	12 583
Scuvee-Moreau et coll., 2002	Belgique	4 705	10 730	15 435
Kronborg et coll., 1999	Danemark	3 286	7 324	10 610
Jönsson, 2005	Finlande	5 888	13 570	19 458
Souetre et coll., 1995	France	2 042	3 940	5 981
O'Shea et O'Reilly, 2000	Irlande	755	9 101	9 856
Jönsson, 2005	Norvège	2 318	14 098	16 415
Jönsson, 2005	Suède	2 451	8 870	11 321

Il y a consensus pour considérer que le coût médico-social est plus important que le coût médical et que la famille est le principal contributeur (Murman et coll., 2001). Le coût augmente avec la détérioration psychique, en raison de l'institutionnalisation des patients, quelle que soit l'échelle utilisée pour mesurer cette détérioration : MMSE (*Mini Mental Score Examination*), CDR (*Clinical Dementia Rate*)... (tableau 19.IV) (Ernst et Hay, 1997 ; Hux et coll., 1998 ; Leon et coll., 1998 ; Schulenberg et coll., 1998 ; Boada et coll., 1999 ; Coon et Edgerly, 1999 ; Fagnani et coll., 1999 ; Jönsson et coll., 1999 ; Kronborg et coll., 1999 ; Leon et Neumann, 1999 ; Souetre et coll., 1999 ; Langa et coll., 2001 ; Moore et coll., 2001 ; Murman et coll., 2001 et 2002 ; Kavanagh et Knapp, 2002 ; Small et coll., 2002 ; Wolstenholme et coll., 2002 ; Jönsson, 2005 ; Jönsson et coll., 2006).

Le coût augmente quand la capacité du patient pour les activités de la vie courante diminue (Chiu et coll., 1999 ; Taylor et coll., 2001 ; Kavanagh et Knapp, 2002 ; Small et coll., 2002 ; Wolstenholme et coll., 2002 ; Livingston et coll., 2004). Le facteur multiplicatif global des coûts varie entre 1,5 et 2 (Fillit et Hill, 2005). L'accroissement concerne aussi bien les coûts directs que les coûts indirects. Les aidants informels de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade sévère consacrent davantage d'heures (Beeri et coll., 2002), ont un absentéisme professionnel et une contribution financière accrue (Small et coll., 2002).

Cette croissance est renforcée lorsque les troubles du comportement s'accroissent (Kavanagh et Knapp, 2002 ; Small et coll., 2002 ; Wolstenholme et coll., 2002 ; Murman et coll., 2002 ; Jönsson et coll., 2006). Pour Murman et Colenda (2005), un point de NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) en moins sur l'échelle des troubles du comportement correspond à un accroissement

annuel du coût total compris entre 247 et 409 \$, sachant que le coût total varie entre 10 690 \$ et 16 141 \$ selon la gravité des troubles du comportement.

Tableau 19.IV : Coûts annuels totaux par patient aux différents stades de la maladie en \$ US

Référence	Taille de l'échantillon	Échelle de gravité de la maladie	Coûts inclus	Coûts annuels totaux par patient à différents stades de la maladie en \$ US		
				Léger	Modéré	Sévère
Leon et coll., 1998	679	CDR	Coûts directs totaux (F+I)	18 408	30 096	36 132
Hux et coll., 1998	750	MMSE	Coûts directs totaux (F+I)	9 451	25 724	36 794
Leon et Neumann, 1999	150	MMSE	Coûts directs totaux (F+I)	14 904	19 272	25 860
Murman et coll., 2001	128	MMSE/ NPI	Coûts directs totaux (F+I)	13 000 à 26 000	24 000 à 37 500	35 000 à 49 500
Langa et coll., 2001	7 443	TICS	Coûts directs des soins informels (I)	3 630	7 420	17 700
Moore et coll., 2003	2 043	ADL	Coûts informels totaux (I+J)	12 995		27 836

Les coûts directs des soins formels (F) comprennent les séjours à l'hôpital, les séjours aux urgences et aux cabinets des médecins, les prescriptions et les soins infirmiers à domicile. Les coûts directs des soins informels (I) comprennent le nombre d'heures de soins donnés par la famille ou des bénévoles, converti en salaire chiffré à l'heure. Les coûts indirects des soins informels (J) comprennent les heures de productivité perdues par les soignants.

La diversité des coûts selon le statut de l'institution et le mode de financement par le patient est une évidence (Netten et coll., 2001). Le coût total est plus élevé en institution qu'à domicile (O'Brien et Caro, 2001 ; Rigaud et coll., 2003) et il augmente avec la comorbidité. À domicile, le nombre de visites du médecin est un peu plus faible qu'en institution, mais il est corrélé au stade de la démence, ce qui n'est pas le cas en institution (Fillenbaum et coll., 2001).

Un développement assez naturel des études de coûts consiste à construire des scénarios simulant les différentes étapes de la maladie, en faisant appel à des probabilités de transition d'un état à un autre et en y associant des données de coûts correspondant au panier de soins consommés à chaque stade de la maladie (McDonnell et coll., 2001 ; Neumann et coll., 2001). Le suivi longitudinal de cohortes de patients devrait permettre une meilleure connaissance des filières de soins et des coûts associés à chaque filière (Gillette-Guyonnet et coll., 2003).

Études coûts-efficacité

Ces études comparent deux stratégies en termes de variation des coûts et de variation d'un indicateur d'efficacité. Ce dernier peut être la stabilisation du score au MMSE, la réduction du recours à l'hospitalisation ou le retard dans le recours à l'institutionnalisation.

Une variante des études coûts-efficacité est illustrée par les études coûts-utilité qui utilisent comme indicateur de résultat un indicateur synthétique du type « Qaly⁴⁶ ». Le Qaly est un indicateur composite qui indique la qualité de vie par année gagnée. En d'autres termes, il faut privilégier les traitements où le coût par Qaly est le plus bas, c'est-à-dire le traitement où les années gagnées sont accompagnées de la meilleure qualité de vie possible. Les études coûts-utilité sont très peu nombreuses dans le cas des patients atteints de maladie d'Alzheimer, compte tenu de la difficulté à mesurer la qualité de vie de patients dont la communication verbale est souvent détériorée.

Les prises en charge médicamenteuses ont donné lieu à de multiples études coûts-efficacité rythmées par l'apparition des nouveaux médicaments destinés aux patients atteints de maladie d'Alzheimer et qui reflètent le poids sur le marché des différentes molécules. Un volume très important d'études pharmaco-économiques, pratiquement toutes financées par l'industrie pharmaceutique, se rapporte principalement aux inhibiteurs d'acétylcholinestérase utilisés pour les stades légers à modérés de la maladie ou à la mémantine prescrite aux stades modérés à sévères. Un second groupe d'études pharmaco-économiques plus diversifié traite des combinaisons des différentes molécules, de la combinaison d'antioxydants comme la vitamine E avec les inhibiteurs d'acétylcholinestérase ou de l'impact de médicaments utilisés pour les troubles du comportement. Une partie importante des patients est en effet traitée pour ces troubles dans les phases modérées à sévères. Pour tous les nouveaux produits (Alzhemed, Flurizan, Memryte, Neramexane, Xaliproden, Lecozotan, Ispronidine, Bapineuzumab...) pour lesquels les essais cliniques sont en cours, il y a actuellement peu de données économiques pertinentes.

Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase ont fait l'objet de travaux assez proches dans leurs méthodes. Ces travaux estiment l'impact du traitement médicamenteux sur l'évolution du MMSE, l'entrée en institution et parfois sur le volume d'aide informelle apportée par l'entourage. Ils ont fait l'objet de plusieurs analyses comparatives (Clegg et coll., 2001 et 2002 ; Loveman et coll., 2006 par exemple).

Sur neuf études publiées et deux résumés analysés de façon approfondie par Loveman, les résultats sont divergents. Le traitement par le donépézil réduit

46. *Quality Adjusted Life Year*

les coûts dans cinq études (tableau 19.V) (Lanctôt, 1999 ; Jönsson et coll., 1999 ; O' Brien et coll., 1999 ; Ikeda et coll., 2002 ; Fagnani et coll., 2004). Les travaux de Feldman et coll. (2004) et de Lu et coll. (2005), qui ne figurent pas dans la comparaison, présentent des résultats identiques. Le coût du traitement est inférieur aux coûts évités du fait du décalage de l'institutionnalisation et, pour certains auteurs, de la réduction de l'aide informelle apportée par l'entourage, à condition de s'assurer que sur une longue période les traitements n'ont pas d'autres effets économiques. Le traitement par le donépézil augmente les coûts dans trois études (Neumann et coll., 1999 ; Sobolevski et coll., 2002 ; Courtney et coll., 2004), est neutre dans une autre (Stewart et coll., 1998) et produit des effets un peu plus complexes dans un autre cas (Wimo et coll., 2003a ; Wimo et Winblad, 2003b ; Wimo, 2004).

Tableau 19.V : Caractéristiques des évaluations économiques du donépézil (d'après Loveman et coll., 2006)

Référence	Pays	Type d'analyse et perspective	Conclusions
Stein, 1997	Royaume-Uni	Analyse coût-utilité, calcul simple des coûts Système sanitaire	Retard dans le déclin cognitif Coût additionnel des médicaments
Stewart et coll., 1998	Royaume-Uni	Analyse coût-efficacité avec modélisation Perspective sociétale	Réduction de la durée du stade sévère de la maladie Neutralité des coûts sur une période de 5 ans
Jönsson et coll., 1999	Suède	Analyse coût-efficacité avec modélisation Système sanitaire et social	Allongement de la durée des stades légers à modérés de la maladie Réduction des coûts dans la durée
O'Brien et coll., 1999	Canada	Analyse coût-efficacité avec modélisation Perspective sociétale	Réduction de la durée du stade sévère de la maladie Réduction des coûts sur une période de 5 ans
Neumann et coll., 1999	États-Unis	Analyse coût-utilité avec modélisation Perspective sociétale	Retard dans la progression de la maladie Gains en Qaly Pas de réduction des coûts sur 18 mois
Ikeda et coll., 2002	Japon	Analyse coût-efficacité avec modélisation	Gains en Qaly Réduction des coûts sur 2 ans
Fagnagni et coll., 2003	France	Analyse coût-efficacité avec modélisation Perspective sociétale	Réduction du temps de soins à plein temps Réduction des coûts sur 3 ans
Wimo et coll., 2003a	Suède	Analyse des conséquences du traitement sur les coûts Perspective sociétale	Décalage dans la survenue des incapacités Réduction des coûts pour les patients et les aidants et augmentation pour le système de soins sur une durée de un an
Courtney et coll., 2004	Royaume-Uni	Évaluation économique au cours de l'essai clinique Perspective sociétale	Augmentation des coûts Absence de coût-efficacité

Si l'appréciation des effets cliniques est positive, il est difficile de tirer d'une comparaison de ces études des conclusions économiques définitives et de nombreuses critiques ont été soulevées. Les méthodes de calcul des coûts et les modèles utilisés diffèrent. Le lien entre l'évolution du MMSE et le passage du domicile à l'institution n'est pas évident aux stades légers et modérés de la maladie et fait l'objet de nombreuses critiques (voir *infra*). Les conséquences économiques à long terme de ces traitements (en particulier des taux de survie en institution) sont mal connues.

Les analyses coûts-efficacité de la rivastigmine (Fenn et Gray, 1999 ; Hauber et coll., 2000a et b) se fondent également sur le fait qu'un déclin cognitif ralenti (mesuré par le MMSE) représente un bénéfice pour le patient. Les deux premières études notent l'existence de coûts additionnels et l'information sur le calcul des coûts dans les deux dernières n'est pas suffisante. Le traitement ne semble donc pas coût-efficace. Les mêmes conclusions peuvent être tirées des travaux économiques sur la galantamine (Getsios et coll., 2001 ; Garfield et coll., 2002 ; Migliaccio-Walle et coll., 2003 ; Ward et coll., 2003 Caro et coll., 2004).

En ce qui concerne le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, il ne semble pas, au total selon ces travaux, que la réduction de coûts qui résulte du retard dans le déclin cognitif couvre suffisamment le coût du traitement pour que ces traitements puissent être considérés comme coûts-efficaces (Wolfson et coll., 2002, étaient parvenus aux mêmes conclusions à partir d'une revue de articles économiques portant sur la période 1984-2001).

Les revues de littérature effectuées par Kirby et coll. (2006) et Plosker et Lyseng-Williamson (2005) font état d'un nombre limité d'études coûts-efficacité de la mémantine (Guilhaume, 2003 ; Launois et coll., 2003 ; François et coll., 2004 ; Jones et coll., 2004 ; Antonanzas et coll., 2006) et adoptent à leur égard un point de vue assez critique, avec en toile de fond une critique vigoureuse des essais cliniques de Reisberg et coll. (2003) et de Tariot et coll. (2004).

Les études analysées utilisent un modèle de Markov pour représenter la progression de la maladie et comparent deux échantillons de patients avec et sans traitement, au regard des coûts d'indicateurs d'efficacité. Ces études sont conduites dans une perspective sociétale et incluent, de ce fait, des coûts formels et informels. Leurs résultats indiquent que le traitement est coût-efficace car il allonge la durée de vie sans incapacité et réduit la durée de l'institutionnalisation. L'essentiel des bénéfices revient aux patients dont la qualité de vie va s'améliorer et la contribution financière se réduire, ainsi qu'aux aidants informels dont le temps d'aide va diminuer. Toutefois, ces conclusions sont difficilement généralisables en raison des données utilisées pour les probabilités des matrices de transition et des Qaly's et des hypothèses retenues. Par exemple, Jones fonde ses calculs de Qaly's sur des données relatives à des patients non dépendants et peu détériorés intellectuellement

alors que dans l'échantillon plus des 2/3 des patients sont atteints de démences sévères et dans une situation de grande dépendance (tableau 19.VI).

Tableau 19.VI : Comparaison des études coûts-efficacité de la mémantine de François et coll. (2004) et Jones et coll. (2004) (d'après Kirby et coll., 2006)

	Études coûts-efficacité de la mémantine	
	François et coll., 2004	Jones et coll., 2004
Indicateurs de résultats retenus :		
Durée d'autonomie	Oui	Oui
Délai jusqu'à l'institutionnalisation	Oui	Oui
Qalys		Oui
Modèle de Markov avec probabilité de transition entre les différents stades de la maladie d'Alzheimer	Modélisation sur 5 ans	Modélisation sur 2 ans
Données épidémiologiques	Kuopio 75+ Study (étude finlandaise)	London and South East Region Alzheimer's Disease
Calcul de coûts	Utilisation des coûts de Wimo et coll., 2003	Pas de détail
Inclusion des coûts informels	Oui	Oui
Résultats :		
Gains en autonomie	+4 mois	1,2 à 0,4 mois
Retard à l'institutionnalisation	+1 mois	0,75 mois + gains en Qalys
Réduction des coûts en moyenne par patient sur la période de l'étude	entre 1 963 et 4 504 livres selon le stade	1 687€

Il est difficile en l'état actuel des études disponibles de tirer des conclusions définitives sur le caractère coût-efficace de la mémantine.

Ces études coûts-efficacité incluent à la fois des indicateurs de coûts et un ou plusieurs indicateurs d'efficacité qui sont recueillis dans le déroulement de l'étude clinique. Elles se distinguent des simples comparaisons de coûts entre deux groupes de patients traités et non traités qui juxtaposent les résultats des études cliniques et des données de coûts sans réelle synthèse (Wimo et coll., 2003b). Pour Wimo et coll. (2003b), les coûts du groupe traité sont plus faibles que ceux du groupe non traité. Sano (2004) fait état de réduction de coûts pour les patients traités allant de 73 \$ sur 2 ans à 3 891 \$ sur 1 an, selon l'inhibiteur d'acétylcholinestérase étudié et le modèle économique retenu ; ce qui peut s'interpréter comme l'absence d'une méthodologie de référence pour l'étude des effets économiques des traitements.

Les études coûts-efficacité connaissent des développements limités en ce qui concerne les traitements non-médicamenteux (Martikainen et coll., 2004), l'application de techniques diagnostiques différentes (McMahon et coll., 2000 ; Silverman et coll., 2002) et qui sont souvent peu concluants.

Analyse économique de l'aide aux aidants

Une mention particulière doit être faite aux travaux qui traitent des différentes formules de répit proposées aux aidants (et particulièrement les centres de jour) et de la possibilité d'équilibrer le budget des centres de jour par les économies ainsi réalisées.

Les résultats des programmes sur le stress et la dépression (et autres bénéfices psychologiques) sont peu probants (pour une synthèse complète voir Gottlieb et Johnson, 2000 ; Gaugler et Zarit, 2001). Toutefois, ces résultats sont largement tributaires du mode d'utilisation de ces formules de répit (intensivement ou ponctuellement, sur une longue ou courte durée, tôt dans l'évolution de la maladie ou tardivement quand se dessine une perspective institutionnelle) et des bénéfices de l'aidant analysés.

Les études économiques sont plus rares et plus hétérogènes. Elles s'attachent à mesurer si les prises en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont un impact économique, direct ou indirect sur les aidants informels (réduction du temps d'aide ou des frais engagés, amélioration de la performance au travail, moindre recours au système de soins pour l'aidant, meilleure adaptation à l'évolution de la maladie et utilisation de services plus adaptés et donc moins coûteux pour la personne aidée et la collectivité...).

Newcomer et coll. (1999) indiquent que les dépenses de santé (partie A dans *Medicare*, mais pas la partie B) des aidants se réduisent sur 3 ans.

Reifler et coll. (1999) et Gaugler et coll. (2003) se sont intéressés à la performance financière des services de répit. La seconde étude démontre qu'il existe un bénéfice positif au niveau de l'aidant, en cas d'utilisation d'un centre de jour sur courte période (3 mois) et sur longue période (1 an). Les coûts sont plus faibles en cas d'utilisation longue que d'utilisation courte, c'est-à-dire que ces programmes de répit sont plus coûts-efficaces sur une longue période et qu'il faut encourager une participation précoce des aidants à ces programmes.

Shelton et coll. (2001) montrent un moindre recours à l'hospitalisation aiguë (mais pas aux urgences) pour l'aidant en cas d'existence d'un gestionnaire de cas (*case manager*) (annexe 3).

Une des questions récurrentes est de savoir si l'aidant informel fait preuve de rationalité économique, dans ses propres arbitrages entre temps d'aide, temps de loisir ou temps de travail, ou entre temps d'aide et ressources financières consacrées à l'organisation de l'aide, dans la gestion et l'organisation de l'aide (en développant une compétence spécifique de gestion)... Une enquête portant sur 272 aidants inclus dans six programmes de soins innovants qui intègrent l'aidant a été réalisée (Joël et coll., 2000). Il est possible, à partir de modèles économétriques spécifiant les déterminants du temps

d'aide et de la dépense de prise en charge effectuée par l'aidant, de confirmer l'existence d'une rationalité économique des comportements d'aide (Joël et coll., 2000).

Limites des études de coûts

Les études économiques sont de qualité inégale et leur robustesse tributaire de la qualité des données économiques utilisées (Evans et coll., 2004 ; Khang et coll., 2004). Une partie d'entre elles ne s'intéresse qu'à un très petit nombre de patients, sur des durées allant de 3 mois à un an. Il est dès lors impossible d'en généraliser les conclusions en raison de la durée d'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Données et hypothèses

Cette pathologie est longue, évolutive, et pour être étudiée correctement nécessite des cohortes longitudinales. Les statistiques économiques sont très insuffisantes ; il n'y a pas de suivi individuel et longitudinal de la consommation de ressources, à domicile et en institution pour ce type de patients. Dès lors, on en est souvent réduit à modéliser assez simplement, dans le cadre de matrices de Markov, les effets économiques de long terme de la maladie d'Alzheimer en utilisant des équations sur la probabilité d'être hospitalisé, de recourir à des soins de long terme à plein temps ou de décéder ; mais les observations utilisées sont des données résultant des essais cliniques de courte durée (Caro et coll., 2001 par exemple).

Les estimations des coûts portent principalement sur la maladie d'Alzheimer aux stades moyen et sévère. Il y a peu de données sur la première phase de la maladie pas plus que sur les coûts de la phase très sévère ou terminale de la maladie ou sur le coût des effets secondaires des médicaments. Cette situation n'est pas propre à la maladie d'Alzheimer ; elle est le fait de toutes les pathologies chroniques invalidantes. Les données économiques ne sont pas simples à collecter et de nombreux travaux se contentent d'importer des chiffres produits ailleurs.

L'usage très fréquent du MMSE dans les études économiques n'est pas sans poser problème (Marissal et Laurent, 2001). On doit s'interroger sur la pertinence de variations minimales du MMSE sur de courtes périodes, comme principal indicateur de résultat. Une des hypothèses fortes des analyses coûts-efficacité est que le coût des soins est lié à la capacité cognitive. Or, s'il est clair que c'est au moment où le patient est institutionnalisé que l'implication financière de la collectivité se renforce, il est difficile d'établir une corrélation claire entre l'institutionnalisation et les troubles cognitifs

repérés grâce au MMSE. L'institutionnalisation dépend également de la capacité du patient à accomplir les actes essentiels de la vie quotidienne, de l'apparition de troubles du comportement, de la situation économique, sociale et familiale de l'aidant et de sa capacité à faire face.

Problèmes méthodologiques

Les études économiques rencontrent deux problèmes méthodologiques principaux, qui sont le périmètre de la production de soins et l'évaluation de la production domestique (Michel et coll., 2003).

L'analyse économique nécessite, pour être pertinente, de connaître qui sont les personnes âgées atteintes de maladie d'Alzheimer, quels sont les soins qui leur sont dispensés à ce titre et quel est le coût des services rendus. En d'autres termes, une condition nécessaire à la qualité des études économiques est la délimitation précise de la population cible, de la production des soins et du coût de production des services. Ceci repose sur une bonne coopération des économistes et des cliniciens. Interroger un système de soins sur la part de rationalité économique qu'il met en œuvre, suppose que les pratiques cliniques soient explicites, que les soignants fassent une place à la question économique et s'attachent à fournir des données significatives.

Or, à ces différents niveaux, des difficultés se présentent qui altèrent « mécaniquement » les données de coûts. L'importance du nombre de cas non diagnostiqués a pour conséquence une certaine imprécision dans le dénombrement des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer⁴⁷. Les soins apportés aux personnes âgées atteintes de la maladie diffèrent d'une institution à l'autre et correspondent à des logiques différentes. On est ainsi confronté, dans de nombreuses filières de soins, à des pratiques très diverses et non-standardisées dont l'efficacité est souvent problématique. Les producteurs de soins sont nombreux, professionnels et informels, sociaux et médicaux. Il y a co-production de soins.

La plupart des patients souffrent de polypathologies. Il est malaisé de savoir quelle est la part des coûts qui est strictement imputable à la maladie d'Alzheimer car la majorité de ces patients sont pris en charge « globalement » dans le cadre de dispositifs qui ne distinguent pas la dépendance d'origine physique ou psychique, qu'il s'agisse des prestations spécifiques attribuées par le système de protection sociale, des soins à domicile ou en établissements. Même lorsqu'un établissement dispose de filières spécialisées pour la maladie d'Alzheimer, l'orientation des patients ne se fait pas toujours de façon logique.

47. L'écart entre les estimations de prévalence et l'estimation réalisée à partir des données de l'APA (Allocation personnalisée d'autonomie) est de 179 000 personnes (p. 55, Gallez, 2005).

Le niveau de l'aide informelle est celui qui pose le plus de difficulté, car la contribution de la famille est une contribution à la fois en espèces et en nature, particulièrement complexe à quantifier et à valoriser (McDaid, 2001). Les choix de la collectivité en matière de prise en charge de la démence fixent le montant des coûts directs sanitaires et sociaux, mais ne sont pas sans effet sur les coûts de l'aide informelle.

Les difficultés se situent à la fois au niveau de la mesure du temps d'aide et de sa valorisation. La mesure du temps d'aide est souvent réalisée sur une courte période puis généralisée à la longue période, en raison du déficit de cohortes longues. Le temps d'aide varie au jour le jour, c'est le biais des mauvais jours. L'intensité des soins est variable et les moments de supervision du patient permettent d'autres activités. La valeur de l'aide informelle peut être estimée :

- par l'aidant lui-même ;
- par le montant des allocations versées aux aidants par les pouvoirs publics (Gray et Fenn, 1993) ;
- par le coût de remplacement de l'aidant par un professionnel (Stommel et coll., 1994) ;
- par le coût d'opportunité pour l'aidant de consacrer du temps à son parent atteint de démence.

Plus généralement, il y a une asymétrie entre la relative précision de l'évaluation des coûts médicaux et l'imprécision de l'évaluation des coûts médico-sociaux alors même que ces derniers représentent l'essentiel du coût de la prise en charge. La variation du nombre d'heures d'aide informelle et celle de la durée de séjour en institution restent des phénomènes difficiles à quantifier parce qu'ils se rapportent à la sphère familiale.

En conclusion, la majorité des études se focalisent sur le coût de la maladie et sur la recherche de l'efficacité économique de tel ou tel traitement médicamenteux ou non-médicamenteux, dans l'idée que la démonstration d'une efficacité économique justifierait l'extension du traitement ou de la prise en charge considérés. Les études de coûts sont tributaires de la manière dont l'aide informelle est prise en compte, à la fois au niveau des hypothèses retenues et des modes de valorisation. L'approche de l'aide informelle est généralement une approche statique qui constate la croissance du fardeau selon les stades de gravité de la pathologie. Les études coûts-efficacité font apparaître la complexité d'une réflexion sur l'efficacité des traitements et de modes de prises en charge dont les bénéfices ne se mesurent que très partiellement dans le champ médical et la question d'indicateurs d'efficacité est posée.

Au total, la connaissance économique des conséquences de la maladie d'Alzheimer en France est partielle et demeure insuffisante (Joël, 2002 et 2005).

La production de données économiques longitudinales est une première nécessité pour construire les études prospectives des différentes formes d'aides et de soins utiles aux décideurs.

Par ailleurs, il manque très clairement des études sur le comportement économique des agents face à cette maladie, qu'il s'agisse des familles ou des producteurs de soins. En ce qui concerne les patients, on sait que leur capacité à gérer leurs affaires financières s'altère progressivement au cours de la maladie (Marson et coll., 2000).

La gestion économique de la maladie par les familles et l'entourage, les stratégies économiques pour faire face à la maladie, les transferts inter- et intra-générationnels sont rarement étudiés dans une perspective dynamique, qui tienne compte des revenus et du capital du patient et de sa famille et de l'activité professionnelle de l'aidant. L'existence de seuils dans l'attribution des prestations sociales, la diversité des situations sociales et en particulier la situation particulièrement difficile des populations juste au-dessus des seuils de l'aide sociale, doivent être intégrés dans l'analyse. La maltraitance financière, dont sont victimes certains patients atteints de maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire le fait qu'ils se voient privés d'une partie de leurs ressources ou de leur capital, sans contrepartie véritable en termes de biens et services, doit figurer également dans cette réflexion.

Symétriquement, il serait nécessaire également que les comportements économiques des établissements et services et des tutelles à l'égard des patients atteints de maladie d'Alzheimer fassent l'objet d'analyses précises (sélection de patientèle dans les différentes structures de soins, mode de tarification, gestion économique de parcours de soins théoriquement adaptés à la maladie d'Alzheimer...). On voit s'esquisser des travaux sur l'impact économique de l'application du *case management* aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Jansen et coll., 2005). Il y a lieu de penser que le management des établissements pour personnes âgées dépendantes intègre l'existence de deux populations, l'une souffrant de troubles psychiques et l'autre exclusivement d'incapacités d'origine physique, que la conduite des établissements et services est modulée en conséquence, mais on ne dispose d'aucune recherche à ce sujet. Plus généralement, la manière dont la prise en charge médicale et médico-sociale est surdéterminée par des critères économiques (rareté des ressources, qualification des emplois, complexité des modes de financement...) mériterait quelques approfondissements.

La gestion économique des épisodes de crise par les différents acteurs appellerait un minimum d'attention, dans la mesure où elle mobilise des ressources importantes.

Enfin, la nécessité d'une politique d'aide aux aidants figure désormais de façon incantatoire dans les discours politiques, mais la solidarité à leur égard reste plus que modeste. Une des raisons est probablement l'absence d'études traitant des conséquences économiques voire de l'efficacité des différentes

formes de soutien proposées aux aidants (répit, exonérations de cotisations sociales ou exonérations fiscales...). Les mesures économiques proposées le sont généralement sur la base d'un effet théorique attendu, mais sans aucune vérification de l'hypothèse sous-jacente.

BIBLIOGRAPHIE

ANDLIN-SOBOCKI P, JONSSON B, WITTCHEN HU, OLESEN J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005, **12** (Suppl 1) : 1-27

ANTONANZAS F, RIVE B, BADENAS JM, GOMEZ-LUS S, GUILHAUME C. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ* 2006, **7** : 137-144

BEERI MS, WERNER P, ADAR Z, DAVIDSON M, NOY S. Economic cost of Alzheimer disease in Israel. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002, **16** : 73-80

BLOOM BS, DE POUVOURVILLE N, STRAUS WL. Cost of illness of Alzheimer's disease: how useful are current estimates? *Gerontologist* 2003, **43** : 158-164

BOADA M, PENA-CASANOVA J, BERMEJO F, GUILLEN F, HART WM, et coll. Costs of health care resources of ambulatory-care patients diagnosed with Alzheimer's disease in Spain. *Med Clin (Barc)* 1999, **113** : 690-695

BONIN-GUILLAUME S, ZEKRY D, GIACOBINI E, GOLD G, MICHEL JP. The economical impact of dementia. *Presse Med* 2005, **34** : 35-41

CARO JJ, GETSIOS D, MIGLIACCIO-WALLE K, RAGGIO G, WARD A. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care. *Neurology* 2001, **57** : 964-971

CARO J, SALAS M, WARD A, GETSIOS D, MIGLIACCIO-WALLE K, et coll. Assessing the health and economic impact of galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease in the health care systems of different countries. *Drugs Aging* 2004, **21** : 677-686

CHIU L, TANG KY, LIU YH, SHYU WC, CHANG TP. Cost comparisons between family-based care and nursing home care for dementia. *J Adv Nurs* 1999, **29** : 1005-1012

CLEGG A, BRYANT J, NICHOLSON T, MCINTYRE L, DE BROE S, et coll. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001, **5** : 1-137

CLEGG A, BRYANT J, NICHOLSON T, MCINTYRE L, DE BROE S, et coll. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2002, **18** : 497-507

COON DW, EDGERLY ES. The personal and social consequences of Alzheimer disease. *Genet Test* 1999, **3** : 29-36

COURTNEY C, FARRELL D, GRAY R, HILLS R, LYNCH L, et coll. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004, **363** : 2105-2115

- ERNST RL, HAY JW. Economic research on Alzheimer disease: a review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** (Suppl 6) : 135-145
- EVANS JG, WILCOCK G, BIRKS J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, **7** : 351-369
- FAGNANI F, EVERHARD F, BUTEAU L, DETOURNAY B, DARTIGUES JF. Coût et retentissement de la maladie d'Alzheimer en France : une extrapolation des données de l'étude Paquid. *Rev Geriatr* 1999, **24** : 205-211
- FAGNANI F, LAFUMA A, PECHEVIS M, RIGAUD AS, TRAYKOV L, et coll. Donepezil for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in France: the economic implications. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **17** : 5-13
- FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, HUX M, et coll. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 644-650
- FENN P, GRAY A. Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach. *Pharmacoeconomics* 1999, **16** : 165-174
- FILLENBAUM G, HEYMAN A, PETERSON BL, PIEPER CF, WEIMAN AL. Use and cost of outpatient visits of AD patients : CERAD XXII. *Neurology* 2001, **56** : 1706-1711
- FILLIT H, HILL J. Economics of dementia and pharmacoeconomics of dementia therapy. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005, **3** : 39-49
- FILLIT HD, HILL J, KORCZYN AD, ROMAN GC, BORNSTEIN NM. The costs of vascular dementia: A comparison with Alzheimer's disease. Vascular Dementia. Papers from the 2nd International Congress on Vascular Dementia held in Salzburg, Austria on 24-27 January 2002 (including all abstracts. *J Neurol Sci* 2002, **203-204** : 35-39
- FRANÇOIS C, SINTONEN H, SULKAVA R. The cost-effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease : a markov model in finland. *Clin Drug Invest* 2004, **24** : 373-384
- GALLEZ C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2005
- GARFIELD FB, GETSIOS D, CARO JJ, WIMO A, WINBLAD B. Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD): treatment with galantamine in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002, **20** : 629-637
- GAUGLER JE, ZARIT SH. The effectiveness of adult day services for disabled older people. *Journal of Aging and Social Policy* 2001, **12** : 23-47
- GAUGLER JE, ZARIT SH, TOWNSEND A, STEPHENS MA, TOWNSEND A, GREENE R. Evaluating community-based programs for dementia caregivers: The cost implications of adult day services. *J Appl Gerontol* 2003, **22** : 118-133
- GETSIOS D, CARO JJ, CARO G, ISHAK K. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): Galantamine treatment in Canada. *Neurology* 2001, **57** : 972-978
- GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, NOURHASHEMI F, BALARDY L, MICAS M, et coll. The French network multicenter study. Predictive factors of hospitalization and management of Alzheimer's disease patients (REAL.FR). *Rev Med Interne* 2003, **24** (Suppl 3) : 278s-282s

GIRARD JF, CANESTRI A. La maladie d'Alzheimer. Ministère du travail et des affaires sociales, Paris, 2000

GOTTLIEB BH, JOHNSON J. Respite programs for caregivers of persons with dementia: a review with practice implications. *Aging and Mental Health* 2000, **4** : 119-129

GRAY A, FENN P. Alzheimer's disease: the burden of the illness in England. *Health Trends* 1993, **25** : 31-37

GUILHAUME C. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's disease in Finland. *Eur J Neurology* 2003, **10** (Suppl 1) : 159-160

GUTTERMAN EM, MARKOWITZ JS, LEWIS B, FILLIT H. Cost of Alzheimer's disease and related dementia in managed-medicare. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 1065-1071

HAUBER AB, GNANASAKTHY A, MAUSKOPF JA. Savings in the cost of caring for patients with Alzheimer's disease in Canada: an analysis of treatment with rivastigmine. *Clin Ther* 2000a, **22** : 439-451

HAUBER AB, GNANASAKTHY A, SNYDER EH, BALA MV, RICHTER A, et coll. Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine. *Pharmacoeconomics* 2000b, **17** : 351-360

HUX M, O' BRIEN BJ, ISKEDJIAN M, COLL E. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *CMAJ* 1998, **159** : 457-465

IKEDA S, YAMADA Y, IKEGAMI N. Economic evaluation of donepezil treatment for Alzheimer's disease in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, **13** : 33-39

JANSEN AP, VAN HOUT HP, VAN MARWIJK HW, NIJPELS G, DE BRUIJNE MC, et coll. (Cost)-effectiveness of case-management by district nurses among primary informal caregivers of older adults with dementia symptoms and the older adults who receive informal care: design of a randomized controlled trial [ISRCTN83135728. *BMC Public Health* 2005, **5** : 133

JOEL M. Le coût de la maladie d'Alzheimer : un problème économique délicat. *Med Sci* 2002, **18** : 757-759

JOEL ME. The cost of severe dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2005, **3** (Suppl 1) : S57-S64

JOEL M, GRAMAIN A, COZETTE E, COLVEZ A. Situation économique et qualité de vie des aidants aux malades atteints de démence séniles de types Alzheimer. *Rev Economique* 2000, **51** : 163-184

JOHNSON N, DAVIS T, BOSANQUET N. The epidemic of Alzheimer's disease. How can we manage the costs? *Pharmacoeconomics* 2000, **18** : 215-223

JONES RW, MCCRONE P, GUILHAUME C. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's Disease: An analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective. *Drugs and aging* 2004, **21** : 607-620

JÖNSSON L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005, **3** : 77-86

JÖNSSON L, LINDGREN P, WIMO A, JÖNSSON B, WINBLAD B. The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: a Markov model. *Clin Ther* 1999, **21** : 1230-1240

JÖNSSON L, ERIKSDOTTER JONHAGEN M, KILANDER L, SOININEN H, HALLIKAINEN M, et coll. Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 449-459

KANE RL, ATHERLY A. Medicare expenditures associated with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000, **14** : 187-195

KAVANAGH S, KNAPP M. Costs and cognitive disability: modelling the underlying associations. *Br J Psychiatry* 2002, **180** : 120-125

KHANG P, WEINTRAUB N, ESPINOZA RT. The use, benefits, and costs of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's dementia in long-term care: are the data relevant and available? *J Am Med Dir Assoc* 2004, **5** : 249-255

KINOSIAN BP, STALLARD E, LEE JH, WOODBURY MA, ZBROZEK AS, et coll. Predicting 10-year care requirements for older people with suspected Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 631-638

KIRBY J, GREEN C, LOVEMAN E, CLEGG A, PICOT J. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. *Drugs and aging* 2006, **23** : 227-240

KRONBORG AC, SOGAARD J, HANSEN E, KRAGH-SORENSEN A, HASTRUP L, et coll. The cost of dementia in Denmark : the Odense Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, **10** : 295-304

LANCTÔT K. Cost-benefit analysis of cholinesterase inhibitors in Alzheimer Disease. San Antonia. Report 1999, **TX 2** : 169

LANGA KM, CHERNEW ME, KABETO MU, HERZOG AR, OFSTEDAL MB, et coll. National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly with dementia. *J Gen Intern Med* 2001, **16** : 770-778

LAUNOIS R, GUILHAUME C, FRANÇOIS C, MÆHLUM E. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's in Norway. 6th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, Seville, Spain, May 8-12, 2003

LEON J, NEUMANN PJ. The cost of Alzheimer's in managed care: A cross-sectional study. *Am J Manag Care* 1999, **5** : 867-877

LEON J, CHENG CK, NEUMANN PJ. Alzheimer's disease care: Costs and potential saving. *Health Aff (Millwood)* 1998, **17** : 206-216

LIVINGSTON G, KATONA C, ROCH B, GUILHAUME C, RIVE B. A dependency model for patients with Alzheimer's disease: its validation and relationship to the costs of care--the LASER-AD Study. *Curr Med Res Opin* 2004, **20** : 1007-1016

LOVEMAN E, GREEN C, KIRBY J, TAKEDA A, PICOT J, et coll. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006, **10** : 1-160

LU S, HILL J, FILLIT H. Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case-control study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005, **3** : 92-102

MARISSAL JP, LAURENT P. Impact medico-économique de la prise en charge médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer. *J Econ Med* 2001, **19** : 97-11

MARISSAL JP, SELKE B, LEBRUN T, FRYBOURG JM. Le coût de la maladie d'Alzheimer : analyse de la littérature et réflexions méthodologiques. *Rev Geriatr* 1998, **23** : 121-130

MARSON DC, SAWRIE SM, SNYDER S, MCINTURFF B, STALVEY T, et coll. Assessing financial capacity in patients with Alzheimer disease: A conceptual model and prototype instrument. *Arch Neurol* 2000, **57** : 877-884

MARTIKAINEN J, VALTONEN H, PIRTTILA T. Potential cost-effectiveness of a family-based program in mild Alzheimer's disease patients. *Eur J Health Econ* 2004, **5** : 136-142

MARTIN BC, RICCI JF, KOTZAN JA, LANG K, MENZIN J. The economic cost of Alzheimer disease and related dementia: a population-based study of Georgia Medicaid recipients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000, **14** : 151-159

MCDAID D. Estimating the costs of informal care for people with Alzheimer's disease: methodological and practical challenges. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16** : 400-405

MCDONNELL J, REDEKOP WK, VAN DER ROER N, GOES E, RUITENBERG A, et coll. The cost of treatment of Alzheimer's disease in The Netherlands: a regression-based simulation model. *Pharmacoeconomics* 2001, **19** : 379-390

MCMAHON PM, ARAKI SS, NEUMANN PJ, HARRIS GJ, GAZELLE GS. Cost-effectiveness of functional imaging tests in the diagnosis of Alzheimer disease. *Radiology* 2000, **217** : 58-68

MENZIN J, LANG K, FRIEDMAN M, NEUMANN P, CUMMINGS JL. The economic cost of Alzheimer's disease and related dementias to the California Medicaid program ("Medi-Cal") in 1995. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999, **7** : 300-308

MICHEL JP, GOLD G, HERRMANN F, ZEKRY D, MULLIGAN R, et coll. Sociodemographic and economic aspects. In : *The clinical management of early Alzheimer's disease: A handbook*. VAN-DER-LINDEN M, JUILLERAT AC (eds). Mahwah, NJ, US, Lawrence Erlbaum Associates, 2003 : 1-19

MIGLIACCIO-WALLE K, GETSIOS D, CARO JJ, ISHAK KJ, O'BRIEN JA, et coll. Economic evaluation of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in the United States. *Clin Ther* 2003, **25** : 1806-1825

MOORE MJ, ZHU CW, CLIPP EC. Informal costs of dementia care: Estimates from the National Longitudinal caregiver study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001, **56** : S219-S228

MOUNT C, DOWTON C. Alzheimer disease : progress or profit. *Nature Medecine* 2006, **12** : 780-784

- MURMAN DL, BARBAS NR, FOSTER NL. The costs of caring: Medical costs of Alzheimer's disease and the managed care environment. Social and ethical issues in the care of patients with dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2001, **14** : 168-178
- MURMAN DL, CHEN Q, POWELL MC, KUO SB, BRADLEY CJ, et coll. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002, **59** : 1721-1729
- MURMAN DL, COLEND A. The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease - Can drugs ease the burden? *Pharmacoeconomics* 2005, **23** : 227-242
- NETTEN A, DARTON R, BEBBINGTON A, FORDER J, BROWN P, et coll. Residential and nursing home care of elderly people with cognitive impairment: prevalence, mortality and costs. *Aging Ment Health* 2001, **5** : 14-22
- NEUMANN PJ, HERMANN RC, KUNTZ KM, ARAKI SS, DUFF SB, et coll. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1138-1145
- NEUMANN PJ, ARAKI SS, ARCELUS A, LONGO A, PAPADOPOULOS G, et coll. Measuring Alzheimer's disease progression with transition probabilities: estimates from CERAD. *Neurology* 2001, **57** : 957-964
- NEWCOMER R, MILLER R, CLAY T, FOX P. Effects of the Medicare Alzheimer's disease demonstration on Medicare expenditures. *Health Care Financing Rev* 1999, **20** : 45-65
- O'BRIEN JA, CARO JJ. Alzheimer's disease and other Dementia in nursing homes: Levels of management and cost. *Int Psychogeriatr* 2001, **13** : 347-358
- O'BRIEN BJ, GOEREE R, HUX M, ISKEDJIAN M, BLACKHOUSE G, et coll. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 570-578
- O'SHEA E, O'REILLY S. The economic and social cost of dementia in Ireland. *Int J Clin Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 208-218
- PLOSKER GL, LYSENG-WILLIAMSON KA. Memantine: a pharmacoeconomic review of its use in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2005, **23** : 193-206
- REIFLER BV, COX NJ, JONES BN, RUSHING J, YATES K. Service use and financial performance in a replication program on adult day centers. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999, **7** : 98-109
- REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, et coll. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, **348** : 1333-1341
- RIGAUD AS, FAGNANI F, BAYLE C, LATOUR F, TRAYKOV L, et coll. Patients with Alzheimer's disease living at home in France: costs and consequences of the disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003, **16** : 140-145
- SANO M. Economic effect of cholinesterase inhibitor therapy: implications for managed care. *Manag Care Interface* 2004, **17** : 44-49

SCHULENBERG J, SCHULENBERG I, HORN R. Cost of treatment and cost of care for Alzheimer's disease in Germany. In : *The Health Economics of Dementia*. WIMO AEC (ed). John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 1998 : 217-230

SCUVEE-MOREAU J, KURZ X, DRESSE A. The economic impact of dementia in Belgium: results of the National Dementia Economic Study. *Acta Neurol Belg* 2002, **102** : 104-113

SHELTON P, SCHRAEDER C, DWORAK D, FRASER C, SAGER MA. Caregivers' utilization of health services: results from the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration, Illinois site. *J Am Geriatr Soc* 2001, **49** : 1600-1605

SICRAS A, REJAS J, ARCO S, FLORES E, ORTEGA G, et coll. Prevalence, resource utilization and costs of vascular dementia compared to Alzheimer's dementia in a population setting. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2005, **19** : 305-315

SILVERMAN DHS, GAMBHIR SS, HUANG HSUAN WEN C, SCHWIMMER J, KIM S, et coll. Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: A comparison of predicted costs and benefits. *The Journal of Nuclear Medicine* 2002, **43** : 253-266

SMALL GW, MCDONNELL DD, BROOKS RL, PAPADOPOULOS G. The impact of symptom severity on the cost of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 321-327

SOUETRE EJ, QING W, VIGOUREUX I, DARTIGUES JF, LOZET H, et coll. Economic analysis of Alzheimer's disease in outpatients: impact of symptom severity. *Int Psychogeriatr* 1995, **7** : 115-122

SOUETRE E, THWAITES RM, YEARDLEY HL. Economic impact of Alzheimer's disease in the United Kingdom. Cost of care and disease severity for non-institutionalised patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1999, **174** : 51-55

STOMMEL M, COLLINS CE, GIVEN BA. The costs of family contributions to the care of persons with dementia. *Gerontologist* 1994, **34** : 199-205

STEWART A, PHILLIPS R, DEMPSEY G. Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998, **13** : 445-453

TARIOT PN, FARLOW MR, GROSSBERG GT, GRAHAM SM, MCDONALD S, GERGEL I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama* 2004, **291** : 317-324

TAYLOR DH JR, SLOAN FA. How much do persons with Alzheimer's disease cost Medicare ? *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 639-646

TAYLOR D H JR, SHENKMAN M, ZHOU J, SLOAN A. The relative effects of Alzheimer's disease and related dementias, disability and comorbidities on cost of care for elderly persons. *J of Gerontology* 2001, **56B** : S285-S293

WARD A, CARO JJ, GETSIOS D, ISHAK K, O'BRIEN J, et coll. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, **18** : 740-747

WILKINSON D. Is there a double standard when it comes to dementia care? *Int J Clin Pract Suppl* 2005, **146** : 3-7

WIMO A. Cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a review with methodological considerations. *Drugs Aging* 2004, **21** : 279-295

WIMO A, WINBLAD B. Societal burden and economics of vascular dementia: preliminary results from a Swedish-population-based study. *Int Psychogeriatr* 2003a, **15** (Suppl 1) : 251-256

WIMO A, WINBLAD B. Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003b, **179** : 94-99

WIMO A, KARLSSON G, SANDMAN PO, CORDER L, WINBLAD B. Cost of illness due to dementia in Sweden. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998, **12** : 857-861

WIMO A, WINBLAD B, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, et coll. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003a, **15** : 44-54

WIMO A, WINBLAD B, STOFFLER A, WIRTH Y, MOBIUS HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003b, **21** : 327-340

WOLFSON C, OREMUS M, SHUKLA V, MOMOLI F, DEMERS L, et coll. Donepezil and rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: A best-evidence synthesis of the published data on their efficacy and cost-effectiveness. *Clin Ther* 2002, **24** : 862-886

WOLSTENHOLME J, FENN P, GRAY A, KEENE J, JACOBY R, et coll. Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia. *British journal of psychiatry* 2002, **181** : 36-42

20

Politiques publiques et plans gouvernementaux

Ce chapitre s'appuie en grande partie sur le Rapport d'étude sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (Rapport Gallez) réalisé en juin 2005 pour l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Opeps), Chapitres V et VI (Offre de Soins et Organisation institutionnelle).

Compte tenu de l'augmentation du nombre de cas de maladie d'Alzheimer dans l'ensemble de l'Europe, les différents pays ont à faire face aux mêmes problèmes. Même si les contextes sociaux et les moyens diffèrent d'un pays à l'autre, les objectifs se rejoignent. Ceux-ci ont été définis en six points principaux dans le rapport de l'OCDE⁴⁸ en 2004 (tableau 20.I).

Tableau 20.I : Objectifs des politiques de lutte contre la maladie d'Alzheimer en Europe (rapport de l'OCDE 2004)

Maintenir à domicile le plus longtemps possible et retarder l'institutionnalisation
Aider les aidants afin de faciliter le maintien à domicile
Favoriser une participation des patients à leurs soins le plus longtemps possible
Coordonner les services au niveau local
Promouvoir une égalité dans le traitement des besoins
Favoriser le diagnostic précoce

Situation organisationnelle en France

L'organisation du système de santé en France est caractérisée par une grande complexité avec de multiples structures associant un système médical libéral privé surtout ambulatoire et un système public surtout hospitalier, avec des administrations tutélaires séparées pour les aspects sanitaires et les aspects sociaux aux niveaux local, régional et national. Cette complexité explique que les politiques publiques en matière de santé sont fondées sur des plans

48. Organisation de coopération et de développement économiques

nationaux relayés par des plans régionaux. Seuls ces plans peuvent impulser et structurer une démarche « volontariste » et cohérente concernant une maladie ou un problème de santé donné, si on considère que ce domaine est une priorité de santé publique et nécessite une action concertée pour progresser dans la résolution des problèmes posés.

La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés ont été pratiquement ignorés par les décideurs politiques jusqu'à la fin du XX^e siècle. Une des preuves les plus remarquables de cette ignorance est le rapport du Haut comité de santé publique de 1998, censé faire le point sur les problèmes majeurs de santé publique de notre pays à cette époque et qui ne mentionnait ni la maladie d'Alzheimer, ni la démence alors que ces affections touchaient déjà au moins 500 000 français.

La prise de conscience de l'importance du problème par les autorités politiques et les administrations de la santé date seulement du début du XXI^e siècle en raison du vieillissement plus marqué de la population, notamment après la pause relative liée à la dénatalité de la période de la guerre de 1914-1918, de l'émergence de traitements et de modes de prise en charge de ces maladies, de la médiatisation de certains cas célèbres comme Ronald Reagan, et de l'action des associations de familles de malades réunies dans une seule association nationale, l'Association France Alzheimer.

Plans nationaux

Un premier plan national intitulé « Programme d'actions destiné aux personnes souffrant de maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées » a été lancé pour la période 2001-2004 de manière conjointe par les Ministères de la santé, des affaires sociales et le Secrétariat d'État auprès des personnes âgées. Ce plan comportait six objectifs majeurs :

- identifier les premiers symptômes et orienter ;
- structurer l'accès à un diagnostic de qualité ;
- préserver la dignité des personnes ;
- soutenir et informer les personnes malades et leurs familles ;
- améliorer les structures d'hébergement et les renforcer ;
- favoriser les études et la recherche clinique.

Ce premier plan a entraîné la création des premiers Centres mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) à vocation régionale et des Consultations mémoire (CM) à vocation plus locale. Le plan a été conforté par la mise en place de l'Allocation personnalisée autonomie (APA) et des Centres locaux d'information et de coordination gérontologiques (CLIC).

Dans la prolongation de ce premier plan, un deuxième plan national intitulé « Plan Alzheimer et maladies apparentées » a été lancé pour la période 2004-2007 par le Ministère des solidarités, de la santé et de la famille et le Secrétariat d'État aux personnes âgées avec dix objectifs (tableau 20.II).

Tableau 20.II : Dix objectifs du plan Alzheimer et maladies apparentées (2004-2007)

Reconnaître la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées comme une maladie à part entière et promouvoir le respect de la personne malade
Anticiper les besoins des malades et des familles et faciliter l'adaptation de l'offre aux besoins
Faciliter le diagnostic précoce et sa qualité afin de ralentir l'évolution de la maladie et de prévenir ses complications
Mettre en place une politique d'accompagnement renforcée pour les malades à un stade précoce et les familles
Mieux accompagner les malades qui vivent à domicile
Adapter les établissements d'hébergement pour personnes âgées pour prendre en compte la spécificité de cette maladie
Développer la formation des professionnels et aider les bénévoles
Faciliter la prise en charge des malades en situation de crise
Prendre en compte la spécificité des patients jeunes
Favoriser les études et la recherche clinique

Ce deuxième plan, doté d'un budget d'environ 200 M€, a permis de conforter l'offre de soins avec la création de 25 CMRR réunis dans une Fédération nationale et de 366 CM⁴⁹ mises en réseau avec les CMRR. L'objectif d'arriver à une CM pour 15 000 habitants de plus de 75 ans devrait être atteint en 2007. La maladie d'Alzheimer a été identifiée dans les affections de longue durée et une réflexion éthique nationale a été mise en place autour de la maladie d'Alzheimer avec l'organisation de 5 colloques nationaux. Une incitation forte et des moyens ont été affectés pour la création de réseaux de santé, d'accueil de jour (15 500 places prévues en 2007) et de structures d'hébergement temporaire. La volonté de stimuler la recherche neuroscientifique s'est concrétisée par l'annonce en 2006 d'un « Plan sur le cerveau et les maladies du système nerveux » (dans le cadre du plan Solidarité-grand-âge), à l'origine de la création de neuropôles régionaux. Enfin, un appel d'offre « Neurosciences, neurologie et psychiatrie » de l'Agence nationale de la recherche (ANR) a été lancé en 2007, incluant un volet « Alzheimer et syndromes apparentés » ainsi qu'un appel d'offre « Longévité et vieillissement ».

Dispositif d'offre de soins en France

Les données concernant l'offre de soins en France proviennent essentiellement des administrations chargées de la prise en charge des personnes âgées (Dhos, DGAS, Drass), des instituts et services producteurs de données statistiques (Drees, Irdes, Insee, Fnors) et de fédérations (Fédération Médéric Alzheimer, Fédération nationale des CMRR). Un constat a été dressé à

49. Au 31 décembre 2006, 366 consultations mémoire (labellisées et susceptibles d'être labellisées). Voir le site Internet : <http://www.sante.gouv.fr>

l'occasion du rapport de l'Opeps en 2005⁵⁰ et mis à jour pour cette expertise. Cependant, il ne s'agit pas d'une analyse mettant en relation les besoins et les structures existantes.

Les services de prise en charge de la maladie d'Alzheimer sont de trois types : diagnostic, information/coordination et prise en charge médicale et médico-sociale (tableau 20.III).

Un état des lieux 2007 sur les dispositifs de prise en charge et d'accompagnement des personnes malades et de leurs aidants vient d'être publié par la Fondation Médéric Alzheimer⁵¹. Cette nouvelle enquête montre une évolution positive du nombre de dispositifs et activités proposées. Mais elle révèle également la persistance de disparités géographiques régionales et départementales au niveau de l'offre.

Tableau 20.III : Types de services et de structures de prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en 2007

Type de services	Structures	Nombres de structures en France métropolitaine (taux pour 1 000 personnes âgées de plus de 75 ans)
Diagnostic	Consultations mémoire	366 ¹
	Centres mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR et centres hospitaliers)	25 ¹
	Neurologues libéraux	763 ² (0,97)
Information/coordination	Centres locaux d'information et de coordination (CLIC) labellisés selon l'étendue de leur mission	538 ³
	Réseaux de coordination gérontologiques	52 ¹
	Structures d'aide aux aidants	237 (0,06) ²
Prise en charge médicale, médico-sociale	Médecins de ville (généralistes, psychiatres, neuropsychiatres)	114 227 (11,83) ²
	Services de soins infirmiers à domicile	80 643 places (18,25) ²
	Accueil de jour	4 085 places ¹
	Hébergements temporaires	2 500 places ¹
	Établissements d'hébergement pour personnes âgées Ehpa	
	Ehpad (dépendantes)	666 997 places ²
	Services d'aide à domicile Hôpitaux	671 000 places ²

¹Source : DGS, Bilan de la mise en œuvre du plan Alzheimer pour les dispositifs sanitaires au 31 décembre 2006

²Source : Opeps, Rapport Gallez sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, 2005

³Source : Ministère de la santé et des solidarités, 2006, <http://www.personnes-agees.gouv.fr/>

50. Opeps, Rapport Gallez sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, 2005

51. Annuaire national 2007. Dispositifs de prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées et dispositifs d'aide à leurs aidants familiaux. Fondation Médéric Alzheimer, Paris, 2007 : 446 p

La plupart de ces services ont largement augmenté leur capacité d'accueil au cours de ces trois dernières années.

La figure 20.1 illustre le parcours du patient et de sa famille au sein de ces différents dispositifs.

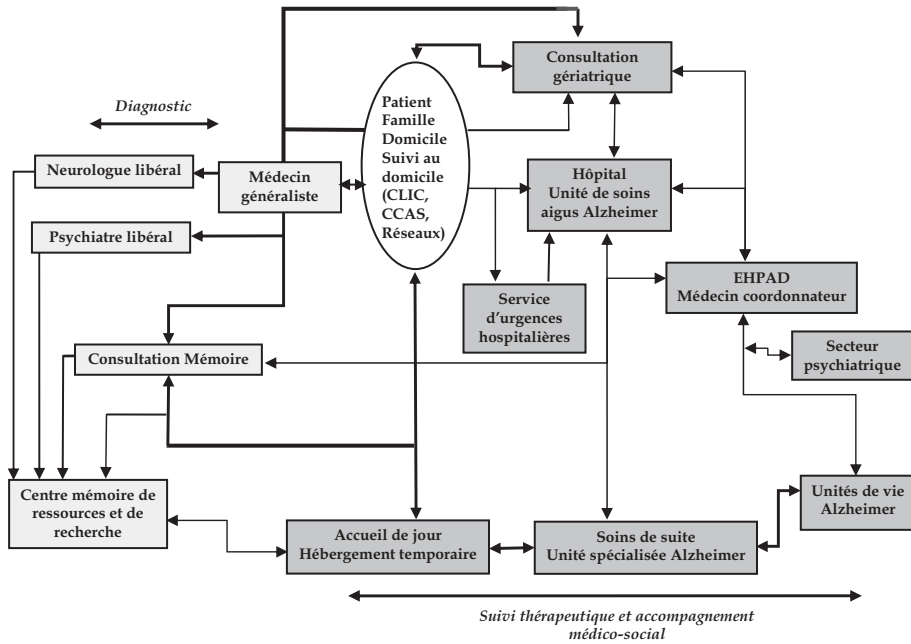


Figure 20.1 : Dispositif de prise en charge pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

Politiques européennes de prise en charge

Au regard de l'ancienneté des politiques sanitaires ou sociales (cancer, lutte contre les maladies infectieuses), la prise en charge de la démence de type Alzheimer dans sa globalité est un domaine relativement nouveau des politiques publiques. Rares sont les pays de l'OCDE ayant des politiques spécifiques de prise en charge de la maladie d'Alzheimer ou des symptômes apparentés, contrairement par exemple à la lutte contre le cancer⁵². Dans la plupart des pays développés, la prise en charge des démences est comprise dans des

52. La maladie d'Alzheimer n'a fait que depuis peu l'objet de création de centres spécifiques de prise en charge alors que les centres de lutte contre le cancer existent depuis plus de 40 ans.

domaines plus vastes : celui de la prise en charge de la dépendance, comme en Allemagne et dans les pays nordiques, ou celui de la maladie comme en Espagne. Cette différence par rapport à d'autres pathologies peut s'expliquer de deux manières : d'une part la maladie d'Alzheimer touche principalement des personnes âgées et renvoie à la politique du vieillissement ; d'autre part les conséquences de la maladie et leurs prises en charge sont du domaine des services sociaux ou médico-sociaux qui, dans un grand nombre de pays, sont séparés des services de santé et ne font pas l'objet de politiques spécifiques (Leichsenring, 2003).

Concernant la prise en charge des personnes dépendantes, la plupart des pays européens soulignent la nécessité d'une coordination entre les institutions organisationnelles, et nombre d'entre eux s'orientent vers une compensation individualisée et une gestion de proximité.

Une étude des formes d'organisation et de mise en œuvre des politiques de prise en charge de la perte d'autonomie dans différents pays européens montre un rapprochement sensible des approches sur deux points essentiels : premièrement, la prise en charge de la perte d'autonomie axée sur une réponse individualisée aux besoins et, deuxièmement, la nécessité d'une gestion des systèmes fondée sur la proximité (Brillet et Jamet, 2004).

Un panorama des législations et des pratiques en Europe au regard de la compensation de la perte d'autonomie des personnes âgées dépendantes montre qu'une majorité des pays européens a fait le choix de passer progressivement d'une réponse constituée par des prestations uniformes, standardisées, assises sur des barèmes, des grilles et des taux d'incapacité à une approche plus fondamentalement personnalisée partant d'une évaluation des besoins de la personne dans son environnement de vie et donnant lieu à un plan d'aide concerté. En Europe, les dispositifs sont, dans la majorité des cas, bâtis selon une logique similaire qui part des besoins de la personne (*needs lead*). Une analyse du panier de biens et de services des personnes âgées dépendantes dans six pays européens (Allemagne, Espagne, Italie, France, Royaume-Uni et Suède) montre que, si le financement, le contenu du plan d'aide, la diversité des réponses et les acteurs peuvent être différents (notamment entre l'Allemagne et les autres pays de l'étude), l'approche est en revanche la même, à savoir une évaluation individualisée des besoins « sur-mesure » faisant intervenir diverses compétences (médicale, sociale, psychologique...) et aboutissant à un plan d'aide qui apporte une réponse globale déclinée en plusieurs actions (Le Bihan-Youinou et Martin, 2003).

Étroitement liée à l'évolution de la philosophie de la prise en charge mettant l'accent sur une compensation individualisée des besoins des personnes, la transformation des modes de gestion et d'organisation des dispositifs connaît dans la plupart des pays européens des points communs fondamentaux, notamment un rapprochement des centres de responsabilité vers le niveau

local. Les raisons pour lesquelles cette gestion de proximité a été privilégiée tiennent à la possibilité d'organiser des équipes d'évaluation des besoins des personnes de la façon la plus efficace, de prendre des décisions plus rapidement en raccourcissant les circuits de décision et de mettre en place un suivi adapté sur la base de référents.

Dans la plupart des pays européens, on constate un mouvement général de décentralisation et de transferts des compétences relatives à la compensation aux acteurs de proximité mais dans un cadre qui reste cependant national et qui organise des liens étroits entre le niveau central et les collectivités territoriales.

La coordination est un thème récurrent dans le secteur sanitaire et médico-social. Elle est fréquemment évoquée comme un moyen de maillage des territoires pour développer les liens de proximité afin que le malade ainsi que son entourage soient bien à la fois partie prenante et centre de la prise en charge. En second lieu, c'est la question de la coordination entre les services de soins et d'aide à domicile et les établissements qui se pose dans le but d'assurer un service complet. Ceci ne peut se faire que dans le cadre de la mise en place de réseau gérontologique sur un territoire donné.

Les expériences étrangères dans le domaine de la coordination permettent de tirer des enseignements sur la mise en place de soins coordonnés ou intégrés.

Ainsi, différents pays (États-Unis, Allemagne, Angleterre) ont expérimenté des modalités de parcours de soins coordonnés en s'appuyant sur des modèles de prise en charge hiérarchisée en fonction des besoins des malades (annexe 3). Ce type d'approche novatrice fait successivement appel à un « gestionnaire de soins » (*disease/care manager*) puis à un « gestionnaire de cas » (*case manager*).

En relais des actions pour la promotion de la santé, les programmes de « gestion des soins » développés initialement pour répondre aux besoins de personnes atteintes de maladie chronique (diabète, insuffisance cardiaque, asthme...) ont pour objectif principal d'encourager l'éducation thérapeutique en favorisant une meilleure prise en charge de leur pathologie par les malades eux-mêmes. Ils visent à améliorer les connaissances des patients, et éventuellement de leur famille, et à développer leurs compétences. Ces programmes tendent également à favoriser la coordination des soins (aide à l'orientation des patients, planification des consultations et des soins...). Concrètement, le modèle d'intervention le plus commun se fonde sur des appels téléphoniques émis par un professionnel de santé. Au-delà de la dimension technique des entretiens, la capacité à développer une relation d'empathie avec le patient est considérée comme essentielle.

Lorsque les besoins de soins s'intensifient et que les risques pour le patient atteignent un certain seuil, un niveau d'action supplémentaire consiste à mettre en place une gestion des soins plus personnalisée par l'intervention d'un gestionnaire de cas. La gestion de cas consiste à développer une fonction d'appui pour la prise en charge individuelle des situations les plus diffi-

ciles. Cet appui ne se limite pas au seul champ sanitaire mais englobe le versant social. Ainsi, le gestionnaire de cas – le plus fréquemment une infirmière – constitue un correspondant privilégié et unique, responsable de la prise en charge globale du patient. C'est aussi un interlocuteur direct de la personne, de sa famille et du médecin traitant. Son action est par principe continue dans le temps (y compris dans les situations d'hospitalisation). Ce type d'intervention a été appliqué pour le suivi des personnes âgées dans différents pays et démontre un bon niveau de preuve quant à l'amélioration à l'accessibilité aux aides, de l'utilisation des soins, de l'autonomie et du respect des règles de bonnes pratiques, tout en diminuant le recours à l'institutionnalisation, les hospitalisations et les coûts médico-sociaux. En France, la coordination des soins pour les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer par des gestionnaires de cas a été également expérimentée, notamment dans la région Nord – Pas-de-Calais dans le cadre du modèle PRISMA et son évaluation est actuellement en cours.

Comme mentionné précédemment, la prise en charge des personnes est de plus en plus souvent individualisée et elle se met en place dans des territoires restreints (par exemple, les communes au Danemark ou en Suède). Elle nécessite le recours à des personnes spécifiquement formées mandataires des personnes. Elles peuvent être comme dans le cas du Royaume-Uni des membres d'associations ou des personnes membres d'un réseau intégré. Des soins coordonnés ne réduisent pas totalement la charge des familles ou des bénévoles (Leichsenring, 2003). Enfin, dans une revue de la littérature, Johri précise les conditions de succès de la mise en place de soins intégrés aux personnes âgées (Johri et coll., 2003) :

- un référent (gestionnaire de cas) coordonnant les interventions médicales et sociales, responsable du suivi sur le long terme de la coordination des différentes interventions ;
- une prise en charge multidisciplinaire, sociale, médicale et paramédicale, avec des objectifs de prise en charge communs ;
- une porte d'entrée unique et une évaluation multidisciplinaire, avec un outil commun ;
- des incitations financières – positives ou négatives – à la coordination.

Le gestionnaire de cas aurait ainsi comme tâche de dresser un bilan des aides disponibles, que ce soit les aides publiques (en espèce ou en nature), ou celles relevant de l'assurance, afin de mettre en place un plan d'aide cohérent. En France, le réseau mémoire Nord – Pas-de-Calais expérimente actuellement la mise en place d'une infirmière coordinatrice au sein du réseau. De cette expérience innovante, il est possible de dresser un profil de poste pour la coordination des soins (annexe 4).

496 Les personnes âgées et leur entourage utilisent l'information pour accéder à la détection et à la prise en charge. Ils sont également producteurs de soins

et de prise en charge et enfin financeurs des soins. Un des objectifs des politiques est de les mettre au cœur du dispositif et de rendre accessible à tous des soins de qualité en privilégiant le maintien à domicile. Ceci suppose qu'il existe une information disponible, mais aussi des institutions de soutien des aidants et des malades. Les associations de malades jouent en partie ce rôle à la fois par l'information qu'elles fournissent et par les soutiens au travers de groupes qu'elles proposent. Par ailleurs, les CLIC, les CMRR et les médecins de ville fournissent également des informations. Si l'information est donc disponible, force est de constater que le soutien aux aidants n'est pas encore totalement réalisé.

Tous les pays d'Europe, ainsi qu'il a été constaté dans de nombreux rapports, sont confrontés à la difficulté de la prise en charge des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les enquêtes réalisées par Colvez et collaborateurs (2002) permettent de faire le point sur les prises en charge dans différents pays de la communauté européenne. Par ailleurs, les études révèlent des différences notables dans les prestations à domicile et en institutions prévues dans la législation de plusieurs pays européens.

En Europe, quatre types de programmes alternatifs se développent :

- une prise en charge complète à domicile à l'exemple des services sociaux de la ville de Copenhague qui assurent cette prise en charge dans le cadre général des services de soins à domicile. La prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer représente un programme renforcé incluant l'intervention d'infirmières, de psychologues, d'aides à domicile et de médecins ;
- les structures de vie de type *group living* (Suède) ou le modèle Cantou⁵³ (France) qui sont des habitats spéciaux de type appartement communautaire. Dans ces structures, la prise en charge s'effectue autour d'un espace à vivre commun. Ils comprennent entre 7 et 12 chambres personnelles. La vie est organisée autour des activités domestiques par une maîtresse de maison. La structure n'est pas techniquement médicalisée. C'est une des versions possibles de l'hébergement temporaire ;
- les centres experts (Belgique). Ils sont issus des services médicaux qui, en plus du diagnostic, assurent en consultation externe un suivi de la prise en charge sur les plans médical et social, que la personne soit en institution ou à domicile, selon le modèle des CMRR ;

53. La première unité de vie appelée « Cantou » (qui signifie « au coin du feu ») a vu le jour à Rueil-Malmaison en 1977 dans le cadre du foyer Emilie de Rodat à l'initiative de son directeur Georges Caussanel.

- les centres de jour assurent, aux personnes qui souhaitent garder le malade à domicile, un soulagement de jour (d'une demi-journée à 6 jours). C'est le modèle de l'accueil de jour en France.

Les différentes évaluations qui ont été faites montrent que :

- quelle que soit la forme d'aide, la charge pour les proches est importante ;
- quel que soit le programme alternatif, il n'y a pas totale substitution entre l'aide formelle et l'aide informelle ;
- les programmes proposés ont tous un impact sur le bien-être des aidants autre que via les contributions budgétaires et temporelles que ces programmes produisent ;
- les unités de vie du type Cantou ou *group living* ont des effets positifs sur un plus grand nombre de dimensions du bien-être des aidants. Il apparaît donc nécessaire de les développer tout en préservant la liberté des malades et de leurs proches pour d'autres structures.

Réflexion sur les perspectives en France

Le récent plan « Solidarité grand âge » devrait permettre une amélioration de la prise en charge en Ehpad avec une amélioration annoncée du ratio nombre du personnel/nombre de malades, actuellement très inférieur à 1 en France. Le rapport Gallez⁵⁴ établi par le Parlement en juin 2005 sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés a fait un certain nombre de recommandations pour améliorer la situation des malades et de leur famille. Trois de ces recommandations ont été particulièrement soulignées par les députés et les sénateurs :

- changer l'image de la maladie dans la population par des campagnes d'information, notamment pour promouvoir une détection plus rapide et dédramatiser le vécu de la maladie ;
- aider le médecin généraliste et coordonner l'ensemble des prises en charge par la création d'un interlocuteur unique, le « gestionnaire de cas » (ou *case manager*) qui serait responsable de la coordination des soins de façon personnalisée ;
- donner un nouvel élan à la recherche clinique et en santé publique, sans oublier la recherche fondamentale par la réalisation d'un appel d'offre ambitieux couvrant tous les aspects de la prise en charge de la maladie.

54. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, présenté par Mme Cécile GALLEZ, Députée, juin 2005

Le gouvernement semble suivre ces recommandations puisque la maladie d'Alzheimer a été déclarée « grande cause nationale » en 2007, que des expériences de « gestionnaire de cas » sont actuellement en cours, qu'un appel d'offre spécifique de l'ANR est attendu et qu'un effort de soutien sans précédent contre la maladie d'Alzheimer a été annoncé en juin 2007 par le Président de la République, avec un « plan Alzheimer » équivalent au « plan cancer » et un budget annoncé de l'ordre d'un milliard et demi d'euros.

En conclusion, la prise en charge de la maladie d'Alzheimer concerne un grand nombre d'institutions et se situe dans une problématique sanitaire et médico-sociale. Les personnes atteintes et leurs proches sont des acteurs majeurs de la prise en charge. Ils contribuent lourdement au maintien à domicile et cette contribution est source de grandes difficultés (psychologiques, sanitaires et financières) pour les proches. Si l'APA et la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) permettent d'apporter un réel soutien aux proches, il leur reste néanmoins, du fait des caractéristiques de la maladie et en situation de manque d'offres à domicile, une charge importante. La réduction prévisible du nombre des aidants naturels fait que les services de soins et d'assistance à domicile sont un gisement d'emplois non négligeable que la puissance publique devrait promouvoir au même titre que les emplois de services. Ce qui suppose que les formations soient mises en place.

À l'instar de l'ensemble des pays européens, l'objectif principal des politiques est de favoriser des soins de qualité à domicile le plus longtemps possible. Ce qui suppose que soit affirmé que le recours à l'institution est le dernier recours ou un recours temporaire. De ce fait, il est nécessaire de redéployer les ressources matérielles et humaines vers les alternatives qui facilitent le maintien à domicile en prenant comme exemple les pays nordiques. Les exemples étrangers mettent en évidence une nécessaire individualisation des programmes avec une responsabilité des collectivités locales pour la coordination. Mais cette individualisation nécessite que la coordination ne se limite pas au médico-social et qu'elle intègre les partenaires du système de santé dans le cadre de territoires plus petits que le département.

Il est indéniable que les deux premiers plans gouvernementaux (2001-2004 puis 2004-2007) ont permis de prendre la mesure du phénomène et de développer des structures de qualité sur l'ensemble du territoire pour une meilleure prise en charge des malades, pour la recherche et pour l'évaluation. Cependant, de nombreux problèmes restent encore à résoudre, notamment pour la détection plus précoce de la maladie qui reste souvent diagnostiquée à un stade tardif, pour le suivi des malades en raison de l'absence de recommandations officielles, pour l'évaluation des besoins en hôpitaux de jour ou en accueil de jour, pour préciser la place des hébergements temporaires, des foyers logements, des Ehpad.

BIBLIOGRAPHIE

BRILLET R, JAMET P. Pour une prise en charge solidaire et responsable de la perte d'autonomie. Mission de préfiguration de la CNSA: Secrétariat d'Etat aux personnes Handicapées, 2004

COLVEZ A, JOËL ME, MISCJLICH D. La maladie d'Alzheimer : Quelle place pour les aidants. Masson, Paris, 2002

JOHRI M, BELAND F, BERGMAN H. International Experiments in integrated care for the elderly: a synthesis of the evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, **18** : 222-235

LE BIHAN-YOUIYOU B, MARTIN C. Comparer les paniers de biens et de services aux personnes âgées dépendantes en Europe. *In* : La dépendance des personnes âgées, quelles politiques en Europe. MARTIN C (ed). ENSP, Rennes, 2003

LEICHSENRING K. Providing integrated health and social care for older persons – A European Overview: European centre for social welfare policy and research, 2003

Synthèse

La maladie d'Alzheimer a été décrite il y a aujourd'hui cent ans. Avec l'allongement de la durée de vie, principalement dans les pays développés, son incidence augmente de façon vertigineuse. Les projections actuelles avoisinent un doublement du nombre de personnes atteintes par période de 20 ans.

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus fréquemment rencontrée (environ 70 % des cas de démence). Les perturbations les plus précoces et les plus fréquentes sont des troubles bénins de la mémoire portant sur les faits récents et le plus souvent sur des détails de la vie quotidienne. Il s'ensuit une lente évolution des symptômes qui vont progressivement s'étendre à des troubles de l'organisation et de la programmation (fonctions exécutives), du langage (aphasie), une maladresse gestuelle (apraxie), un défaut de reconnaissance des objets, des lieux, des personnes (agnosie). La maladie s'accompagne également de divers troubles du comportement qui viennent aggraver les troubles cognitifs et peuvent diminuer la tolérance de l'entourage du patient : repli sur soi, apathie, symptômes dépressifs, troubles du sommeil, de l'appétit, agitation, hallucinations... Enfin, des signes neurologiques somatiques apparaissent le plus souvent, entraînant des troubles de l'équilibre, de la marche, et augmentent le risque de chutes. La maladie d'Alzheimer, perçue comme une lente et inexorable dégradation intellectuelle et physique des patients, renvoie une image très négative à la société.

Un objectif poursuivi par les cliniciens est de repérer des patients atteints de troubles cognitifs n'ayant pas encore de retentissement sur les activités ou l'autonomie. Ces troubles peuvent être considérés comme une première phase symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Le terme le plus couramment utilisé pour définir l'atteinte de ces patients est actuellement celui de *Mild Cognitive Impairment* (MCI), soit déclin cognitif léger. Ces patients présentent un risque plus élevé de développer un syndrome démentiel après une ou plusieurs année(s) de suivi.

Il existe une minorité de cas de transmission familiale monogénique (environ 1 % des malades) qui surviennent de façon beaucoup plus précoce, parfois avant même l'âge de 40 ans. Dans la majorité des cas, la maladie d'Alzheimer apparaît comme une pathologie multifactorielle résultant de l'interaction de divers facteurs environnementaux, épigénétiques et de facteurs génétiques qui pourraient favoriser son apparition. Différentes études

ont identifié des « facteurs de risque » et des « facteurs de protection ». Des facteurs cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle seraient des facteurs de risque. À l'inverse, une bonne hygiène de vie (activités physique et intellectuelle, consommation de poisson...) semble exercer des effets protecteurs.

Aujourd'hui, en France, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est porté tardivement et la prise en charge des patients est hétérogène. Les médicaments symptomatiques actuellement disponibles ont une efficacité modeste (parfois contestée) sur l'évolution de la maladie. D'autres ressources existent ; elles visent à stimuler, consolider les fonctions du patient, améliorer son bien-être et ses capacités d'autonomie et à soutenir sa famille.

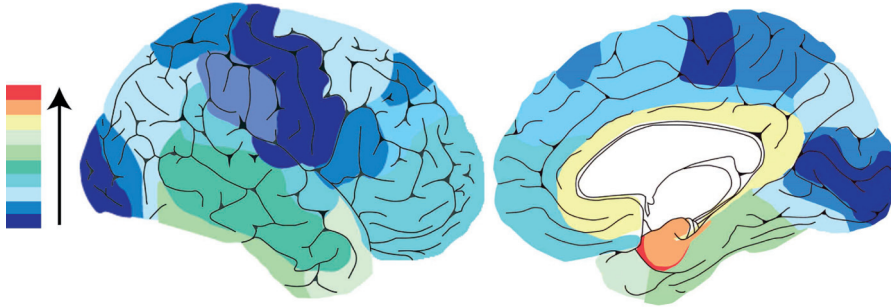
Enfin, outre le poids douloureux de la maladie, celui du coût financier – pour les familles et pour la société – est loin d'être négligeable, et des projections économiques selon les différents scénarios qui peuvent être aujourd'hui envisagés s'avèrent indispensables.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par des lésions cérébrales

Le diagnostic certain de maladie d'Alzheimer repose sur l'observation de lésions cérébrales caractéristiques (généralement constatées à l'occasion d'un examen *post mortem*) : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Ces altérations microscopiques sont associées à des modifications macroscopiques. Le poids et le volume du cerveau sont en moyenne diminués. Des aires corticales qui jouent un rôle dans les fonctions mnésiques et sont situées à la face interne des hémisphères – le cortex entorhinal et l'hippocampe – sont les premières à perdre du volume, suivies par les régions du cortex impliquées dans des fonctions telles que le langage, l'analyse complexe des influx visuels ou auditifs ou la programmation des mouvements volontaires.

L'examen microscopique met en évidence deux types de lésions – neurofibrillaires et amyloïdes – l'une et l'autre localisées dans des régions spécifiques du cerveau.

La pathologie neurofibrillaire est due à l'accumulation pathologique dans le neurone d'une protéine naturellement présente, la protéine Tau. Cette protéine joue un rôle dans la polymérisation des microtubules. La pathologie amyloïde est quant à elle caractérisée par l'accumulation extracellulaire d'un peptide normalement présent à faible concentration, le peptide β -amyloïde ou A β . La fonction normale de ce peptide et de son précurseur demeure méconnue.



Carte de densité des lésions neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer en fonction de la topographie (d'après Duyckaerts et Dickson, 2003)

L'échelle de couleur va du moins au plus sévèrement touché. À noter l'atteinte très sévère (rouge) du cortex transentorhinal, l'atteinte marquée (chamois) du cortex entorhinal et le respect des aires sensorielles primaires (en bleu sombre).

Les accumulations de peptide $A\beta$ et de protéine Tau prennent différents aspects morphologiques. Le peptide $A\beta$ extracellulaire peut former des dépôts volumineux, faiblement concentrés, en « carte de géographie » : les dépôts diffus. Les dépôts focaux de peptide $A\beta$ sont, au contraire, denses et de forme sphérique. Ils ont des caractéristiques physico-chimiques propres aux substances amyloïdes : insolubilité dans les solvants habituels, structure fibrillaire en microscopie électronique et affinité pour certains colorants comme le rouge Congo ou la thioflavine. Le peptide $A\beta$ se dépose également dans la paroi des vaisseaux (angiopathie amyloïde). La dégénérescence neurofibrillaire est l'agrégation de protéine Tau dans le corps cellulaire du neurone. Les « fibres tortueuses » (*neuropil threads*) sont des prolongements nerveux, principalement dendritiques, chargés de protéine Tau. Cette protéine s'accumule également dans les axones qui entourent les dépôts focaux de peptide $A\beta$, formant la couronne de la plaque sénile. La plaque sénile est donc constituée d'un dépôt focal de peptide $A\beta$ entouré d'une couronne d'axones enrichis en protéine Tau.

Concernant la topographie des lésions, la pathologie neurofibrillaire affecte préférentiellement le cortex entorhinal, l'hippocampe et les aires associatives. Elle touche aussi des structures sous-corticales : les noyaux limbiques du thalamus, le noyau basal de Meynert qui assure l'innervation cholinergique du cortex, le locus cœruleus (innervation noradrénergique) ou les noyaux du raphé (innervation sérotoninergique). Les dépôts diffus et focaux de peptide $A\beta$ sont observés dans le cortex cérébral. Des dépôts uniquement de type diffus sont observés dans les noyaux gris centraux et le cervelet.

L'analyse d'un grand nombre de cas, d'âge et de gravité variables, a permis de retracer l'évolution spatiale et temporelle des lésions et d'en décrire les sta-

des. Les lésions neurofibrillaires intéressent successivement la région entorhinale (stades I et II de Braak), hippocampique (stades III et IV), et néocorticale (stades V et VI). Chaque stade ajoute une nouvelle structure touchée à celles qui l'étaient au stade précédent. Il en est de même pour les 5 « phases » de Thal qui décrivent l'évolution des dépôts de peptide A β , qui surviennent de façon successive et additive, dans le néocortex, dans l'aire entorhinale et l'hippocampe, dans les noyaux sous-corticaux, dans le tronc cérébral et finalement dans le cervelet.

La progression des lésions neurofibrillaires dans le cortex (cortex entorhinal puis hippocampe, et enfin néocortex) correspond à la progression des symptômes. En revanche, les dépôts de peptide A β sont moins bien corrélés aux symptômes. Il est fréquent de trouver, chez un sujet âgé considéré comme intellectuellement normal, des dépôts diffus de peptide A β dans le cortex cérébral associés à des dégénérescences neurofibrillaires dans l'hippocampe et le cortex entorhinal. Ces lésions paraissent constantes dans le cerveau de centenaires ayant fait l'objet d'un examen *post mortem*. Elles peuvent être rencontrées chez des sujets jeunes considérés comme asymptomatiques. Leur signification est discutée. Leur fréquence a laissé penser qu'elles pouvaient rester stables et n'être le témoin que du vieillissement cérébral physiologique, un concept aux limites peu précises. Selon une autre hypothèse, ces lésions, même sans conséquence clinique, pourraient signer la présence d'une maladie d'Alzheimer encore asymptomatique.

De nombreuses inconnues demeurent dans la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et dans ses corrélations cliniques, notamment du fait de la rareté des études *post mortem* systématiques de patients atteints de maladie d'Alzheimer et de sujets âgés normaux (particulièrement en France). L'hypothèse la plus communément admise aujourd'hui de la « cascade amyloïde » suppose que les dépôts de peptide A β sont à l'origine de la pathologie neurofibrillaire. Pourquoi, dans cette hypothèse, observe-t-on, dans les stades précoces, des lésions neurofibrillaires sans dépôts amyloïdes ? Le peptide A β peut-il s'accumuler dans le parenchyme avant la constitution des plaques séniles ? Quelle est la relation entre la pathologie liée au peptide A β et celle associée à la protéine Tau ?

Les souris transgéniques exprimant un ou différents gènes portant une ou plusieurs mutations responsables de maladie d'Alzheimer familiale permettent d'appréhender expérimentalement certains des stades de la pathologie ; les dépôts amyloïdes n'ont encore jamais été à l'origine d'une accumulation intracellulaire de protéine Tau chez la souris, et inversement. Il est donc indispensable de confronter la complexité de la neuropathologie humaine à ses modèles animaux.

Par ailleurs, les corrélats pathologiques du MCI et des symptômes tels que les troubles du comportement, le syndrome extrapyramidal, les troubles du sommeil, l'amaigrissement, ont été très peu étudiés sur de larges cohortes de

patients autopsiés. L'épidémiologie des lésions de la maladie d'Alzheimer est encore mal connue ; la plupart des études provient de patients hospitalisés. Qu'en est-il dans la population générale ? Quelle est la fréquence, probablement sous-estimée, des lésions elles-mêmes et des pathologies associées, vasculaires ou neurodégénératives (en particulier des corps de Lewy, trouvés dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy) ? De nombreuses questions restent donc à explorer et supposent le recueil systématique de données obtenues par l'examen de cerveaux *post mortem*.

Les lésions cérébrales s'accompagnent d'une accumulation de peptide β -amyloïde

Comme il a été décrit précédemment grâce aux examens *post mortem*, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par des dépôts de morphologies diverses, de topologie et de cinétique d'apparition spécifiques, appelés dépôts diffus, dépôts focaux et dépôts vasculaires. Toutes ces lésions cérébrales sont constituées de peptides hydrophobes de nature variée, regroupés sous le terme générique de peptides amyloïdes ($A\beta$), et qui sont tous dérivés d'un précurseur appelé β APP (*β -Amyloid Precursor Protein*) ou APP. La purification du peptide $A\beta$ en 1984 et le clonage de son précurseur en 1987 ont permis de faire un bond significatif dans la compréhension de la genèse de ce peptide. Il a notamment été démontré que le peptide $A\beta$ est un catabolite « normal » de la maturation physiologique de la protéine β APP. Ce sont des altérations post-traductionnelles qui se répercutent sur les taux de peptide $A\beta$ dans la cellule. Quand le peptide $A\beta$ augmente, ce peptide hydrophobe s'agrège et le processus de dépôts peptidiques est sans doute initié. Certaines mutations responsables de formes génétiques, agressives et précoces de maladie d'Alzheimer, ont été identifiées sur la protéine β APP elle-même. De manière intéressante, ces mutations se traduisent toujours par une altération des taux ou de la nature même des peptides $A\beta$. Cette observation indique l'importance du peptide $A\beta$ dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer et souligne l'intérêt de l'étude des enzymes responsables de la formation du peptide amyloïde. Le peptide $A\beta$ résulte de l'action combinée de deux activités protéolytiques distinctes, la β -sécrétase et la γ -sécrétase qui libèrent respectivement les extrémités N- et C-terminales du peptide ; c'est la voie amyloïdogénique.

L'activité de la β -sécrétase est maintenant bien caractérisée. Il s'agit d'une protéase acide purifiée et caractérisée simultanément par plusieurs équipes de recherche, et appelée BACE1 (*β -site-APP Cleaving Enzyme 1*) ou memapsin 2. La protéase BACE1 possède un homologue appelé BACE2 qui semble peu présent au niveau cérébral et qui contribue peu ou pas à la production de peptide $A\beta$. L'invalidation du gène codant pour BACE1 seul suffit à bloquer pratiquement totalement la production de peptide $A\beta$. Les souris invalidées pour BACE1 sont viables et fertiles.

La γ -sécrétase est l'enzyme qui libère l'extrémité C-terminale des peptides amyloïdes, engendrant les couples A β 40/AICDC59 (*Amyloid IntraCellular Domain*) et A β 42/AICDC57. Il existe un autre clivage (coupure ϵ) intervenant en aval du site γ -sécrétase, proche du feuillet interne de la membrane, qui libère l'AICDC50. De nombreuses études suggèrent que les présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2), protéines responsables de la majorité des formes familiales de la maladie d'Alzheimer, sont elles-mêmes porteuses de l'activité γ -sécrétase. Les premiers éléments le laissant supposer concernent l'observation empirique que les mutations portées par les présénilines se traduisent toujours par une modulation des taux et de la nature même du peptide A β formé, avec une incidence particulière sur la production exacerbée de A β x-42 pathogène. D'autre part, l'inactivation du gène codant pour la PS1 diminue drastiquement la production de peptides A β et celle-ci est virtuellement abolie quand les deux PS1 et PS2 sont réduites. L'activité γ -sécrétase dépendante des présénilines apparaît portée par un complexe multiprotéique de haut poids moléculaire impliquant au moins trois autres protéines, la nicastrine (NCT), Aph-1 (*Anterior pharynx defective 1 homolog*) et Pen-2 (*Presenilin enhancer 2 homolog*). Il existe deux présénilines, trois homologues de Aph-1 (Aph-1a, Aph-1b et Aph-1c) et deux isoformes de Aph-1a (Aph-1aL et Aph-1aS). L'existence de complexes γ -sécrétase distincts reflète sans doute le fait que chacun d'entre eux pourrait avoir une fonction différente liée à la capacité d'hydrolyse de substrats spécifiques.

Les taux endogènes de peptides A β sont régis par la balance entre les processus de formation du peptide et ceux de sa dégradation. Il n'y a aucune étude montrant que les processus de formation des peptides amyloïdes sont altérés dans les formes sporadiques de maladie d'Alzheimer et, notamment, aucun travail n'a établi que l'activité des β - et γ -sécrétases était augmentée. On admet que les modifications se traduisant par l'augmentation des niveaux de peptide A β sont généralement post-traductionnelles. Les processus de dégradation du peptide sont donc particulièrement importants. Les études concernant les enzymes de dégradation du peptide A β ont identifié la néprilysine (NEP), l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) et l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) qui pourraient toutes les deux constituer des cibles thérapeutiques.

Les dégénérescences neurofibrillaires résultent de l'agrégation de la protéine Tau

Dans la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires résultent de l'agrégation intraneuronale de protéines Tau, sous la forme de paires de filaments en hélice. La présence de ces lésions neuropathologiques est très bien corrélée au déficit cognitif.

Les protéines Tau sont des protéines associées aux microtubules. Elles sont principalement exprimées dans les neurones. Il existe six isoformes de protéines Tau dans le cerveau humain adulte générées par épissage alternatif à partir d'un gène unique situé sur le chromosome 17. Ces protéines jouent un rôle dans la polymérisation et la stabilité des microtubules. Cette fonction est régulée par l'état de phosphorylation des protéines Tau.

Dans de nombreuses maladies neurodégénératives regroupées sous le terme de « tauopathies », des formes anormalement phosphorylées d'isoformes de protéines Tau s'agrègent en filaments. Dans la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires sont trouvées initialement dans le cortex entorhinal et la formation hippocampique, et affectent de façon séquentielle des sous-populations neuronales de l'isocortex. Elles apparaissent ensuite dans les régions polymodales associatives, puis unimodales associatives et finalement sensori-motrices (primaires et secondaires). Dans les autres maladies neurodégénératives, il existe une agrégation des protéines Tau non seulement dans les neurones mais aussi dans les cellules gliales.

L'hyperphosphorylation et la modification du rapport entre les différentes isoformes de protéines Tau sont primordiales dans la formation des dégénérescences neurofibrillaires. D'un point de vue étiologique, l'épissage de Tau peut être modulé de façon directe (mutations sur le gène de Tau dans certaines formes familiales de démence frontotemporale associées à un syndrome parkinsonien) ou indirecte (répétitions de triplets CUG dans la dystrophie myotonique de Steinert). Concernant la phosphorylation anormale de Tau, elle peut résulter de l'augmentation de l'activité de certaines kinases (kinases dépendantes de la diminution d'activité de phosphatases) et de la modulation de régulateurs (peptidyl prolyl cis/trans-isomérase, protéines 14.3.3...). Les modifications qui conduisent à l'agrégation des protéines Tau sont donc la phosphorylation et des variations d'épissage, et seraient responsables d'un changement de conformation des protéines.

Par ailleurs, il existe des co-facteurs d'agrégation des protéines Tau comme les glycosaminoglycanes et les acides gras qui pourraient favoriser la formation de fibrilles. D'autres pistes sont également explorées pour comprendre les conditions qui conduisent aux dégénérescences neurofibrillaires. Parmi celles-ci, on peut citer le stress oxydant, la réactivation du cycle cellulaire et la vulnérabilité de certaines sous-populations neuronales. Les stratégies thérapeutiques potentielles sont fondées sur ces hypothèses étiologiques.

L'agrégation des protéines Tau perturbe le fonctionnement neuronal. Si l'altération du transport axonal constitue la principale perturbation, d'autres conséquences restent encore mal comprises comme le déficit en agents neurotrophiques et neurotransmetteurs.

Connaître les différents facteurs génétiques peut permettre de mieux appréhender les causes de la maladie

Même si les mécanismes susceptibles de conduire aux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer commencent à être mieux connus, ceux-ci sont toutefois très loin d'être complètement compris. De fait, caractériser des facteurs capables de favoriser le développement d'une pathologie complexe telle que la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur. Ces facteurs peuvent être de plusieurs ordres : génétiques, épigénétiques et environnementaux. De leurs interactions dépendra la prédisposition à développer l'affection. Cependant, la maladie d'Alzheimer apparaissant comme une maladie à prédisposition génétique non négligeable, des efforts considérables ont été déployés au cours des vingt dernières années pour caractériser ses déterminants génétiques.

Il est estimé que moins de 1 % des cas présentent un mode de transmission autosomique dominant, ces formes étant précoces (<60 ans) voire très précoces (<40 ans). Au-delà de ces formes familiales monogéniques, il peut exister une agrégation familiale évidente pour environ 5 à 8 % des cas. L'existence d'antécédents familiaux pour ces formes est alors associée à une augmentation de 2 à 5 fois du risque de développer la maladie d'Alzheimer. En revanche, pour plus de 90 % des cas de maladie d'Alzheimer, essentiellement à début tardif (au-delà de 65 ans), aucune agrégation familiale n'est connue. Ces formes sont alors définies comme « sporadiques ». Ce constat pourrait sous-entendre l'absence de déterminisme génétique. Or, il est maintenant clairement établi que des facteurs génétiques peuvent être impliqués dans ces formes sporadiques. Ainsi, que ce soit pour les formes présentant une agrégation familiale ou pour les formes sporadiques, la maladie d'Alzheimer apparaît comme une pathologie multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. L'ensemble des formes non monogéniques de la maladie d'Alzheimer est finalement défini comme ne présentant pas de transmission mendélienne classique.

La découverte de mutations responsables des formes autosomiques dominantes, et donc monogéniques, de la maladie d'Alzheimer a profondément influencé notre compréhension du processus pathologique de l'affection. En 1991, la première mutation sur le gène du précurseur du peptide amyloïde (APP) était mise en évidence, protéine dont le métabolisme produit les peptides amyloïdes qui sont les principaux composants des dépôts amyloïdes. Puis en 1995 ont été mises en évidence des mutations sur les gènes des présénilines 1 et 2 (respectivement, PS1 et PS2). Ces mutations, en particulier celles de PS1, ont très rapidement été associées à une augmentation de la production des peptides amyloïdes, plus particulièrement en favorisant les formes A β x-42. La caractérisation de ces gènes mutés a fortement contribué à placer le métabolisme de l'APP au centre du processus pathologique de la maladie d'Alzheimer et à proposer l'hypothèse de la cascade amyloïde.

Cependant, même si l'importance des mutations des gènes *APP*, *PS1* et *PS2* est incontestable, ces mutations n'expliquent pas toutes les formes monogéniques de la maladie d'Alzheimer et, surtout, elles ne sont responsables que de formes très rares de la pathologie.

Concernant les formes sans transmission mendélienne classique, il a été mis en évidence dès 1993, l'impact majeur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (*APOE4*) sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les individus porteurs d'au moins une copie de cet allèle ont un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer l'affection, avec un début plus précoce. Le gène de l'*APOE4* serait associé à près de 20 % des cas de maladie d'Alzheimer. Néanmoins, l'implication de la protéine *APOE* dans le processus physiopathologique n'est toujours pas élucidée.

Cette première découverte essentielle a pu laisser croire que l'étude de la génétique des formes sans transmission mendélienne classique de la maladie d'Alzheimer serait rapide. Depuis la mise en évidence du gène de l'*APOE4*, et malgré la multiplication des analyses, avec près de 200 gènes candidats étudiés et plus de 800 publications qui leur sont consacrées, aucun consensus n'a pu être obtenu quant à la caractérisation de nouveaux déterminants génétiques de la maladie. Il a toutefois été estimé qu'au moins 4 gènes majeurs présentant un effet similaire à celui de l'*APOE*, existeraient. De plus, par analyse de liaisons génétiques sur les formes présentant une agrégation familiale, plus de 20 loci ont été caractérisés, susceptibles de contenir un déterminant génétique de la maladie d'Alzheimer. Un consensus s'est dégagé pour 4 régions chromosomiques en 9p21, 9q22, 10q21-25 et 12p11-12. Il est donc probable que plusieurs dizaines de gènes présentant un effet plus modeste, interviennent aussi.

La très grande majorité de la part génétique de la maladie d'Alzheimer reste donc encore à caractériser. Des perspectives se sont ouvertes grâce au développement des nouvelles approches à haut-débit permettant l'analyse de milliers de polymorphismes en un temps court et pour un coût par génotype faible. Par ailleurs, l'établissement de convergences biologiques pour sélectionner les gènes candidats les plus pertinents devrait permettre de nouvelles avancées majeures.

La caractérisation de ces gènes devrait aider à la compréhension du (ou des) processus physiopathologique(s) impliqué(s) dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Cette compréhension contribuera au développement de nouvelles thérapies en ciblant des protéines clés du processus physiopathologique. Des profils génétiques individuels pourront potentiellement être établis afin de définir la prise en charge thérapeutique la plus efficace. À cet égard, il a été rapporté que l'efficacité d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase dépendrait du génotype de l'*APOE*, les individus porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ répondant moins bien au traitement. Enfin, c'est seulement avec une connaissance exhaustive des acteurs de la maladie d'Alzheimer

qu'un outil génétique d'aide au diagnostic pourra être éventuellement proposé.

Les avancées de la recherche permettent d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques et de nouveaux biomarqueurs

Les thérapeutiques utilisées actuellement sont fondées sur des observations anciennes : la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une baisse du taux d'acétylcholine dans le cerveau d'où l'idée d'agir sur l'enzyme de dégradation de ce neurotransmetteur (stratégie anti-acétylcholinestérasique) ou, plus récemment, avec un autre médicament agissant sur le glutamate, un neurotransmetteur ayant un effet neurotoxique à concentration élevée (stratégie anti-glutamatergique).

Les progrès réalisés dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer permettent aujourd'hui d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques. Pour beaucoup, ces stratégies visent à prévenir l'accumulation de peptide β -amyloïde ($A\beta$) ou de ses fragments.

Des immunothérapies ont été réalisées chez les souris transgéniques, modèles permettant de mimer les conséquences de la pathologie humaine. Deux types d'immunothérapie, active et passive, ont été testés chez l'animal. Dans le cas de l'immunothérapie active, l'injection du peptide $A\beta$ 1-42 agrégé ou de fragments induit une réponse immunitaire qui prévient l'apparition des dépôts amyloïdes ou diminue leur quantité. L'efficacité du traitement varie en fonction du type de peptide utilisé, de son mode d'administration, de la pathologie amyloïde et du modèle utilisé. L'immunothérapie passive, qui consiste à administrer des anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide $A\beta$, a des conséquences similaires.

Les mécanismes sous-jacents à la clairance des dépôts amyloïdes dans le cerveau des animaux transgéniques suite à l'immunothérapie sont encore mal compris. Après immunisation active, la disparition des dépôts amyloïdes chez les souris était associée à une amélioration de leurs performances dans des tâches de mémoire spatiale. De même, l'immunothérapie passive chez des animaux transgéniques âgés, bien qu'ayant un faible effet sur la diminution de la charge amyloïde, a permis une amélioration significative des fonctions cognitives. D'autres paramètres biologiques liés à la cognition, comme l'intégrité synaptique, sont également améliorés par l'immunothérapie.

Ces approches ont permis d'envisager des stratégies thérapeutiques chez l'homme. Les premières tentatives ont été réalisées en 2001, puis abandonnées après que 6 % des patients aient développé une méningo-encéphalite.

Entre temps, les essais pré-cliniques chez l'animal ont repris, recherchant une immunothérapie présentant moins d'effets secondaires et une approche plus ciblée vers des formes pathologiques du peptide amyloïde. La plupart de ces approches est encore en essai pré-clinique mais certaines sont en phase I ou II et l'une d'elles est d'ores et déjà en phase III. L'immunothérapie est sans doute l'innovation thérapeutique qui porte le plus d'espoir dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Parallèlement, des études d'inactivation génique de la β -sécrétase (ou BACE1) qui libère l'extrémité N-terminale du peptide A β ont montré que les animaux dépourvus de BACE1 sont viables, fertiles et ne présentent pas d'altérations phénotypiques majeures. Toutefois, la cristallisation de BACE1 associée à son substrat a révélé que le site de liaison du substrat à l'enzyme était très étendu, rendant difficile la conception d'inhibiteurs non peptidiques, biodisponibles et métaboliquement stables. Ainsi, il n'y a pas actuellement d'inhibiteurs de β -sécrétase ayant atteint le stade de l'essai clinique. Deux autres approches consistent soit à réduire les taux de BACE1 par une approche ARN antisens, soit à bloquer l'accessibilité de l'enzyme pour la protéine précurseur du peptide A β (β APP) à l'aide d'anticorps spécifiques. Cette dernière approche, encore expérimentale, permet de s'affranchir du fait que BACE1 puisse couper d'autres substrats que la β APP et de garder fonctionnelle l'enzyme pour ses autres fonctions.

La γ -sécrétase libérant l'extrémité C-terminale du peptide A β est une cible théorique primordiale si l'on veut bloquer la surproduction de ce peptide. L'activité γ -sécrétase englobe deux types de complexes enzymatiques, dépendants ou indépendants des présénilines (PS). La stratégie visant à bloquer le complexe PS-dépendant s'est rapidement avérée problématique, l'inactivation génique des PS étant létale *in utero*. Toutefois, il a été récemment décrit un inhibiteur (LY450139) pour lequel les auteurs ne rapportent pas de toxicité marquée dans un essai clinique de courte durée. Mais aucune baisse significative des taux de peptide A β n'a été mesurée dans le liquide céphalo-rachidien.

L' α -sécrétase coupe la β APP au milieu de la séquence A β et, théoriquement, diminue la production du peptide A β . Il a été établi que des activateurs de la protéine kinase C augmentaient la coupure α -sécrétase, et que cela se répercutait par une diminution de peptide A β *in vivo*. Le challenge est donc de développer des agents stimulant l' α -sécrétase. Quelques résultats prometteurs ont été obtenus. Ainsi, la bryostatine réduit l'accumulation de peptide A β dans le cerveau de souris transgéniques sans effets secondaires immédiats.

La dégradation du peptide A β constitue également une cible intéressante. Les enzymes majeures participant au catabolisme du peptide sont la néprilylase (NEP), l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) et l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE). Diverses options peuvent être envisagées pour leur activation pharmacologique.

Il existe plusieurs stratégies visant à bloquer la polymérisation du peptide A β et donc son agrégation. Deux molécules candidates, AlzhemedTM (ou trami-

prosate) et Clioquinol, sont en cours d'essai clinique. Les processus d'agrégation sont amplifiés par les ions métalliques lourds et, en conséquence, les chélateurs de ces ions peuvent retarder la polymérisation.

Il a été montré que les glycosaminoglycanes (GAG) favorisaient l'agrégation du peptide A β . C'est cet effet qu'inhibe Alzhemed™ et des études ont montré que le médicament bloque la fibrillation du peptide A β *in vitro* et dans le cerveau de souris transgéniques. Cette substance administrable par voie orale est bien tolérée, non toxique et possède une bonne biodisponibilité dans le cerveau. Les niveaux plasmatiques de A β 42 baissent de manière dose dépendante au cours d'un traitement de trois mois et l'état cognitif est stabilisé quand on s'adresse à des patients ayant une forme modérée de maladie d'Alzheimer. Parmi les stratégies « anti-amyloïdes » actuelles, Alzhemed™ est un des candidats les plus avancés puisqu'il est actuellement en phase III.

État d'avancement actuel concernant différentes stratégies thérapeutiques

Stade	Stratégie thérapeutique	Mécanisme ciblé
Abandonné	Immunothérapie active : AN-1792	Vaccin anti-A β intact
Préclinique	Inhibition/blocage de la β - et γ -sécrétase	Réduction de la production de A β
	Activation de l' α -sécrétase : Bryostatine 1 Inhibiteur de kinases	Activation de la protéine kinase C Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase I	Inhibition/blocage de la γ -sécrétase	Réduction de la production de A β
Phases I, II et III	Immunothérapie passive	Anticorps monoclonal contre A β
Phases I et II	Immunothérapie active	Vaccin anti-fragments A β couplés à un haptène
	Inhibiteur de kinases	Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase II	Chélation des métaux lourds : Dérivé Clioquinol	Chélation du cuivre et du zinc pour réduire l'agrégation de A β
Phase III	Anti-polymérisation : Tramiprosate (Alzhemed™)	Mimétique de glycosaminoglycane Réduction de A β
	Modulateurs de γ -sécrétase : R-Flurbiprofène anti-inflammatoire non stéroïdien	Réduction de la production de A β 42
	Œstrogènes, anti-inflammatoire non stéroïdien, antioxydants, statines	Neuroprotection

De nombreux travaux suggèrent que des processus de stress oxydant interviennent avant le début des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, diverses stratégies antioxydantes ont été développées. Toutefois, les études ont donné lieu à des résultats parfois contradictoires et ne font pas actuellement l'objet d'essais cliniques.

Il a été montré que la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une perte neuronale et d'une altération de l'architecture synaptique et il est notoire que les facteurs neurotrophiques protègent de la mort neuronale et de la toxicité amy-

loïde. Le NGF (*Nerve Growth Factor*) cible plus particulièrement la transmission cholinergique. La première étude d'application *ex vivo* de NGF chez 8 patients présentant une maladie d'Alzheimer modérée a établi une absence de toxicité à 22 mois, ainsi qu'une amélioration dans l'évolution du déclin cognitif. Ces premiers résultats concernant une approche de thérapie génique sont encourageants mais attendent confirmation sur des cohortes plus importantes. Il est peu probable qu'une stratégie visant uniquement la transmission cholinergique puisse « guérir » la maladie d'Alzheimer mais elle pourrait s'avérer complémentaire aux approches anti-amyloïdiques, particulièrement aux stades précoces ou modérés de la maladie.

Les œstrogènes sont des hormones pléiotropes qui pourraient être impliquées dans les processus de neuroprotection. Cependant, à l'heure actuelle, les études réalisées ne permettent pas de conclure à un effet significatif des œstrogènes sur la formation du peptide A β .

Les mécanismes par lesquels le cholestérol augmente les taux de peptide A β sont encore mal compris. Des études indiquent qu'il régulerait négativement l'activité α -sécrétase et potentialiserait l'activité des β - et γ -sécrétases. Cependant, le rôle bénéfique des statines a été récemment mis en doute : aucun effet significatif sur les fonctions cognitives n'a pu être établi.

Dans des cellules transfectées ou chez l'animal transgénique « Alzheimerisé », certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, indométhacine) peuvent réduire la production de A β 42. Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont été réalisés mais n'ont pas donné lieu à des conclusions consensuelles.

La recherche sur la maladie d'Alzheimer bénéficie aujourd'hui de modèles animaux où la pathologie affecte principalement l'hippocampe et les fonctions cognitives, comme dans la pathologie humaine, et de tels modèles concourent à mieux comprendre les mécanismes d'agrégation des protéines Tau et envisager une stratégie thérapeutique.

Les conséquences de la phosphorylation anormale des protéines Tau sont une perturbation de la stabilité des microtubules et une perte de transport axonal. Des molécules permettant de stabiliser les microtubules (des dérivés du taxol) ont donc été proposées dans le traitement des tauopathies. Leur utilisation en clinique est néanmoins fort peu probable puisque ces substances ne sont pas spécifiques aux neurones. De plus, certaines tauopathies présentent une surexpression de protéines Tau 4R favorisant la stabilité des microtubules et il est probable que le taxol va montrer les mêmes effets indésirables.

La phosphorylation anormale des protéines Tau favoriserait leur agrégation en filaments. L'utilisation d'inhibiteurs de kinases est donc une voie prometteuse avec l'utilisation du lithium ou d'inhibiteurs de GSK3 β pour ralentir la progression de la dégénérescence neurofibrillaire. Des essais thérapeutiques en cours testent cette approche. Des résultats similaires ont été obtenus pour des inhibiteurs de MAP kinases. De même, la compréhension du rôle des phosphatases et des prolyl-isomérase est également cruciale pour réguler les mécanismes de déphosphorylation.

Si la phosphorylation est considérée comme un événement majeur de l'agrégation des protéines Tau, d'autres modifications post-traductionnelles ou conformationnelles sont aussi suspectées. En outre, les interactions entre protéines Tau peuvent permettre d'envisager le développement d'agents intercalants inhibant leur agrégation. Depuis peu, il est possible de suivre l'agrégation des protéines directement en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) et d'identifier les séquences peptidiques impliquées. Ces travaux permettent de mettre en évidence des agents intercalants et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les tauopathies.

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes biologiques avec la mise en évidence de facteurs impliqués dans l'étiopathogenèse de la maladie d'Alzheimer ont permis d'identifier des marqueurs biologiques de la pathologie : les protéines Tau totales, les protéines Tau hyperphosphorylées (phospho-Tau) et le peptide A β 1-42. Ces marqueurs, dosés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), sont explorés dans le cadre de la recherche dans certains centres experts ou réseaux de spécialistes. Des techniques de dosage simultanées sont en cours de développement. D'après une étude réalisée en 2006, l'altération combinée des trois marqueurs permettrait de repérer les patients susceptibles d'évoluer d'un MCI vers une maladie d'Alzheimer. À l'heure actuelle, d'autres candidats biologiques sont en train d'émerger tels que des formes tronquées de peptides A β , des enzymes impliquées dans le métabolisme du précurseur APP ou du métabolisme de la protéine Tau, et des protéines associées aux lésions de la maladie d'Alzheimer. La possibilité d'effectuer des dosages sanguins de biomarqueurs constituerait une avancée importante et mettrait à l'ordre du jour l'étude de leur application en pratique clinique courante en complément des examens cliniques.

L'approche neuropsychologique est fondamentale pour l'évaluation des troubles cognitifs

Depuis une vingtaine d'années, grâce au développement de la neuropsychologie cognitive et de la recherche clinique, à la prise de conscience du problème de santé publique que représente la maladie d'Alzheimer et aussi du fait de l'établissement de critères diagnostiques, des progrès considérables ont été réalisés dans la description des perturbations cognitives relatives à cette pathologie. La précocité et l'importance de ces perturbations font de l'examen neuropsychologique⁵⁵ une priorité dans l'établissement du diagnos-

55. Les différents outils mentionnés sont couramment utilisés par des psychologues cliniciens formés à la neuropsychologie dans le cadre de l'examen d'un patient qui consulte pour une suspicion de maladie d'Alzheimer ou pour évaluer l'évolution des déficits cognitifs en cas de maladie légère à modérée. D'autres outils sont à la disposition des médecins, pour évaluer la sévérité d'une démence diagnostiquée ou pour faire le diagnostic chez un patient qui présente des troubles cognitifs manifestes (voir démarche diagnostique).

tic de maladie d'Alzheimer. Cet examen permet de mettre en évidence les troubles, de les caractériser, de les différencier de ceux qui surviennent dans les autres maladies neurodégénératives, ou dans le syndrome dépressif, ainsi que du déclin lié à l'âge de certaines capacités cognitives. Enfin, le bilan neuropsychologique joue un rôle important dans la mise en évidence de capacités préservées, sur lesquelles pourra s'appuyer la prise en charge.

Même s'il est établi que plusieurs formes d'entrée dans la maladie sont possibles, les troubles inauguraux touchent généralement la mémoire. Cette fonction regroupe plusieurs composantes – ou systèmes mnésiques – qui ne sont pas affectées de la même façon. La mémoire épisodique permet de se souvenir des événements personnellement vécus, dans leur contexte temporel et spatial. Ses troubles occupent une place centrale dans la maladie d'Alzheimer et se caractérisent par des difficultés à acquérir de nouvelles informations et à restituer des souvenirs, en particulier ceux portant sur des faits récents. Ces troubles se distinguent du déclin de la mémoire lié à l'âge, tant par leur ampleur que par leur nature, puisqu'ils concernent les différentes étapes de la mémorisation, l'encodage, le stockage et la récupération des informations, ces derniers étant moins spécifiques car observés dans de nombreuses affections. Des troubles isolés de la mémoire épisodique sont caractéristiques du MCI amnésique. La plupart des scores des patients est déficitaire : l'apprentissage de listes de mots reliés sémantiquement ou non, l'effet de primauté (rappel des premiers mots de la liste), la reconnaissance des mots et le rappel d'une histoire ou d'une figure géométrique. La mesure qui semble être à la fois la plus sensible et la plus spécifique est le rappel différencié d'une liste de mots reliés sémantiquement, ce qui peut s'expliquer par la difficulté des patients à organiser les items à mémoriser par catégorie sémantique.

L'examen de la mémoire épisodique se fait couramment à l'aide d'épreuves d'apprentissage de mots ou de rappel d'histoires. Une épreuve s'est maintenant imposée dans les consultations mémoire, « le rappel libre-rappel indicé 16 items » (RL-RI), dérivée de la procédure de Grober et Buschke. Son objectif est de différencier des troubles « authentiques » de la mémoire épisodique de troubles « apparents » liés par exemple à l'utilisation de stratégies inefficaces ou à des troubles attentionnels qui retentissent sur les performances mnésiques. Dans la maladie d'Alzheimer, il existe un déficit du rappel libre des informations, et le rappel indicé (par exemple, « quel était le nom de la fleur ? ») n'améliore guère les performances, ce qui traduit des difficultés de l'encodage et du stockage des informations.

La mémoire sémantique, qui stocke les mots, les concepts, les connaissances sur le monde ainsi que la sémantique personnelle (connaissances générales sur soi-même), peut être perturbée précocement dans la maladie d'Alzheimer, alors qu'elle résiste bien aux effets de l'âge, ce qui fait de son atteinte un argument en faveur d'une maladie dégénérative. Des troubles de la mémoire sémantique ont régulièrement été mis en évidence dans des groupes de

patients MCI et seraient parmi les meilleurs indices prédictifs du déclin cognitif ultérieur.

La mise en évidence de troubles de la mémoire sémantique peut se faire à l'aide de questionnaires portant sur les connaissances de concepts ou de personnes célèbres. Les troubles affectent davantage les connaissances spécifiques que les connaissances générales et se manifestent par des erreurs constantes d'un moment à l'autre et d'une épreuve à l'autre, ce qui signe la dégradation des concepts. Ils ne doivent pas être confondus avec des troubles de l'accès à la mémoire sémantique qui se caractérisent par des difficultés à produire le mot correct, sans perte du concept. Il s'agit alors de troubles du langage, très fréquents dans la maladie d'Alzheimer et mis en évidence à l'aide d'épreuves de dénomination d'images ou d'évocation lexicale. Le langage écrit est également perturbé dans la maladie d'Alzheimer, le symptôme le plus évocateur étant une tendance à régulariser l'écriture des mots irréguliers (« fame, onion, otoné »).

La mémoire de travail, qui permet de stocker et manipuler de petites quantités d'informations pendant un bref laps de temps, est également perturbée très tôt dans la maladie d'Alzheimer. « L'administrateur central », responsable de la distribution des ressources attentionnelles et de la coordination des autres systèmes de la mémoire de travail, est particulièrement sensible à la pathologie. La mémoire de travail est couramment évaluée à l'aide de tâches d'empan (répétition de séries de chiffres, à l'endroit et à l'envers) ou de paradigmes de doubles tâches. L'atteinte de l'administrateur central doit être considérée comme l'une des perturbations cognitives fondamentales de la maladie d'Alzheimer, qui se répercute sur de multiples tâches.

La maladie d'Alzheimer affecte donc en priorité la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et la mémoire de travail, ces trois types de mémoire étant les systèmes de mémoire les plus élaborés. En revanche, les systèmes de plus bas niveau, comme le système de représentations perceptives, qui soutient les effets d'amorçage perceptif, et la mémoire procédurale, qui soutient les habitudes sont plus résistants, tout du moins aux premiers stades de l'affection. La préservation de ces systèmes de mémoire peut servir de socle à la prise en charge des patients.

D'autres fonctions cognitives que la mémoire et le langage sont perturbées dans la maladie d'Alzheimer, en particulier les fonctions exécutives, ou processus mentaux de haut niveau impliqués dans la réalisation d'une activité dirigée vers un but. Leur perturbation est souvent précoce, et peut se manifester à un stade prédémentiel. La mise en évidence des troubles exécutifs est un enjeu important compte tenu de leurs répercussions dans la vie quotidienne des patients et sur la prise de conscience de leurs déficits cognitifs. L'épreuve de catégorisation de cartes de Wisconsin se révèle sensible, mais elle présente l'inconvénient d'être « multidéterminée », ce qui conduit parfois à lui préférer le recours à des tâches plus simples, impliquant des fonc-

tions exécutives « de base », comme la flexibilité mentale ou la capacité d'inhibition (respectivement le *Trail Making test*, et le *Stroop*).

Enfin, d'autres troubles surviennent plus ou moins précocement au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, tels une apraxie (difficulté à réaliser des gestes sur ordre), une agnosie (difficulté à identifier des objets) ou encore des troubles visuo-spatiaux qui s'expriment par des difficultés à réaliser des dessins géométriques ou figuratifs, spontanément ou en copie. Le test de copie de la figure géométrique de Rey est l'une des épreuves les plus utilisées.

Ainsi, les travaux réalisés ces dernières années concernant la maladie d'Alzheimer ont permis une description précise des perturbations cognitives et de leurs substrats cérébraux. Ces perturbations sont dominées par les troubles de différents systèmes de mémoire. Les études insistent également sur les capacités qui sont plus longtemps préservées. Les travaux les plus récents visent à mettre en évidence les troubles les plus précoces en étudiant des patients MCI amnésiques « purs ». Même si ces patients sont rares, leur étude, et surtout celle des patients qui par la suite développent la maladie d'Alzheimer (les « convertisseurs ») a permis de mettre l'accent sur la nécessité de rechercher, chez un patient susceptible de présenter une maladie d'Alzheimer, des troubles « authentiques » de la mémoire épisodique, notamment en rappel différé, une altération de la mémoire sémantique, des fonctions exécutives ou des aptitudes visuo-spatiales. Ces connaissances devraient permettre un diagnostic plus précoce de la maladie et, en conséquence, une meilleure prise en charge des patients.

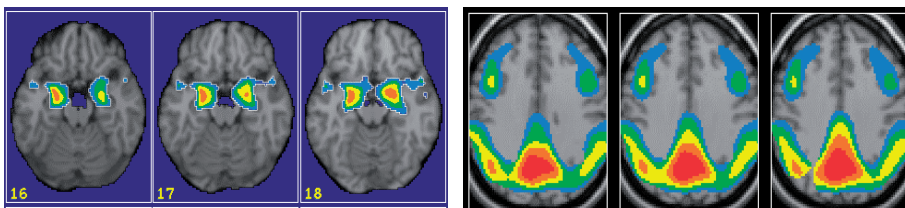
L'imagerie cérébrale apporte des connaissances sur les anomalies structurales et les altérations fonctionnelles

Les études en imagerie par résonance magnétique (IRM) montrent des altérations morphologiques cérébrales associées à la maladie d'Alzheimer qui touchent en premier lieu la région hippocampique, en accord avec la distribution régionale des dégénérescences neurofibrillaires. Ainsi, de nombreux auteurs ont montré une atrophie marquée de la région médiane du lobe temporal en comparaison à des sujets âgés sains, même à un stade pré-démontiel de la maladie. L'atrophie s'étend ensuite à d'autres régions (cortex temporal externe, gyrus cingulaire postérieur, cortex temporo-pariétal), en concordance avec l'expansion des dégénérescences neurofibrillaires.

La maladie d'Alzheimer entraîne une démyélinisation et une perte axonale qui concernent la substance blanche qui connecte les cortex associatifs (corps calleux, substance blanche des lobes temporaux, frontaux et pariétaux) et la substance blanche du système limbique. L'atrophie de la région

temporale interne caractéristique de la maladie d'Alzheimer, s'accompagne aussi d'une vulnérabilité des fibres hippocampiques et parahippocampiques. Ces anomalies sont plus faciles à mettre en évidence par l'IRM du tenseur de diffusion que par l'IRM anatomique standard.

Les analyses en imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons ou TEP) révèlent que la réduction du métabolisme du gyrus cingulaire postérieur constitue l'anomalie la plus précoce, puisqu'elle est également présente chez des patients atteints de MCI ainsi que chez des sujets sains porteurs du gène de l'APOE4, lesquels présentent un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer. L'atteinte fonctionnelle précoce de cette région peu marquée par l'atrophie pourrait au moins en partie s'expliquer par l'effet à distance de l'altération morphologique de la région hippocampique. À un stade plus avancé de la pathologie, la baisse du métabolisme s'étend au cortex temporo-pariétal et au cortex frontal, mais le métabolisme du cortex primaire moteur et sensoriel, des noyaux gris centraux et du cervelet demeure relativement préservé. En revanche, de façon inattendue, la région hippocampique n'apparaît pas souvent hypométabolique, y compris dans de larges échantillons de patients. Cette difficulté à mettre en évidence un hypométabolisme significatif au niveau de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer a parfois été attribuée à des questions méthodologiques, mais même dans les meilleures conditions, la réduction du métabolisme est nettement inférieure à celle observée dans les régions néocorticales postérieures. Ceci suggère l'existence de mécanismes compensatoires (dont la nature exacte reste à déterminer) qui pourraient se mettre en place au niveau de l'hippocampe, avant même que la maladie d'Alzheimer soit manifeste.



Anomalies structurales détectées par l'IRM (à gauche) et fonctionnelles détectées en TEP (à droite) dans la maladie d'Alzheimer : les zones colorées représentent les différences significatives entre le groupe des patients et le groupe des sujets témoins (données de l'Unité Inserm E 0218 de Caen)

518 Ainsi, les anomalies structurales et fonctionnelles ne se superposent pas parfaitement ; les premières concernent d'abord la région hippocampique et les secondes, le gyrus cingulaire postérieur. Cette discordance est surtout

frappante chez les patients MCI dont l'étude a en outre permis de souligner l'importance des anomalies fonctionnelles précoces du cortex temporo-pariétal décelables au cours d'un suivi de plusieurs mois et qui semblent spécifiques des patients qui vont par la suite développer une maladie d'Alzheimer, selon les critères diagnostiques actuels.

La distribution des altérations cérébrales permet de rendre compte des troubles cognitifs, notamment de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. Ceci a été établi grâce à la méthode des corrélations cognitivo-métaboliques ou cognitivo-morphologiques et à celle des activations. La première, qui consiste à établir des liens entre des troubles cognitifs et des déficits métaboliques ou des atrophies de substance grise, a permis de montrer que les dysfonctionnements de la région hippocampique et du cortex cingulaire postérieur sous-tendent respectivement les troubles de l'encodage et de la récupération. Cette méthode permet également de mettre en évidence les régions impliquées dans les mécanismes compensatoires, à un stade où les structures normalement impliquées dans la mémoire épisodique ne permettent plus de sous-tendre les performances résiduelles des patients.

Les études d'activation en TEP ou en IRM fonctionnelle réalisées dans le cadre de la maladie d'Alzheimer convergent vers une diminution des activations hippocampiques, tant lors de l'encodage que lors de la récupération, et montrent souvent une augmentation des activations situées dans le cortex associatif, notamment frontal. La notion de mécanismes compensatoires est régulièrement avancée pour expliquer ce dernier résultat et cette hypothèse a été récemment confortée par l'existence de corrélations significatives entre les activations frontales et les performances mnésiques. Les mécanismes compensatoires semblent plutôt sous-tendus par l'hippocampe chez les patients MCI. En effet, ces patients présentent des activations hippocampiques plus importantes que les sujets sains.

De nouvelles méthodes d'imagerie se développent actuellement pour visualiser les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires, ainsi que pour appréhender les troubles de la connectivité entre les régions et les anomalies de la substance blanche, mais leurs applications cliniques ne sont pas immédiates. De même, dans le cadre de la recherche, l'imagerie cérébrale fonctionnelle est précieuse pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Elle est puissante en termes de diagnostic précoce et de prédiction du déclin cognitif. Pour différentes raisons (économiques, disponibilité, variabilité inter-individuelle...), cette technique ne peut être utilisée en routine et c'est l'imagerie morphologique en IRM qui s'avère aujourd'hui la plus facile à mettre en œuvre en pratique clinique. Sa contribution devrait encore s'intensifier avec l'automatisation de techniques de traitement d'image permettant de visualiser l'atrophie cérébrale dans des régions jouant un rôle crucial dans la survenue des troubles cognitifs. En situation de contre-indication (*pace maker*, claustrophobie...), la réalisation d'un scanner peut s'avérer utile pour les patients qui ne peuvent bénéficier d'une IRM.

Le diagnostic clinique n'est généralement porté qu'au stade de démence avérée

Jusqu'à présent, la maladie d'Alzheimer est définie cliniquement comme une démence dont le diagnostic se fonde sur la présence d'un déclin cognitif avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne. Ainsi, le diagnostic repose sur une démarche en deux étapes avec, dans un premier temps, la démonstration d'un syndrome démentiel puis, secondairement, la mise en évidence d'arguments en faveur d'une maladie d'Alzheimer (installation lente et insidieuse de troubles cognitifs).

La maladie a longtemps été considérée comme une affection dégénérative du présenium (avant 65 ans). Les troubles cognitifs et comportementaux observés chez les personnes âgées étaient alors regroupés sous le terme de « démence sénile ». Il a fallu attendre les années 1960 pour reconnaître l'unicité de la maladie d'Alzheimer, cause de démence la plus fréquente, quel que soit l'âge de début. De nombreux critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer ont été proposés. Les principaux sont les critères de la CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé, 1993), du DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) et du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, 1984) (voir tableaux 8.I, 8.II et 8.III). Tous font référence à une altération progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives en absence de toute autre pathologie pouvant rendre compte de l'apparition d'un syndrome démentiel. Ces critères ont une sensibilité globalement satisfaisante (80 % en moyenne sur l'ensemble des études) mais une spécificité moindre (de l'ordre de 70 %) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation *post mortem*.

L'utilisation des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer a fait l'objet de recommandations pratiques par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes, 2000). L'Anaes (devenue la Haute autorité de santé, HAS) recommande en particulier un avis spécialisé avec un bilan neuropsychologique et une imagerie cérébrale. Des *guidelines* européens ont été élaborés en 2006 et insistent sur l'importance de l'évaluation des fonctions cognitives, avec une mesure globale des fonctions cognitives, une évaluation de la mémoire, des fonctions exécutives, et des fonctions instrumentales (langage, lecture, écriture, praxies...). Enfin, l'évaluation des activités fonctionnelles de la vie quotidienne est un élément fondamental du syndrome démentiel. D'une façon générale, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est rendu plus difficile aux deux extrémités de l'évolution de la maladie. Au début de la maladie, les symptômes sont discrets et peuvent être masqués et confondus avec des difficultés liées au vieillissement normal. À la fin de l'évolution, aux stades ultimes de la dégradation cognitive et comportementale, il est difficile de retrouver à l'examen des stigmates spécifiques d'une

affection. C'est souligner l'importance de l'interrogatoire de l'entourage sur le mode d'installation des troubles dans le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer demeure sous-diagnostiquée en France. Selon les données épidémiologiques disponibles, la moitié des patients est aujourd'hui identifiée. Cette insuffisance de diagnostic est liée à plusieurs facteurs, en particulier au fait que nombre de médecins ne sont pas encore convaincus de l'intérêt d'une médicalisation de la maladie d'Alzheimer ni de sa prise en charge thérapeutique. Ce sous-diagnostic est principalement observé chez les patients âgés, mais concerne également les sujets les plus jeunes. Quand le diagnostic est porté, il l'est souvent avec retard. C'est ainsi que le diagnostic de maladie d'Alzheimer n'est aujourd'hui porté qu'au stade de démence avérée.

Une fois le diagnostic établi, son annonce au patient est nécessaire car c'est de ce diagnostic que vont dépendre le traitement et le plan de soins, une meilleure attitude de l'entourage, l'anticipation des périodes de crises, le choix des décisions auxquelles le patient peut participer.

Les progrès dans la connaissance de la pathologie ainsi que le développement de nouveaux outils para-cliniques dans le domaine de la neuro-imagerie ou des biomarqueurs conduisent à penser que, dans l'avenir, on fera le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à des stades plus précoces, aujourd'hui englobés dans le syndrome du MCI.

Un diagnostic à la phase pré-démentielle de la maladie pourrait devenir possible

Dans la maladie d'Alzheimer, les premières lésions cérébrales sont présentes plusieurs années et même plusieurs décennies avant l'apparition des premiers symptômes. Cette longue phase pré-symptomatique, où les lésions s'installent à bas bruit, précède une phase de transition où des symptômes apparaissent sans atteindre les critères de démence selon les classifications actuelles (CIM-10, DSM-IV, NINCDS-ADRDA). Depuis plusieurs dizaines d'années, différents auteurs ont cherché à repérer cette première phase symptomatique de la maladie d'Alzheimer, en identifiant des patients atteints de troubles mnésiques (ou d'autres troubles cognitifs) non suffisamment sévères pour retentir sur les activités socio-professionnelles ou altérer l'autonomie. Ces études ont montré que ces patients, par rapport à d'autres sujets du même âge sans troubles cognitifs, avaient un risque accru de développer un syndrome démentiel après une ou plusieurs année(s) de suivi.

L'atteinte de ces patients est actuellement définie comme un déclin cognitif léger (MCI). Les critères de MCI ont évolué depuis une quinzaine d'années ; ceux qui ont été proposés, et précisés à plusieurs reprises, associent une plainte mnésique (corroborée par l'entourage du patient), un

déficit mnésique avéré, un fonctionnement cognitif globalement normal, une préservation des activités quotidiennes de base et une absence de démence. Plusieurs formes de MCI ont été récemment distinguées : le MCI amnésique pur, le MCI intéressant plusieurs domaines cognitifs incluant la mémoire, le MCI portant sur plusieurs domaines à l'exclusion de la mémoire, le MCI caractérisé par un déficit dans un domaine isolé, en dehors de la mémoire. Le but de cette classification est de prédire au mieux la pathologie sous-jacente aux troubles observés ; après avoir été un syndrome très général, les différentes catégories du MCI sont aujourd'hui mieux définies.

Dans le MCI, la présence d'un syndrome amnésique épisodique est significativement associée à une évolution vers la maladie d'Alzheimer. Certains auteurs reprochent au concept de MCI (en dépit de ses subdivisions ultérieures) son hétérogénéité et considèrent qu'il est temps d'étudier la possibilité d'identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel, sur la base de troubles mnésiques vérifiés et des données de neuro-imagerie ou de marqueurs biologiques, en court-circuitant l'étape syndromique de MCI. De nouveaux critères sont actuellement étudiés pour établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avant le seuil de démence (voir tableau 8.V).

Des symptômes psychologiques et comportementaux accompagnent le déclin cognitif

La maladie d'Alzheimer ne se résume pas à des troubles cognitifs. Au contraire, ce sont probablement les symptômes non cognitifs associés qui vont entraîner le plus de difficultés au cours de l'évolution de la maladie. Il est à noter que la majorité des troubles comportementaux est en lien avec un syndrome confusionnel, une douleur, un effet iatrogène ou un environnement inadapté, encore mal pris en compte du fait d'un manque de formation des aidants familiaux et des professionnels de santé.

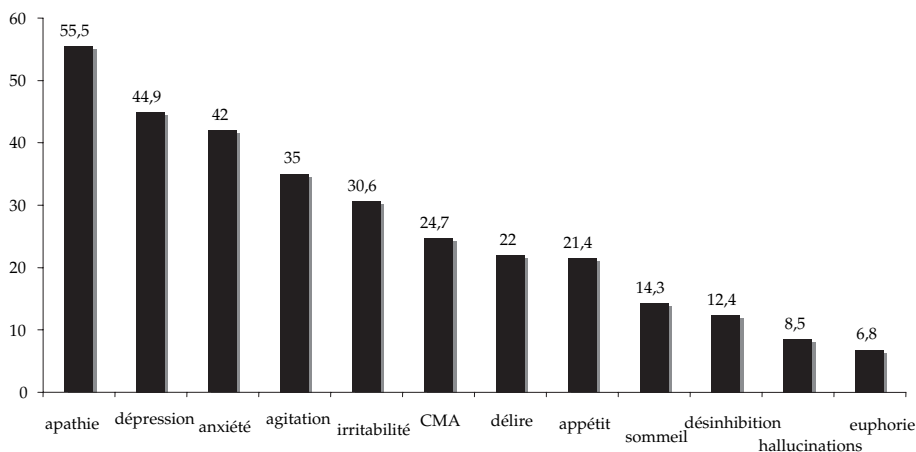
Les symptômes neuropsychiatriques ou symptômes psychologiques et comportementaux des démences appartiennent au tableau clinique de la maladie d'Alzheimer. Ils sont définis comme des manifestations primaires d'un dysfonctionnement cérébral. Ils apparaissent spécifiquement à la suite d'une atteinte d'un système ou d'un circuit comme le système limbique ou les circuits cortico-sous-corticaux. Les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer produisent à la fois des altérations structurales et chimiques, et les symptômes neuropsychiatriques peuvent être influencés soit par l'un soit par l'autre de ces changements.

Il faut cependant souligner que ces modifications biologiques spécifiques sont nécessaires mais non suffisantes pour produire les symptômes neuropsy-

chiatriques, car des facteurs additionnels, en particulier psychologiques et sociaux, contribuent aussi à déterminer quel patient présentera les modifications comportementales.

Quelle que soit la sévérité de la maladie, le symptôme le plus fréquemment rencontré est l'apathie suivie des symptômes dépressifs et de l'anxiété. Un regroupement syndromique (symptômes affectifs, apathie, hyperactivité, symptômes psychotiques) est utile pour la compréhension de leur étiologie et pour une meilleure prise en charge.

Selon les données récentes, l'existence d'antécédent de troubles dépressifs serait considérée comme un facteur de risque de maladie d'Alzheimer. En phase pré-démontielle de la maladie, le symptôme d'apathie est le symptôme neuropsychiatrique le plus précoce. Au stade démentiel, de nombreux symptômes sont présents chez plus de 80 % des patients, comme le soulignent les études européennes.



Fréquence (%) des symptômes psychologiques et comportementaux évalués avec l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) dans la maladie d'Alzheimer (études européennes)

CMA : Comportement moteur aberrant

L'évaluation des symptômes neuropsychiatriques ou symptômes psychologiques et comportementaux des démences par des outils spécifiques est indispensable tant au moment du dépistage, du diagnostic qu'au cours de l'évolution.

Cette évaluation doit remplir différentes conditions :

- en complément de l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI ou *Neuropsychiatric Inventory*) qui est l'instrument de référence, il est nécessaire d'utiliser des

instruments centrés sur l'évaluation d'une dimension spécifique (apathie, dépression au stade précoce, agitation, hyperactivité, psychose dans les stades modérés à sévères) ;

- même si l'évaluation de l'accompagnant reste la référence, l'évaluation doit aussi prendre en compte le point de vue du patient et du clinicien ;
- l'évaluation du clinicien doit tenir compte des réponses aux questionnaires standardisés mais aussi de l'observation directe des comportements du patient au cours des situations cliniques (consultation, hospitalisation de jour, passation de tests neuropsychologiques) ;
- afin d'effectuer une évaluation qui soit la plus objective possible, le recueil précis de la fréquence des troubles doit être dissocié de l'évaluation de la gravité ;
- elle doit s'accompagner de la recherche de causes somatiques ou d'une iatrogénie pouvant expliquer au moins partiellement l'apparition des troubles ;
- elle doit enfin apprécier le retentissement sur l'autonomie et sur les activités de la vie quotidienne.

Dans la majorité des cas, l'évaluation est effectuée à partir d'un entretien avec un accompagnant informé des comportements du patient. Les auto-évaluations du patient sont moins utilisées.

Les symptômes psychologiques et comportementaux ont des conséquences sur l'évolution et le mode de vie du patient (passage plus fréquent en institution) et également sur l'intensité du fardeau ressenti par l'accompagnant. Ceci conduit à toujours tenir compte de la dynamique entre le patient et l'accompagnant quand on est amené à évaluer ces symptômes.

Une perte de poids, des troubles de l'équilibre et d'autres déficiences sont également associés à la maladie

La perte de poids affecte 20 à 40 % des patients atteints de formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, indépendamment de leur lieu de vie. Elle s'amplifie avec l'évolution de la maladie et représente un facteur prédictif de mortalité. Certains travaux montrent aussi que l'amaigrissement peut précéder le diagnostic de la maladie. Il pourrait, dans ce cas, représenter une des manifestations précoces du processus pathologique.

La pratique clinique montre que la perte de poids s'accompagne d'un ensemble de complications (altération du système immunitaire, atrophie musculaire, chutes, fractures, dépendance...), responsables d'une aggravation de l'état de santé et d'une augmentation du risque d'institutionnalisation et de mortalité.

La mesure du poids doit donc être un des paramètres de suivi des patients atteints de maladie d'Alzheimer. En effet, l'altération du statut nutritionnel

peut, avec une prise en charge adéquate, être réversible et ceci d'autant qu'elle est dépistée tôt.

La maladie peut s'accompagner de la survenue de troubles du comportement alimentaire diminuant les apports énergétiques. Il peut s'agir d'anorexie, d'un refus de s'alimenter ou encore de troubles praxiques. La recherche d'une cause somatique ou iatrogène devrait être systématique. Les troubles de l'odorat (anosmie), fréquents dans la maladie d'Alzheimer, peuvent également avoir un retentissement sur les apports alimentaires. La perte de poids témoigne toujours d'une insuffisance des apports caloriques qui doivent être ajustés de façon individuelle. La majorité des études montre une reprise significative de poids avec une augmentation des apports nutritionnels, en particulier par adjonction de compléments oraux. D'autres auteurs ont montré que la prise en charge nutritionnelle des patients à travers l'éducation nutritionnelle des aidants familiaux pouvait aussi avoir un impact positif. Enfin, l'activité physique est un des moyens d'intervention simple qui permet de stimuler l'appétit et de restaurer la balance énergétique chez les patients.

Compte tenu de l'importance du phénomène dans la maladie d'Alzheimer, le dépistage de la dénutrition doit faire partie de l'évaluation initiale et du suivi du patient.

Les troubles de la marche, de l'équilibre et les chutes sont présents au cours de la maladie d'Alzheimer. Il semble même que les performances motrices soient affectées dès les stades légers à modérés de la pathologie. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer multiplie par 3 le risque de chute et cela indépendamment du stade de la maladie et de la prise des médicaments. De nombreux éléments contribuent à aggraver les troubles de la marche et le risque de chute chez le sujet dément : les troubles du comportement, la malnutrition et la sarcopénie associée, ainsi que les causes iatrogènes, en particulier la prise de neuroleptiques. Les troubles du jugement, les troubles attentionnels, surtout lorsqu'il existe plusieurs informations simultanées, et les difficultés visuo-spatiales favorisent également la survenue de chutes. La maladie d'Alzheimer peut aussi s'accompagner d'une altération de la perception visuelle indépendamment de toute pathologie ophtalmologique. Ainsi, la perception des formes, des mouvements mais également des couleurs peut être altérée.

Les troubles de l'équilibre constituent un facteur prédicteur indépendant de la perte de l'autonomie, comme l'aggravation des troubles cognitifs. Une prise en charge de ces troubles mériterait d'être évaluée.

Divers mécanismes à l'origine de ces troubles ont été évoqués. Certains répondent à des atteintes des circuits sous-corticaux moteurs, d'autres à l'atteinte de fonctions cognitives corticales (apraxie et troubles exécutifs).

La maladie d'Alzheimer multiplie par 3 le risque de fracture par rapport à la population générale et cela après ajustement sur l'âge et le sexe. Les chutes sont en général plus graves chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Il a été

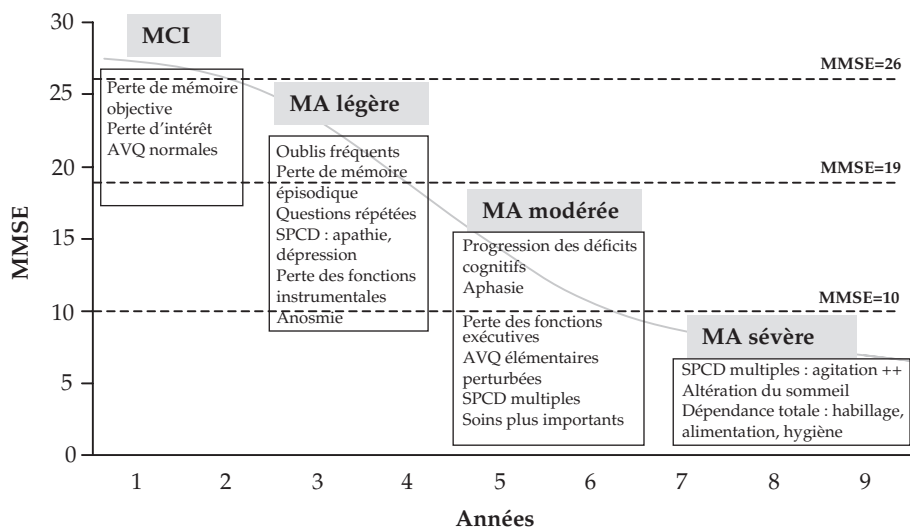
démontré que ces patients avaient une plus grande incidence de fracture du col du fémur que les populations témoins de même âge, et ce type de fracture a en général un plus mauvais pronostic fonctionnel chez le sujet atteint de maladie d'Alzheimer. En dehors des fractures, les chutes ont aussi des conséquences fonctionnelles ou sociales : inhibition psychomotrice, déclin fonctionnel plus rapide, déconditionnement physique et institutionnalisation.

Les réflexes archaïques (réflexes palmo-mentonnier, de préhension, de moue, de succion...) réapparaissent et leur présence est liée à la survenue d'une incontinence. La moitié des patients présenterait une incontinence après 6 ans d'évolution et 80 % après 8 ans. Une incontinence doit toujours faire rechercher une cause potentiellement réversible, *a fortiori* en l'absence de réflexes archaïques. La pression artérielle tend à diminuer, ceci d'autant que la démence est sévère.

Le risque de crises convulsives est multiplié par 10 chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, comme dans d'autres démences. Elles sont rapportées chez 21 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer en institution, et 10-20 % des cas autopsiés et jusqu'à 64 %. Ce serait un facteur de déclin cognitif. La fréquence des myoclonies varie de 0 à 80 %, et augmente avec la sévérité de la maladie. C'est parfois un trait marquant de l'examen neurologique des formes familiales à début précoce.

La maladie évolue du déclin cognitif à la perte d'autonomie, puis à la dépendance

Le déclin cognitif mesuré par le MMSE (*Mini Mental State Examination*) n'apparaît pas linéaire dans le temps. Il semble plus lent aux stades légers et sévères de la maladie et plus rapide aux stades modérés. La vitesse de déclin initial prédit le déclin ultérieur, rapide ou lent. La sévérité du déclin cognitif initial (au moment de la première visite) est, de façon logique, un facteur de mauvais pronostic souvent retrouvé. À l'inverse, le fait de présenter une mesure stable pendant au moins 2 ans (« plateau ») est un facteur de bon pronostic sur un suivi de 7 ans. Cependant, le déclin cognitif est variable d'un individu à l'autre. On considère comme « déclineur rapide » un patient qui perd 3 points de MMSE ou plus par an et un « déclineur lent » un patient dont le MMSE diminue de moins de 2 points par an. La forme avec troubles mnésiques prédominants (forme temporale) avec peu ou pas de troubles des fonctions exécutives serait de meilleur pronostic. Des facteurs de mauvais pronostic ont été par ailleurs identifiés : sexe masculin, apraxie et signes « pariétaux », troubles du langage (non confirmés par certaines études), signes d'atteinte frontale, petite boîte crânienne, symptômes psychotiques et symptômes parkinsoniens, même chez des patients n'ayant jamais reçu de neuroleptiques.



Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005)

MMSE : *Mini Mental State Examination* ; MCI : *Mild Cognitive Impairment* ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Différentes échelles permettent d'évaluer l'évolution du déclin.

Échelles de détérioration cognitive générale utilisées pour le suivi dans la maladie d'Alzheimer

Type d'échelle	Référence
<i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE)	Folstein et coll., 1975
<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale</i> (ADAS-Cog)	Rosen et coll., 1984
<i>Mattis Dementia Rating Scale</i> (MDRS)	Mattis, 1976

Le *Mini Mental State Examination* (mini-examen de l'état mental) a été élaboré par Folstein et collaborateurs en 1975 comme un test simple et standardisé pour évaluer les performances cognitives des sujets et éventuellement quantifier leur déficit. Ce test de passation rapide comporte 30 items.

Le déclin plus rapide et la plus forte mortalité chez les hommes pourraient s'expliquer par la co-existence de plus nombreuses pathologies et prescriptions thérapeutiques, notamment la prise d'anticholinergiques, et la pathologie vasculaire associée. Les facteurs de risque vasculaires n'ont cependant pas d'influence sur la progression de la maladie d'Alzheimer à 18 mois ou sur le passage du stade léger au stade modéré à 3 ans. Toutefois, l'hypertension artérielle chez les patients de moins de 65 ans, et la baisse de fonctionnalité des microvaisseaux cérébraux mesurée par Doppler transcrânien, pourraient influencer le déclin cognitif.

L'altération des fonctions cognitives est un facteur de risque de l'apparition d'incapacités pour les activités de base de la vie quotidienne. Le score de 16 au MMSE semble être un point de transition en dessous duquel les perturbations des activités de base de la vie quotidienne commencent à apparaître dans les 12 mois. La dépendance correspond à l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie quotidienne. L'autonomie quant à elle peut se définir par la capacité de la personne à se gouverner elle-même.

L'évaluation des incapacités fait appel à des échelles qui mesurent les capacités à réaliser les différentes activités de la vie quotidienne. Parmi elles, les échelles des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) et des activités de base de la vie quotidienne (ADL) sont les plus utilisées en pratique courante.

De nombreux travaux montrent que la réduction des activités quotidiennes dans la maladie d'Alzheimer est présente dès les stades débutants et touche précocement deux secteurs : la vie sociale et les loisirs. La réduction des activités sociales est un des premiers signes qui attire l'attention de l'entourage au même titre que les difficultés mnésiques ; elle est fortement liée à l'apathie, à la baisse de la motivation et aux difficultés de planification. D'autres études montrent que même au stade de MCI, certaines personnes peuvent déjà présenter des incapacités à réaliser certaines tâches de la vie quotidienne. Le suivi de ces sujets révèle un risque significativement plus élevé d'une évolution démentielle par rapport aux personnes qui ne présentent pas d'incapacités.

La réduction des activités quotidiennes est un élément essentiel au diagnostic de « démence ». Pour de nombreux sujets âgés, la survenue de la dépendance dans les activités de la vie quotidienne est le début de la spirale de la fragilité à l'origine d'un besoin des aides formelles et informelles et d'une grande fréquence des hospitalisations et des placements en maison de retraite. La majorité des études montre l'impact négatif de la dépendance sur la qualité de vie des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Il faut toutefois souligner une importante variabilité dans l'aggravation de la dépendance au cours du temps chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer. En effet, même si l'évolution de l'altération des fonctions cognitives est un facteur déterminant, d'autres paramètres interviennent, comme par exemple les pathologies cardiovasculaires, les maladies rhumatologiques ou encore les déficits sensoriels.

Les différentes données mettent en évidence la complémentarité de l'approche fonctionnelle gériatrique et de l'approche neurologique classique dans le dépistage et le suivi des sujets déments ou à haut risque de démence. Elles indiquent par ailleurs l'importance de l'évaluation des déficits fonctionnels et des handicaps dans l'élaboration du projet de soins. En effet, le retentissement sur la vie quotidienne des différents déficits cognitifs ou fonctionnels doit pouvoir être évalué. La répercussion se discutera en général en termes de « risques », lesquels seront différents selon le stade de la maladie : la conduite automobile, l'autonomie financière et la gestion du budget, l'adéquation du patient à son mode de vie à domicile...

Principales échelles utilisées pour le suivi clinique global et la dépendance dans la maladie d'Alzheimer

Type d'échelle	Référence
Échelles d'évaluation clinique globale	
<i>Clinical Dementia Rating scale (CDR)</i>	Morris, 1993
<i>Global Deterioration Scale (GDS)</i>	Reisberg et coll., 1982
Échelles d'évaluation de la dépendance	
<i>Instrumental Activities of Daily Living (IADL)</i>	Lawton et Brody, 1969
<i>Activities of Daily Living (ADL)</i>	Katz et coll., 1963
<i>Disability Assessment for Dementia (DAD)</i>	Gélinas et coll., 1999
Grille AGGIR	Site Internet *
<i>Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging</i>	Auer et Reisberg, 1997
<i>Progressive Disease Scale</i>	DeJong et coll., 1989
<i>Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)</i>	Galasko et coll., 1997
<i>Physical Self-Maintenance Scale</i>	Lawton et Brody, 1969
<i>Functional Rating Scale</i>	Crockett et coll., 1989

* <http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F1229.xhtml>

L'espérance de vie est compromise par la maladie d'Alzheimer, quel que soit le stade de la démence. La mortalité des patients déments est doublée chez les sujets de plus de 85 ans comparativement aux personnes non-démences. La mortalité est très liée à la pente du déclin cognitif. Il y a peu d'informations sur la survie en cas de démence présénile (survenant avant 65 ans).

L'âge et le sexe masculin sont des facteurs prédictifs de mortalité plus élevée dans la majorité des travaux. La médiane de survie varie de 8,3 ans chez les personnes dont le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été posé à l'âge de 65 ans, à 3,4 ans chez les personnes diagnostiquées à 90 ans.

L'espérance de vie des patients a augmenté depuis une quinzaine d'années, ce qui est probablement dû à de meilleurs soins, même si les patients déments restent moins bien soignés que les autres. Les causes de décès des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont principalement les pneumopathies, les pathologies cardiovasculaires dont les embolies pulmonaires, et les accidents vasculaires cérébraux. Le risque de décès par accident vasculaire cérébral est multiplié par 3,7.

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont davantage de risque d'entrer en institution que les patients sans démence. Ce risque est lié au déclin cognitif, à l'âge, au niveau d'éducation, parfois au statut marital, mais peu au genre. Les troubles du comportement, notamment l'agitation, sont également associés à l'institutionnalisation.

Le fardeau de l'aidant (mesuré par le score de Zarit) et le mode de vie (à domicile avec un membre de la famille autre qu'un époux, ou seul) sont

des facteurs indépendants d'entrée en institution à 1 an. Les patients dont les aidants sont des époux sont moins à risque d'entrer en institution que les autres. Une étude australienne a montré que dans les 5 ans qui suivent le diagnostic de démence, 76 % des patients étaient institutionnalisés et 42 % décédés. L'information et le soutien des proches diminuaient sensiblement ces chiffres. Le fait que l'aidant vivant avec le patient ait une bonne évaluation de sa qualité de vie et un faible score à l'estimation de son « fardeau » est inversement associé à l'entrée en institution, soulignant l'intérêt des interventions directement en faveur de l'aidant.

Chez les patients à un stade de démence avancée, la mortalité à 6 mois après l'entrée en institution varie de 28 à 35 %. Plus les patients entrent tard en institution, moins l'institutionnalisation raccourcit la survie.

La maladie d'Alzheimer peut toucher des sujets jeunes, âgés de moins de 65 voire 50 ans dans certaines formes sporadiques, et des sujets encore plus jeunes dans certaines formes familiales. Généralement, les patients jeunes ont une meilleure conscience des troubles et en sont plus affectés que les sujets plus âgés. Ils ont souvent des difficultés attentionnelles et un déficit de la mémoire de travail proportionnellement plus sévères que leurs troubles de mémoire épisodique, des troubles instrumentaux, notamment du langage et des praxies, et leurs scores aux échelles de dépression pendant l'évolution de la maladie sont davantage altérés que dans les formes de début tardif. Les scores aux échelles neuropsychologiques déclinent plus vite. Les pneumopathies sont la cause principale de décès, comme chez les patients âgés, alors que ce n'est pas la cause de décès la plus habituelle à cet âge.

La prise en charge médicale des patients déments est généralement moins bonne que celle des patients non-déments. On trouve par exemple moins de maladies cardiovasculaires et de cancers dans les certificats de décès des patients souffrant de maladie d'Alzheimer que dans la population générale, ce qui montre que ces pathologies sont moins souvent diagnostiquées. De même, une hypercholestérolémie et une hypothyroïdie sont moins souvent diagnostiquées chez les patients déments. Seulement la moitié des autopsies confirme la cause exacte du décès dans cette population.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la maladie

La prise en charge médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer consiste actuellement en un traitement symptomatique (et non curatif).

Deux classes de médicaments sont disponibles. Une première classe agit sur le déficit en acétylcholine constaté dans le cerveau des patients. Elle se com-

pose de trois molécules : le donépézil⁵⁶, la rivastigmine⁵⁷, la galantamine⁵⁸. Un autre médicament, la mémantine⁵⁹ apparue depuis 2000, appartient à la classe des anticholinestérogènes visant à réduire les effets neurotoxiques du glutamate lorsqu'il est en excès.

Ces médicaments ont généralement été évalués dans les essais thérapeutiques sur quatre critères : détérioration cognitive, niveau fonctionnel, impression clinique globale et troubles comportementaux. La plupart des études a une durée de 6 mois, durée recommandée par les agences sanitaires pour mettre en évidence un effet symptomatique.

Pour le critère cognitif, l'échelle la plus couramment utilisée est l'ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale*) sur un total de 70 points. Les patients déclinent spontanément en moyenne de 4 points en 6 mois, 6-8 points en 1 an, de façon non linéaire selon les stades de la maladie. Une amélioration moyenne d'au moins 2,5 points sur cette échelle a été considérée comme pertinente dans les essais pour révéler un gain symptomatique. Après un traitement de 6 mois, le bénéfice des anti-acétylcholinestérogènes est estimé en moyenne à 2,7 points. D'après les essais, les patients présentent également une moindre détérioration de leurs activités quotidiennes sous traitement que sous placebo. L'impression clinique globale est également jugée meilleure. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour observer un patient avec stabilisation ou amélioration à 6 mois varie entre 5 et 8. Avec la mémantine, le nombre de patients à traiter pour au moins observer une stabilisation à 6 mois est de 6. Enfin, d'après plusieurs études, ces médicaments montreraient une certaine efficacité, bien que faible, sur les troubles associés du comportement (évalués par le *Neuropsychiatric Inventory*, NPI) tels que l'apathie, les hallucinations, les symptômes dépressifs, l'agitation et l'anxiété, notamment en prévenant leur apparition. Ces médicaments, s'ils sont parfois mal tolérés notamment sur le plan digestif, n'ont pas montré d'effets indésirables graves.

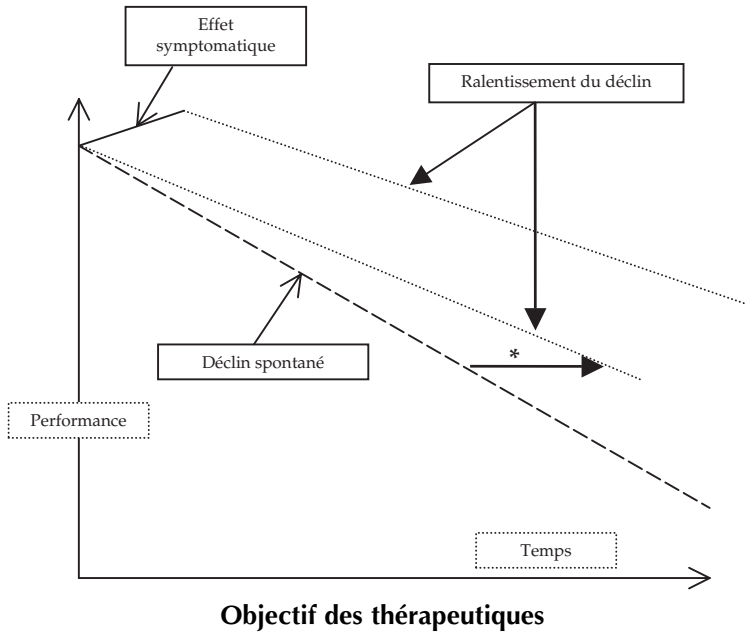
D'après les recommandations de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA pour *European Medical Evaluating Agency*), un patient est considéré comme « répondeur » au traitement s'il s'améliore de plus de 3 points à l'ADAS-Cog par rapport à la ligne de base, sans détérioration à une échelle d'appréciation globale, sans détérioration fonctionnelle et, si possible, sans aggravation comportementale.

56. Aricept®, autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1997

57. Exelon®, AMM 1998

58. Réminy®, AMM 2001

59. Ebixa®, AMM 2002



* La flèche horizontale représente le gain sur le temps pour atteindre un seuil de démence donné

En France, les médicaments anti-acétylcholinestérasiques sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (score au MMSE compris entre 10 et 26 inclus) et la mémantine aux stades modérés à sévères (score au MMSE entre 19 et 3 inclus). En 2007, la Haute Autorité de Santé⁶⁰ a reconnu un service médical rendu (SMR) important pour les 4 spécialités. Cependant, elle a considéré que les nouvelles données cliniques et l'expérience acquise sur ces traitements depuis leur commercialisation conduisaient à qualifier de « mineure » l'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans le cadre de la prise en charge globale des patients. Au Royaume-Uni, le NICE (*National Institute of Clinical Excellence*) recommande de poursuivre le traitement si le MMSE augmente ou ne diminue pas 2 à 4 mois après avoir atteint la dose susceptible d'avoir un effet.

D'après une étude d'observation réalisée en France, le risque d'entrer en institution, après un an de suivi, est moindre chez les patients traités par les médicaments anti-acétylcholinestérasiques par rapport aux patients n'ayant jamais été traités.

Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo, les patients qui étaient initialement sous placebo puis mis sous traitement après 6 mois ne rattrapaient pas les performances des patients qui avaient bénéficié du traitement pendant ces 6 mois.

La bithérapie associant un médicament agissant sur le déficit en acétylcholine et la mémantine a été étudiée pour les patients présentant un score MMSE inférieur à 19. La tolérance de l'association semble bonne. L'effet potentialisateur de la mémantine a été testé positivement avec le donépézil et la rivastigmine.

Le « Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère » (Société française de gériatrie et gérontologie, 2005) recommande que l'arrêt du traitement soit fondé, tant en institution qu'en ambulatoire, sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Selon le rapport parlementaire de 2005⁶¹, moins d'un tiers des patients atteints de la maladie d'Alzheimer en France sont traités par ces médicaments spécifiques. Ce nombre augmente très lentement. La prescription initiale et son renouvellement annuel sont effectués par les neurologues, psychiatres et médecins généralistes ayant une capacité en gérontologie. Les patients sont soumis à une surveillance particulière pendant le traitement, laquelle peut être assurée par le médecin généraliste. Le coût journalier du traitement est de l'ordre de 3 € pour les médicaments anti-acétylcholinestérasiques et de 3,5 € pour la mémantine.

Ces médicaments ont contribué à lever le tabou de la maladie auprès des patients et des familles et à modifier l'image de la maladie qui n'apparaît plus comme une fatalité contre laquelle on ne peut rien faire. Ils concourent à l'investissement des médecins dans la connaissance de la maladie et la prise en charge des patients.

Une prise en charge professionnelle non pharmacologique semble indispensable pour cette maladie

La maladie d'Alzheimer ayant un retentissement sur le fonctionnement non seulement cognitif mais aussi psychologique et social du patient, il existe aujourd'hui un large consensus selon lequel la prise en charge des malades ne doit pas se limiter au traitement pharmacologique mais doit associer des approches de type non médicamenteux. Ces thérapies sont largement appliquées dans les accueils de jour, hôpitaux de jour, services de rééducation,

61. GALLEZ C. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Rapport de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (Opeps), 2005 : 256 p

centres mémoire, cabinets d'orthophonie, représentant un coût économique non négligeable. Il existe en effet une grande variété de thérapies non médicamenteuses qui sont actuellement proposées aux patients déments. Certaines de ces thérapies s'appuient sur une approche psychosociale, d'autres sont issues du domaine de la psychopathologie. Certaines encore ont été développées au regard des connaissances issues de la neuropsychologie cognitive acquises dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. D'autres enfin s'appuient sur une stimulation physique ou sensorielle. Ces techniques ont pour objectif d'optimiser la prise en charge du malade en ciblant, en fonction de la thérapie appliquée, différents aspects de la maladie tels que les capacités cognitives, la dépendance, les troubles de l'humeur et du comportement, ou le bien-être du patient. Ces techniques sont très variées.

Au cours des vingt dernières années, un très grand nombre d'articles illustrant les bénéfices de ces thérapies dans la maladie d'Alzheimer ont été publiés. Selon les études, l'amélioration rapportée portait sur différentes mesures. Ces bénéfices pouvaient se traduire par une diminution de la symptomatologie dépressive, un déclin moins rapide de certaines mesures de la cognition, une préservation de l'autonomie dans certaines tâches de la vie quotidienne, l'atténuation de certains troubles du comportement, l'amélioration de mesures de la qualité de la vie ou encore une relative satisfaction rapportée par les aidants et/ou les soignants prenant en charge au quotidien ces malades. Ces résultats sont encourageants dans la mesure où ils suggèrent qu'une approche globale et multidisciplinaire de la maladie est susceptible d'atténuer certains symptômes et d'apporter un certain bien-être aux malades.

Principales approches non médicamenteuses de la maladie d'Alzheimer

Approches	Techniques	Aspects de la maladie ciblés
Cognitives	Stimulation cognitive Rééducation cognitive	Cognition, autonomie, satisfaction de l'aidant
Psychosociales	Réminiscence Validation <i>Self-maintenance therapy</i> Psychothérapie Thérapie par présence simulée Art-thérapie Thérapie assistée par l'animal (chien)	Dépression, comportement, qualité de vie, satisfaction de l'aidant
Aménagement de l'environnement	Rééducation de l'orientation	Autonomie, cognition, social, qualité de vie
Sensorielles	Musicothérapie Luminothérapie Aromathérapie Snoezelen (stimulation multisensorielle)	Dépression, comportement, qualité de vie, sommeil
Motrices	Entraînement moteur Gymnastique	Cognition, comportement, autonomie

Néanmoins, il est important de souligner que ces résultats, pour la grande majorité, ont été tirés d'études d'une qualité méthodologique médiocre, les principales faiblesses de ces études étant l'absence d'un groupe témoin, l'absence de randomisation, l'absence de procédure d'évaluation en aveugle et la taille insuffisante des échantillons. La rareté de mesures à long terme évaluant le maintien de ces bénéfiques au-delà de l'intervention est également à déplorer. Les études randomisées sont rares voire inexistantes pour certaines de ces techniques. Les méta-analyses n'incluant que les études répondant aux critères d'essais contrôlés randomisés rapportent quant à elles des bénéfices généralement plus modestes et pour la plupart limités à la durée de l'intervention.

Un point contribuant au manque de crédibilité de l'emploi de ces thérapies dans le cadre de la maladie d'Alzheimer est lié à l'absence d'homogénéité d'application d'une même technique par les soignants. En effet, pour une technique donnée, les programmes de prise en charge sont souvent décrits de manière variable d'une étude à l'autre. La conséquence pour la plupart de ces techniques est qu'il paraît difficile d'aboutir à un consensus définissant un programme de prise en charge comprenant des indications claires sur des points pourtant essentiels comme la qualité/formation des professionnels susceptibles d'appliquer ces techniques, le stade de sévérité des patients pouvant en bénéficier, la durée du programme, la fréquence des séances (quotidiennes, hebdomadaires...), les modalités (prestation de groupe ou individuelle ; avec ou sans participation des aidants ; relayé à domicile ou non) ou le contenu même des séances à proposer.

Méta-analyses effectuées sur les résultats issus d'essais randomisés évaluant l'efficacité de techniques de prise en charge non médicamenteuses dans la démence et/ou la maladie d'Alzheimer

Thérapie/Références	Nombre d'essais*	Bénéfices rapportés
Techniques d'entraînement cognitif Clare et coll., 2003	6	Pas d'amélioration rapportée
Techniques de rééducation de l'orientation Spector et coll., 2000	6	Amélioration de certaines mesures cognitives et comportementales qui différaient en fonction des études
Thérapie par réminiscence Woods et coll., 2005	4	Amélioration d'une mesure de mémoire autobiographique ; de la symptomatologie dépressive ; de mesures du comportement ; du stress de l'aidant ; de la satisfaction des soignants
Thérapie par empathie Neal et coll., 2003	3	Pas de conclusion en raison de données insuffisantes pour réaliser la méta-analyse
Musicothérapie Vink et coll., 2003	5	Pas de conclusion en raison de données insuffisantes pour réaliser la méta-analyse

Thérapie/Références	Nombre d'essais*	Bénéfices rapportés
Luminothérapie Skjerve et coll., 2004	6	Amélioration de certaines mesures du sommeil et de l'activité rythmique circadienne
Aromathérapie Thorgrimsen et coll., 2003	1	Réduction de l'agitation et des troubles neuropsychiatriques
Stimulation multi-sensorielle Chung et coll., 2002	2	Amélioration de mesures de l'apathie, de l'humeur et des capacités psychomotrices
Entraînement de l'activité motrice Heyn et coll., 2004	30	Amélioration de certaines aptitudes physiques et de certaines mesures cognitives et comportementales qui différeraient en fonction des études

* Randomisés ou semi-randomisés inclus

Enfin, un grand nombre de ces études ayant été réalisées sur des patients ambulatoires, il est difficile de savoir si leurs résultats peuvent être généralisés aux patients vivant en institution ou si les bénéfices attendus chez ces patients sont susceptibles d'être différents. Ceci est particulièrement regrettable compte tenu de la très large utilisation de ces thérapies non pharmacologiques en institution.

Le rôle des aidants informels est encore insuffisamment reconnu

L'aidant informel est défini comme une personne issue de l'entourage du sujet dépendant qui n'a pas été formée pour cette tâche et qui assume la prise en charge de façon non rémunérée. Pour comprendre l'aide, il est nécessaire d'appréhender l'aidant comme quelqu'un ayant une histoire ou un passé commun avec la personne aidée avant l'installation de la relation d'aide, mais aussi qui interagit avec l'ensemble des aidants informels (appelés co-aidants) et des aidants professionnels.

Depuis toujours, la famille est le véritable pivot de la prise en charge à domicile des personnes âgées dépendantes et en particulier des sujets atteints de maladie d'Alzheimer. Longtemps considérée comme « naturelle », cette aide n'a pas suscité d'intérêt particulier de la part des pouvoirs publics. Avec le développement des politiques de soutien à domicile et la mise en place d'aides professionnelles spécifiques, l'évaluation des besoins de ces personnes a permis de prendre conscience de l'importance de cette aide informelle.

Cette reconnaissance s'est amorcée lors de la mise en place de la « prestation spécifique dépendance » puis de « l'allocation personnalisée d'autonomie », qui offrent la possibilité de rémunérer une personne non qualifiée pour l'aide

qu'elle apporte à une personne âgée dépendante. La maladie d'Alzheimer, en elle-même, a largement contribué à renforcer cette visibilité : une des propositions du rapport Girard (septembre 2000), était de mettre en œuvre une allocation spéciale au bénéfice des aidants informels. Le plan « Solidarité grand âge » présenté en juin 2006, souligne la nécessité d'apporter un soutien aux aidants familiaux, en créant notamment un droit de répit pour ces aidants. Ce répit pourra reposer sur le recours à l'hébergement temporaire ou le recours à de nouveaux modes de soutien comme le « baluchon Alzheimer » développé au Canada. Enfin, la Conférence de la famille en 2006 consacrée aux « solidarités entre générations, au sein et en faveur des familles » avait comme objectif de mieux reconnaître, soutenir et valoriser la place des aidants familiaux.

En France, il reste difficile d'estimer le nombre d'aidants de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. En effet, les données de l'enquête HID (Handicap-Incapacités-Dépendance)⁶² estiment à 3 700 000 le nombre d'aidants de personnes âgées de 60 ans et plus, sans préciser la part de ces personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. Les aidants sont les conjoints dans la moitié des cas et les enfants (ou leur conjoint) dans près d'un tiers des cas. Les aidants sont âgés en moyenne de 62 ans et sont des femmes dans 66 % des cas. En fait, il existe deux populations distinctes d'aidants représentées par des conjoints âgés et des enfants. Parmi les personnes âgées de 60 ans et plus ayant besoin d'une aide, la moitié serait aidée uniquement par l'entourage, 29 % bénéficieraient d'une aide mixte associant aide informelle et aide professionnelle et 21 % seraient assistées exclusivement par des professionnels.

En ce qui concerne les aidants des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, si l'on se réfère à la cohorte REAL.FR⁶³, les données relatives aux aidants sont assez comparables à celles de l'enquête HID : les aidants sont les conjoints dans plus de la moitié des cas et les enfants dans plus d'un tiers des cas. Les aidants sont âgés en moyenne de 64,7 ans et sont le plus souvent des femmes (59 %).

À domicile, le nombre d'heures d'aide apportée par l'aidant est considérable et représente deux à trois fois le volume d'aide professionnelle. Il existe une grande variabilité du volume d'aide informelle déclaré par l'aidant, lié à son mode de vie (notion de cohabitation avec l'aidé) et aux caractéristiques de la personne aidée (niveau de sévérité de la démence). La famille continue à jouer un rôle important, même après l'entrée en institution de

62. Les résultats ont été obtenus à partir d'un échantillon de 8 800 personnes âgées de 60 ans et plus vivant à domicile en 1999.

63. Les résultats ont été obtenus à partir d'un échantillon de 686 personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, vivant à domicile, ayant un aidant informel identifié et suivies dans un CHU français entre 2000 et 2002.

la personne malade, tant au niveau des contacts qu'elle conserve avec la personne âgée qu'au niveau de la relation d'aide qui se poursuit dans 30 à 50 % des cas.

Les répercussions de l'aide sur la vie de l'aidant sont largement abordées dans la littérature et soulignent les limites de cette aide. Les répercussions de l'aide sur la santé mentale de l'aidant sont fréquentes avec des risques élevés de dépression (dans 30 % des cas), d'anxiété, de troubles du sommeil (dans 80 % des cas). Les répercussions sur la santé physique de l'aidant ne sont pas négligeables et seraient secondaires au stress ou liées à un moindre recours au soin de ces aidants.

La fragilité de l'aidant peut également s'appréhender par une mesure du vécu de l'aide ressenti par l'aidant. Ainsi, le concept de fardeau ou « *burden* », dont un des outils a été développé par Zarit, étudie les conséquences de l'aide sur la vie de l'aidant sous différentes dimensions (physique, psychologique, socioprofessionnelle et financière). Un niveau de fardeau élevé est important à repérer car c'est un déterminant majeur de rupture de l'aide à domicile se traduisant par un placement en institution. De nombreux facteurs peuvent expliquer le niveau de fardeau des aidants, certains liés aux caractéristiques de l'aidant (sexe, lien de parenté), d'autres aux caractéristiques de la personne aidée (sévérité de la dépendance, nature des troubles) et enfin aux caractéristiques de la relation d'aide.

L'aidant peut également avoir un vécu positif de l'aide (gratification, reconnaissance) qui va modérer son niveau de fardeau. Ceci peut en partie expliquer le fait que certains aidants sont réticents à recourir à des aides professionnelles et poursuivent seuls la prise en charge, parfois jusqu'à l'épuisement, ce qui est important à détecter.

L'aide à une personne atteinte de maladie d'Alzheimer doit donc être évaluée périodiquement pour identifier les problèmes rencontrés par les aidants et leur proposer des mesures adaptées. En effet, au cours de sa « carrière », l'aidant traverse des moments clés comme l'annonce du diagnostic, le recours aux aides professionnelles, la rupture de l'aide à domicile et le décès de la personne aidée.

La problématique de l'aide aux aidants est souvent mise en avant, et les aidants ont recours aux ressources disponibles et connues (services de répit, groupes de soutien, associations de malades) mais l'évaluation de ce type d'intervention repose rarement sur de véritables recherches. Les quelques études publiées dans ce domaine ont pu dans certains cas démontrer un effet bénéfique des programmes de soutien sur l'entrée en institution ou sur la capacité à gérer les troubles du comportement. Ces mesures doivent être bien évidemment compatibles avec la qualité de vie des malades.

Parallèlement, la recherche sur l'aide informelle s'est considérablement développée : aucune publication enregistrée dans la base bibliographique

Medline avant 1985 et 1 954 pour la période 2001-2006⁶⁴. Dans un premier temps, les différents concepts de l'aide ont été abordés : la personnalité de l'aidant avec ses capacités d'adaptation (ou notion de « *coping* »), les répercussions de l'aide sur la vie de l'aidant avec l'étude de la charge ressentie (ou concept de « *burden* ») ainsi que l'étude de ces déterminants. Plus récemment, des tentatives d'intervention destinées à diminuer les conséquences de l'aide sur la vie de l'aidant se sont développées.

Au total, cette aide informelle est importante car elle retarde l'entrée en institution. Il apparaît nécessaire de la quantifier car on s'attend dans l'avenir, du fait de l'évolution démographique et d'un allongement de l'espérance de vie, à une diminution quantitative de cette aide, qu'il faudra remplacer par une aide professionnelle. Cette « pénurie » d'aidants devrait être accentuée par des changements socio-culturels déjà visibles (familles recomposées, femmes moins disponibles, éloignement des enfants). Les évolutions concernant les valeurs sociales (désir d'autonomie individuelle, importance accordée à la famille générationnelle, rôle attendu de l'état dans le soutien aux plus fragiles) seront importantes à observer et analyser.

La fréquence élevée de la maladie d'Alzheimer en fait un problème de santé publique majeur

En 2007, la population des plus de 60 ans s'élève à 13,1 millions de personnes, soit 21 % de la population française (source Insee). À l'horizon 2050, si l'augmentation de l'espérance de vie se poursuit au même rythme qu'aujourd'hui, les plus de 60 ans représenteraient environ 35 % de la population française, avec 22,4 millions d'individus.

Une étude sans recherche active des cas de démence, et plus particulièrement de maladie d'Alzheimer, conduit à ne comptabiliser que les cas diagnostiqués et pris en charge par le système de soins, et plus certainement les formes sévères que modérées. Il y a sous-estimation des chiffres concernant les sujets vivant en institution et principalement les sujets très âgés (>85 ans), ceci essentiellement en raison des difficultés diagnostiques et de la plus grande tolérance sociétale aux pertes cognitives des plus âgés. Une part de la variabilité des taux en fonction des études peut être expliquée par la proportion plus ou moins importante des démences modérées détectées.

64. La recherche a inclus tous les articles référencés avec comme mot-clé *caregivers* (MESH), en ne sélectionnant que les articles dont les aidants représentaient la thématique principale, dans la population âgée de 65 ans et plus.

Les sujets non suivis le sont pour des raisons multiples, dont certaines sont directement liées au développement de la pathologie démentielle, comme par exemple l'entrée en institution. La modélisation biostatistique permet de mieux prendre en compte une part de ces phénomènes.

Les études en population avant 65 ans sont rares. Avant 65 ans, la prévalence est estimée entre 0,05 et 0,1 %, soit environ 32 000 malades en France. À partir d'analyses de données européennes du groupe Eurodem, le taux de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimé à 6,4 %. La prévalence augmente avec l'âge.

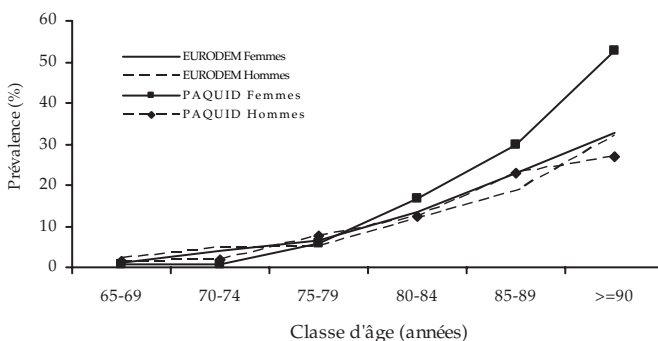
Comment donner des estimations sur le nombre de démences et de cas de maladie d'Alzheimer en France en 2007 quand on sait qu'il n'existe pas d'indicateur sanitaire fiable, ni de registre permettant un recensement exhaustif et pérenne des cas ? Si ces données n'existent pas aujourd'hui, c'est aussi parce que le diagnostic de démence n'est bien souvent pas porté, même à des stades sévères de la maladie. Après 65 ans, la source principale de données sur la prévalence des démences en France provient de l'étude Paquid (Personnes âgées aquitaine ou QUID des personnes âgées), étude de cohorte menée en population générale depuis 1989 en Gironde et Dordogne. La prévalence a été estimée en 1989 puis réévaluée en 1999 sur les plus de 75 ans survivants de la cohorte initiale. Dans l'étude Paquid, la prévalence en 1989 chez les plus de 75 ans était égale à 8 %. Principalement en raison d'un diagnostic plus précis et d'une longévité plus importante, ce chiffre a été revu à la hausse après 10 ans de suivi, avec un taux de 18 %. Nous ne disposons pas de données plus récentes et aucune étude n'est actuellement menée permettant d'apporter des informations actualisées sur l'épidémiologie descriptive des démences.

Il n'est pas possible de dire si la fréquence de cette maladie a vraiment augmenté au cours des dernières années. En effet, l'évolution des classifications (DSM III puis III-R et IV, CIM-9 puis 10) sur les 20 dernières années et des méthodologies d'enquête, de même qu'une meilleure sensibilisation au diagnostic de démence rendent les comparaisons difficiles. Il est possible que l'augmentation apparente corresponde à une véritable évolution, liée soit à une augmentation de la durée de la maladie, elle-même liée à une augmentation de l'espérance de vie ou à une meilleure prise en charge des patients, soit à une réelle augmentation de l'incidence.

En termes d'incidence, les analyses faites à partir de huit études européennes montrent un taux moyen qui augmente fortement de 2/1 000 personnes/année entre 65 et 69 ans à 70/1 000 personnes/année après 90 ans. Chez les sujets très âgés, aucune étude spécifique n'a été menée en France et les résultats d'une méta-analyse récente portant sur des données européennes et américaines permettent d'indiquer que les chiffres de prévalence sont situés dans une fourchette assez large entre 15 et 40 %, avec

pour l'incidence des chiffres allant de 60 à 100 pour 1 000 personnes/année.

L'extrapolation de ces données au recensement de 2004 indique qu'il y aurait en France plus de 850 000 cas de démence. La maladie d'Alzheimer représente globalement 70 % de ces cas et les autres démences sont vasculaires (10 %) ou mixtes (20 %), avec quasiment trois fois plus de femmes atteintes que d'hommes, tandis que les plus de 90 ans représenteraient 230 000 cas. Environ 300 000 démences sont des démences sévères. Au niveau mondial, une analyse internationale reposant sur une méthodologie de consensus entre experts (*Delphi consensus*) fournit une estimation du nombre de cas de démences correspondant à 24,3 millions, avec près de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année. Le nombre de cas attendus devrait doubler tous les 20 ans, et pourrait concerner plus de 80 millions d'individus en 2040.



Prévalence des démences chez les hommes et chez les femmes

Données de méta-analyse Eurodem sur des études des années 1990 (Lobo et coll., 2000) ; Données initiales de l'étude Paquid (1988-1989) (Letenneur et coll., 1993) ; Données lors du suivi à 10 ans de l'étude Paquid (1998-1999) (Ramaroson et coll., 2003)

L'identification de facteurs de risque et de facteurs protecteurs ouvre des perspectives de prévention

Depuis les premiers travaux publiés dans les années 1980-1990, la liste des facteurs de risque potentiels de la maladie d'Alzheimer s'est beaucoup allongée. Même si l'on peut aujourd'hui s'appuyer sur des résultats de cohorte et de quelques essais randomisés, il demeure difficile d'identifier les facteurs pour lesquels il faudrait proposer une étude d'intervention. Les résultats des

études d'observation avec des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont en discordance avec ceux des essais randomisés chez les femmes de plus de 65 ans (essai négatif, essai interrompu en raison d'événements indésirables graves).

Néanmoins, la recherche de facteurs de risque potentiellement modifiables constitue l'un des enjeux majeurs dans le problème de santé publique que représente la maladie d'Alzheimer. Même s'il s'agit d'une pathologie qui survient le plus souvent à un âge avancé, on s'intéresse de plus en plus globalement à la vie entière du sujet, en particulier la période 40-50 ans, plutôt qu'aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic. En effet, les facteurs conduisant à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la vie ou se cumuler tout au long de celle-ci. Certains facteurs comme l'hypertension artérielle peuvent en outre avoir des effets différents selon les périodes de la vie.

Parmi les critères sociodémographiques, si l'âge demeure le principal facteur de risque de maladie d'Alzheimer, avec une incidence qui double par tranche de 5 ans après 65 ans, d'autres facteurs ont été identifiés :

- le sexe féminin : l'incidence de la maladie augmente chez les femmes après 80 ans. Les hypothèses explicatives sont multiples même si un biais de survie sélective ne peut être écarté ;
- le bas niveau d'étude (faible nombre d'années d'éducation formelle ou un bas niveau atteint) est très fréquemment associé à un risque majoré de développer une maladie d'Alzheimer dans les études de cohorte. Les données françaises montrent un risque accru pour les sujets n'ayant pas obtenu le certificat d'étude. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un niveau d'étude élevé ont une plus grande capacité de réserve cognitive qui leur permettrait d'exprimer leur maladie différemment et d'en retarder l'expression clinique.

Parmi les facteurs liés au mode de vie, la richesse du réseau social et des activités de loisirs sont des facteurs potentiellement protecteurs. En effet, des activités comme la lecture, le jeu, la danse, le jardinage, les voyages, le bricolage ont été associées à un risque moindre de maladie d'Alzheimer. Cependant, on peut difficilement écarter l'hypothèse d'un arrêt de ces activités dans les stades pré-symptomatiques de la maladie, ce qui se traduirait par une surestimation de l'effet de ces facteurs. Les données longitudinales récentes montrent un risque accru chez les fumeurs alors que le tabac a longtemps été suggéré comme protecteur. La consommation modérée de vin ou d'autres boissons alcoolisées serait associée à un moindre risque de survenue de la maladie d'Alzheimer. Des mécanismes biologiques ont été avancés, mais l'effet pourrait être lié à un mode de vie particulier. D'importantes études d'observation incluant plusieurs milliers de sujets avec des suivis variables de 2 à 15 ans ont mis en évidence un effet protecteur d'une activité physique intense et/ou soutenue dans le temps, tant sur le déclin des fonctions cognitives que sur la survenue d'une démence.

Si l'association entre facteurs de risque cardiovasculaires et démence de type vasculaire – plus fréquente en cas d'hypertension artérielle – est prouvée, celle qui existerait entre facteurs vasculaires et maladie d'Alzheimer est en revanche moins claire. Selon la période de la vie considérée, les effets observés ne sont pas les mêmes. Ainsi, toutes les études rapportent une association entre une pression artérielle élevée mesurée 20 à 30 ans auparavant et le déclin cognitif ou la survenue d'une démence, avec un risque plus élevé en l'absence de traitement de l'hypertension. Une étude randomisée visant à abaisser la tension artérielle systolique a montré une diminution du risque de maladie d'Alzheimer, mais ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres essais. À l'inverse, les études montrent qu'un bas niveau de pression artérielle est plus souvent associé à une démence après 80 ans.

Des niveaux élevés de cholestérol seraient associés à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, en particulier lorsqu'ils sont enregistrés entre 40 et 50 ans. Les premières études de prévention ne mettent pas en évidence le rôle bénéfique d'un traitement par les statines. Le diabète est généralement associé à un niveau plus bas de performance cognitive, à un déclin des fonctions cognitives plus prononcé dans le temps mais également à la survenue d'une maladie d'Alzheimer. Toutefois, la définition du diabète est variable d'une cohorte à l'autre, de même que l'effet sur le risque de démence, et en particulier selon l'ancienneté du diabète ou l'existence d'un traitement spécifique.

La prise en compte simultanée des facteurs de risque vasculaires est indispensable pour quantifier leur rôle respectif mais aussi pour essayer de mettre au point, comme dans les maladies cardiovasculaires, des scores de facteurs de risque.

Parmi les antécédents médicaux, les symptômes dépressifs sont associés à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, même s'il est difficile de préciser si ceux-ci représentent un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie. Plusieurs équipes ont évoqué le rôle des antécédents cardiaques (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque ou coronarienne) dans l'altération des fonctions cognitives, mais tous les travaux ne sont pas concordants. Le rôle de l'anémie reste débattu en raison de la rareté des études longitudinales.

Le vieillissement, comme le déclin des fonctions cognitives, peut être à l'origine de modifications des comportements alimentaires et entraîner des déficiences nutritionnelles. La relation entre le poids et le risque de maladie d'Alzheimer est connue de longue date ; les premiers travaux ont montré qu'un index de masse corporelle particulièrement bas était associé au risque de démence et de maladie d'Alzheimer, mais des travaux récents ont souligné la relation positive entre l'obésité et le risque de survenue d'une démence ou d'un déclin des fonctions cognitives.

L'association entre une carence en vitamine B12, en vitamine B6 ou en folates (vitamine B9) et le risque de maladie d'Alzheimer reste incertaine.

Il existe une relation inverse entre les taux plasmatiques d'homocystéine et le statut en vitamines B6, B12 et folates (apports alimentaires, taux plasmatiques). L'hyperhomocystéinémie serait un facteur de risque vasculaire cérébral comme au niveau coronaire et périphérique. Plusieurs études de cohorte ont trouvé une relation entre l'apport en antioxydants et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif mais avec des discordances ; les résultats sont néanmoins en faveur d'un rôle possible de la vitamine E plus que de la vitamine C, mais aussi des caroténoïdes et du sélénium. Les résultats des essais randomisés chez le sujet âgé sain ou avec une maladie d'Alzheimer ou un MCI ne sont pas encore suffisamment convaincants pour envisager des recommandations spécifiques pour la prévention des démences. L'effet protecteur de la consommation de poissons riches en acides gras poly-insaturés $\omega 3$ sur le risque de démence a été décrit dans différentes études longitudinales portant sur des sujets âgés.

L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif est complexe et il est très peu probable qu'un seul composé joue un rôle majeur. La notion d'une approche plus globale de la nutrition doit être développée. L'intérêt pour le régime méditerranéen en est un exemple : des travaux convergents montrent une diminution du risque de maladies cardiovasculaires, de la mortalité et peut-être de maladie d'Alzheimer avec une alimentation favorisant des apports élevés en légumes, fruits et céréales, en graisses insaturées, modérément élevés en produits laitiers et vin et faibles en viandes.

Enfin, d'autres facteurs (traumatismes crâniens, aluminium dans l'eau de boisson, anesthésies...) ont été évoqués mais leur association avec la maladie d'Alzheimer repose sur des données controversées.

Il est important de souligner le manque d'études épidémiologiques tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque suspectés. La recherche de scores de facteurs de risque, à l'exemple de ce qui a été fait dans le domaine cardiovasculaire, doit être poursuivie. Les efforts doivent se concentrer sur les facteurs de risque modifiables dans l'objectif de développer des stratégies préventives de la maladie d'Alzheimer. L'étude des facteurs de risque liés au mode de vie doit reposer sur une approche globale de ces facteurs nécessitant la multidisciplinarité des équipes (par exemple : l'étude des facteurs nutritionnels doit inclure un enregistrement de la prise alimentaire et une analyse des comportements alimentaires).

Le temps des actions ne doit plus être reporté. La majorité des essais répertoriés n'avait pas pour objectif principal l'évaluation cognitive. Concernant les facteurs pour lesquels il existe déjà un faisceau d'arguments, de nouveaux projets doivent être initiés. En particulier, il faut évaluer les effets des thérapeutiques médicales (traitements antihypertenseurs, prise en charge du diabète, de l'hypercholestérolémie) et les effets des facteurs nutritionnels (via des modifi-

cations des habitudes alimentaires), ou de programmes favorisant l'activité physique, les activités intellectuelles ou cognitives et le réseau social.

L'accès au diagnostic demeure un problème en France

La maladie d'Alzheimer n'est pas considérée comme une priorité en médecine générale et elle est même souvent ignorée. Une enquête concernant la mise en œuvre des recommandations de l'Anaes a été réalisée dans 9 régions de France en 2000-2001 par les médecins conseils de l'assurance maladie auprès de 3 510 patients. Elle montre que les procédures diagnostiques de maladie d'Alzheimer sont dans l'ensemble conformes aux recommandations officielles, avec un recours au spécialiste dans près de 95 % des cas pour les patients traités (30% seulement des malades), avec une mesure du score au MMSE – test psychométrique universellement reconnu pour mesurer la sévérité de la démence – dans 85,5 % des cas, et une imagerie cérébrale réalisée dans 85 % des cas. En revanche, des dysfonctionnements apparaissent en cas d'absence de recours des malades au système de soins ou en situation de plainte au médecin quand celui-ci ne programme pas le bilan diagnostique. Ainsi, dans l'étude des « 3 cités » réalisée dans trois villes de France (Bordeaux, Dijon et Montpellier), la consultation d'un généraliste et surtout le recours au spécialiste est très variable selon l'âge du sujet.

Proportions de consultations d'un médecin généraliste pour troubles cognitifs et de recours au spécialiste chez les sujets présentant une démence prévalente (étude des « 3 Cités », 2002, N=201)

Âge (ans)	Consultation d'un généraliste (%)	Recours au spécialiste (%)
65-74	65,8	55,0
75-79	64,7	42,3
80 et plus	55,1	19,7

Les résultats indiquent que 4 malades sur 5 âgés d'au moins 80 ans n'ont pas eu accès aux procédures diagnostiques recommandées. L'enquête européenne « *Facing Dementia Survey* » réalisée en 2005 dans 6 pays (France, Grande-Bretagne, Allemagne, Italie, Espagne et Pologne) montre que selon les médecins, seuls 4 malades sur 10 consultent pour la première fois à un stade de démence légère, 54 % à un stade modéré et 7 % ne consultent qu'à un stade sévère. Les résultats de la France se situent dans la moyenne européenne. Le délai moyen entre l'apparition des troubles et la pose du diagnostic est de 24 mois en France ; c'est le plus mauvais score enregistré en Europe après la Grande-Bre-

tagne (32 mois), le délai le plus court étant observé en Allemagne (10 mois). Ainsi, la maladie d'Alzheimer et les autres démences sont souvent ignorées dans la population générale, surtout après 80 ans.

Les causes du sous-diagnostic des démences dans la population sont multiples. Elles sont superposables en grande partie aux causes des dysfonctionnements dans la prise en charge des patients. On peut en distinguer quatre catégories :

- causes liées aux difficultés propres de la reconnaissance de la maladie en raison de ses caractéristiques sémiologiques ;
- causes liées à l'image de la maladie dans la population ;
- causes liées à l'attitude des médecins face à la maladie ;
- causes liées au manque de lien et de coordination entre le champ social et le champ sanitaire.

Les conséquences précises du sous-diagnostic des démences sont mal connues et l'intérêt d'un dépistage systématique, y compris en situation de déni du patient, a fait l'objet de très peu de travaux. Ceci explique que les recommandations nationales pour une détection précoce de la démence et plus précisément de la maladie d'Alzheimer en France, comme aux États-Unis ou au Canada, se sont appuyées essentiellement sur un consensus d'opinion d'experts.

Si on admet que les traitements disponibles, médicamenteux et non médicamenteux, de même que l'information et le soutien à l'aidant, sont efficaces sur l'évolution de la maladie, tout retard ou défaut de diagnostic peut être considéré comme une perte de chance pour les malades. De plus, l'ignorance du diagnostic expose le patient à des risques liés à ses difficultés dans les activités de la vie quotidienne (conduite automobile, par exemple). Une autre conséquence concerne le recours inadapté au système de soins, et en particulier à l'hospitalisation d'urgence. Enfin, l'absence de diagnostic – et donc de prise en charge – laisse les familles désemparées, sans aide, sans prévention des situations de crises, sans anticipation des problèmes liés à la dépendance.

Dans l'avenir, les interventions thérapeutiques devront se faire le plus tôt possible : le développement de nouveaux médicaments visant à ralentir et contrer le processus pathologique va rendre nécessaire l'identification des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade précoce, pré-démontiel.

L'offre de soins s'est beaucoup développée ces dernières années mais reste à évaluer par rapport aux besoins

Les données concernant l'offre de soins en France proviennent essentiellement des administrations chargées de la prise en charge des personnes âgées (Dhos, DGAS, Drass), des instituts et services producteurs de données statistiques (Drees, Irdes, Insee, Fnors) et de fédérations (Fédération Médéric Alzheimer, Fédération nationale des CMRR). Un constat a été dressé à l'occasion du

rapport de l'Opeps en 2005⁶⁵ et mis à jour pour cette expertise. Cependant, il ne s'agit pas d'une analyse mettant en relation les besoins et les structures existantes sur le territoire.

Les services de prise en charge de la maladie d'Alzheimer sont de trois types : diagnostic, information/coordination et prise en charge médicale et médico-sociale. La plupart de ces services ont largement augmenté leur capacité d'accueil au cours de ces trois dernières années.

Un état des lieux 2007 sur les dispositifs de prise en charge et d'accompagnement des personnes malades et de leurs aidants vient d'être publié par la Fondation Médéric Alzheimer⁶⁶.

Types de services et de structures de prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en 2007

Type de services	Structures	Nombres de structures en France métropolitaine (taux pour 1 000 personnes âgées de plus de 75 ans)
Diagnostic	Consultations mémoire	366 ¹
	Centres mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR et centres hospitaliers)	25 ¹
	Neurologues libéraux	763 ² (0,97)
Information/coordination	Centres locaux d'information et de coordination (CLIC) labellisés selon l'étendue de leur mission	538 ³
	Réseaux de coordination gériatologiques	521
	Structures d'aide aux aidants	237 (0,06) ²
Prise en charge médicale, médico-sociale	Médecins de ville (généralistes, psychiatres, neuropsychiatres)	114 227 (11,83) ²
	Services de soins infirmiers à domicile	80 643 places (18,25) ²
	Accueil de jour	4 085 places ¹
	Hébergements temporaires	2 500 places ¹
	Établissements d'hébergement pour personnes âgées	
	EHPA	666 997 places ²
	EHPAD (dépendantes)	671 000 places ²
Hôpitaux		

¹ Source : DGS, Bilan de la mise en œuvre du plan Alzheimer pour les dispositifs sanitaires au 31 décembre 2006

² Source : Opeps, Rapport Gallez sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, 2005

³ Source : Ministère de la santé et des solidarités, 2006, <http://www.personnes-agees.gouv.fr/>

65. GALLEZ C. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Rapport de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (Opeps), 2005 : 256 p

66. Annuaire national 2007. Dispositifs de prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées et dispositifs d'aide à leurs aidants familiaux. Fondation Médéric Alzheimer, Paris, 2007 : 446 p

Site de la Fondation Médéric Alzheimer : www.fondation-mederic-alzheimer.org/

Différents pays (États-Unis, Allemagne, Angleterre) ont expérimenté des modalités de parcours de soins coordonnés en s'appuyant sur des modèles de prise en charge hiérarchisée en fonction des besoins des malades (annexe 3). Ce type d'approche novatrice fait successivement appel à un « gestionnaire de soins » (*disease/care manager*) puis à un « gestionnaire de cas » (*case manager*).

En relais des actions pour la promotion de la santé, les programmes de « gestion des soins » développés initialement pour répondre aux besoins de personnes atteintes de maladie chronique (diabète, insuffisance cardiaque, asthme...) ont pour objectif principal d'encourager l'éducation thérapeutique en favorisant une meilleure prise en charge de leur pathologie par les malades eux-mêmes. Ils visent à améliorer les connaissances des patients, et éventuellement de leur famille, et à développer leurs compétences. Ces programmes tendent également à favoriser la coordination des soins (aide à l'orientation des patients, planification des consultations et des soins...). Concrètement, le modèle d'intervention le plus commun se fonde sur des appels téléphoniques émis par un professionnel de santé. Au-delà de la dimension technique des entretiens, la capacité à développer une relation d'empathie avec le patient est considérée comme essentielle.

Lorsque les besoins de soins s'intensifient et que les risques pour le patient atteignent un certain seuil, un niveau d'action supplémentaire consiste à mettre en place une gestion des soins plus personnalisée par l'intervention d'un gestionnaire de cas. La gestion de cas consiste à développer une fonction d'appui pour la prise en charge individuelle des situations les plus difficiles. Cet appui ne se limite pas au seul champ sanitaire mais englobe le versant social. Ainsi, le gestionnaire de cas – le plus fréquemment une infirmière – constitue un correspondant privilégié et unique, responsable de la prise en charge globale du patient. C'est aussi un interlocuteur direct de la personne, de sa famille et du médecin traitant. Son action est par principe continue dans le temps (y compris dans les situations d'hospitalisation). Ce type d'intervention a été appliqué pour le suivi des personnes âgées dans différents pays et démontre un bon niveau de preuve quant à l'amélioration à l'accessibilité aux aides, de l'utilisation des soins, de l'autonomie et du respect des règles de bonnes pratiques, tout en diminuant le recours à l'institutionnalisation, les hospitalisations et les coûts médico-sociaux. En France, la coordination des soins pour les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer par des gestionnaires de cas a été également expérimentée, notamment dans quelques régions, et son évaluation est actuellement en cours.

Les représentations sociétales de la maladie contribuent à ralentir sa prise en charge

La sociologie de la santé, qui compte peu de chercheurs par rapport à d'autres champs thématiques, a mieux traité les pathologies soit plus anciennement reconnues comme préoccupantes (le cancer), soit à forte mobilisation sociétale (infections par le VIH). Mais il est aussi probable que l'assimilation de la maladie d'Alzheimer à la vieillesse a contribué à tenir les sociologues éloignés de l'intérêt qu'ils auraient pu porter à cette pathologie.

Cette faiblesse de la production sociologique a pour conséquence une accumulation de résultats médiocres : les enquêtes sont pour une très grande part qualitatives (et donc reposent sur de petits échantillons) et mériteraient d'être répétées pour une validation, ce qui est rarement le cas. L'analyse des publications semble montrer que les sociologues répondent davantage aux interrogations de la sociologie elle-même qu'à la demande sociétale : la thématique de la maladie d'Alzheimer se prête à des recherches théoriques sur l'identité individuelle (la question du maintien de soi) ou sur les identités sociales (la diversité des représentations de la maladie), mais elle n'est guère stimulée par les questionnements venant de la société.

On peut cependant retenir trois domaines d'investigation qui ont apporté des résultats significatifs, même si les enquêtes demanderaient à être complétées ou validées en dehors du contexte des États-Unis.

Un des principaux objets sur lesquels s'est penchée la sociologie de la maladie d'Alzheimer est celui de l'expérience de la maladie, et plus particulièrement celui du maintien de l'identité individuelle en dépit du développement de la maladie. En effet, pour les sociologues, l'identité sociale est construite grâce aux interactions avec les autres. En étudiant les changements dans les interactions avec l'entourage du malade Alzheimer, aussi bien l'entourage familial que professionnel ou plus largement sociétal, les chercheurs ont mis en évidence des stratégies du maintien de soi face aux autres. Ces stratégies indiquent combien le malade reste généralement actif face à sa maladie, et comment les personnes de l'entourage peuvent s'appuyer sur elles pour entrer dans le jeu du maintien de l'identité personnelle. L'analyse de l'expérience de la maladie révèle que les troubles qui lui sont liés doivent s'apprécier à l'aune des réactions des personnes de l'entourage du malade.

Le deuxième domaine de recherche travaillé par la sociologie en rapport avec la maladie d'Alzheimer est celui des représentations sociales de la maladie. Le constat majeur que l'on peut dresser à la lecture de ces travaux est celui de la diversité des représentations : d'une part selon les groupes sociaux ou culturels, d'autre part selon la place des acteurs face à la maladie. Certai-

nes recherches portent en effet sur les différences selon les contextes culturels, certaines cultures donnant un sens différent à la perte de mémoire ou aux capacités cognitives. De plus, la maladie n'a pas la même signification lorsqu'on est le malade lui-même, un proche familial, ou lorsqu'on n'est pas concerné directement par la maladie. Ainsi, les médias développent peur et misérabilisme, alors que ceux qui sont touchés par la maladie (malades ou aidants) relativisent ces images négatives. Ces représentations « profanes » entrent aussi en concurrence avec les représentations scientifiques à l'occasion de l'annonce du diagnostic.

Quelques recherches portent sur les associations concernées par la maladie d'Alzheimer, soit pour analyser les conditions sociales de leur naissance et de leur développement, soit pour interroger leur rôle. Les associations semblent apparaître davantage comme des groupes de pression visant à porter la question de la maladie sur la scène socio-politique que comme porte-paroles des malades.

Un des résultats principaux de l'analyse de la production sociologique à l'égard de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées est finalement l'opposition entre l'expérience de la maladie dont la sociologie montre que les malades et leurs proches révèlent des compétences à faire face (certes non sans peine ni souffrance) et des représentations sociétales déployant les images négatives de peur qui sont parfois excessives et délétères.

Le coût médico-social de la maladie est largement supérieur à son coût médical

Les études économiques sur la maladie d'Alzheimer comprennent principalement des études sur le coût de la maladie et le coût par patient, ainsi que des évaluations médico-économiques des thérapies médicamenteuses. Les études sur les évaluations des prises en charge non médicamenteuses sont rares. Par ailleurs, il y a peu de recherches économiques relatives à l'éclairage de la décision pour les pouvoirs publics qui aient une perspective large et macroéconomique sur des thèmes comme l'arbitrage entre prise en charge à domicile et en hébergement, la question des comorbidités, les facteurs prédictifs de l'hospitalisation, l'intérêt économique du diagnostic précoce. Non pas que ces questions ne soient pas traitées, mais elles le sont souvent dans le cadre d'études aux dimensions modestes et d'échantillons à la représentativité problématique.

Sur 71 études de coûts en langue anglaise publiées entre 1985 et 2000 (dont 21 répondaient à des critères scientifiques), les évaluations globales du coût par patient s'échelonnaient entre 1 500 € et 91 000 € pour l'année 2000. Les différences s'expliquent par les méthodologies adoptées et les systèmes de soins considérés. Le périmètre des coûts varie en fonction des objectifs

de la recherche. Dans la perspective du tiers payant qu'est l'assurance maladie, l'intérêt se portera sur les coûts médicaux. Dans une perspective de protection sociale, ce sont les coûts directs sociaux et médicaux financés par les pouvoirs publics qui feront l'objet de l'analyse, éventuellement étendus aux coûts directs informels pour rendre compte de l'exercice des solidarités familiales au côté des solidarités publiques. Enfin, du point de vue sociétal, les coûts seront envisagés de la façon la plus large.

Il y a consensus pour considérer que la maladie d'Alzheimer est un facteur aggravant du coût du patient âgé, le facteur multiplicatif global variant entre 1,5 et 2. Le coût médico-social est plus élevé que le coût médical, et la famille est le principal contributeur. Le coût augmente avec la détérioration psychique, en raison de l'institutionnalisation des patients, quelle que soit l'échelle utilisée pour mesurer cette détérioration. Il augmente quand la capacité du patient pour les activités de la vie courante diminue. Cette croissance des coûts est renforcée par les troubles du comportement et la comorbidité. L'accroissement concerne aussi bien les coûts directs que les coûts indirects. Les aidants informels de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade sévère consacrent davantage d'heures, ont un absentéisme professionnel et une contribution financière accrue.

Les prises en charge médicamenteuses ont donné lieu à de multiples études coûts/efficacité, rythmées par l'apparition des nouveaux médicaments et pratiquement toutes financées par l'industrie pharmaceutique. Un nombre important d'études pharmaco-économiques se rapportent aux inhibiteurs d'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) utilisés principalement pour les stades légers à modérés de la maladie ou à l'antiglutamatergique (mémantine) utilisé aux stades modérés à sévères.

Selon les cas, l'indicateur de résultat est la stabilisation du niveau du MMSE, la réduction du recours à l'hospitalisation ou le délai dans le recours à l'institutionnalisation et son effet sur le volume des soins informels. Certaines études font appel à un indicateur synthétique du type « *Qaly* » qui indique la qualité de vie par année de vie gagnée. Mais l'appréciation de la qualité de vie de patients dont la communication verbale est souvent détériorée reste délicate. Le *National Institute of Clinical Excellence* (NICE, 2005) au Royaume-Uni a eu recours à ce type d'indicateur pour l'évaluation médico-économique des traitements médicamenteux dans la maladie d'Alzheimer.

De fait, les résultats des différentes études ne convergent pas complètement, sont même parfois contradictoires et il est difficile de tirer d'une comparaison de ces études des conclusions économiques définitives et consensuelles sur le caractère coûts/efficacité de ces médicaments.

En France, le coût de la maladie d'Alzheimer a fait l'objet de plusieurs estimations. En 1993, par exemple, le coût annuel net moyen par patient a été chiffré

à 18 265 €. L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) avançait le chiffre de 19 581 € pour le coût total par patient en 2000. Le rapport de l'Opeps⁶⁷, quant à lui, estime le coût annuel moyen par patient à 22 099 €, dont 5 791 € de dépenses médicales et 16 307 € de dépenses médico-sociales (dont 55 % à charge des familles). C'est au niveau médico-social que la collectivité dépense le plus pour la maladie d'Alzheimer (90 % de la dépense) et non au niveau médical. La part actuelle de la dépense de médicaments est très limitée : 369 € en moyenne par patient et par an. Enfin, c'est une maladie ruineuse pour le patient (12 146 € en moyenne par famille et par an en 2004), alors que la retraite moyenne était de 14 400 €, 10 800 € pour les femmes et 18 600 € pour les hommes.

Ces études sont autant de prises de conscience du problème économique posé par les soins à donner à tous les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Elles offrent aux décideurs des ordres de grandeur, plus ou moins travaillés.

L'estimation d'un coût global de la maladie autorise la construction de scénarios simples. Celui envisagé par l'Opeps est un scénario de type « toutes choses égales par ailleurs ». Le produit intérieur brut (PIB) et le prix des services médico-sociaux croissent au taux de 1,5 point et les salaires au taux de 1,6 point. Il indique que le montant total des dépenses va croître de 9,9 Mds € en 2004 à 15,2 Mds € en 2020 et 28,9 Mds € en 2040 (soit 1,04 % du PIB). Un second scénario consiste à introduire une qualification des services médico-sociaux et aligne la croissance de leur rémunération sur celle des salaires. Le total des dépenses est alors de 19,3 Mds € en 2020 et de 50,4 Mds € en 2040 (soit 1,82 % du PIB).

Au total, la connaissance économique des conséquences de la maladie d'Alzheimer en France reste insuffisante et les études économiques disponibles sont de qualité inégale. Une partie d'entre elles ne s'intéresse qu'à un très petit nombre de patients, sur des durées allant de 3 mois à 1 an. Il n'y a pas de suivi individuel et longitudinal de la consommation de ressources, à domicile et en institution, pour ce type de patients et les effets économiques à long terme ne sont pas intégrés dans les calculs. Les estimations des coûts portent principalement sur la maladie d'Alzheimer de sévérité moyenne et sévère et il y a peu de données sur la première phase de la maladie, pas plus que sur les coûts de la phase très sévère ou terminale de la maladie.

Une des hypothèses fortes des analyses coûts/efficacité est que le coût des soins est lié à la capacité cognitive (repérée grâce au MMSE) qui est supposée

67. GALLEZ C. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Rapport de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (Opeps), 2005 : 256 p

déterminer l'institutionnalisation. Or, il est difficile d'établir une corrélation claire entre l'institutionnalisation et les troubles cognitifs évalués par le MMSE. L'institutionnalisation dépend également de la capacité du patient à accomplir les actes essentiels de la vie, de l'apparition de troubles du comportement, de la situation économique, sociale et familiale de l'aidant et de sa capacité à faire face.

Une condition nécessaire à la qualité des études économiques est la délimitation précise de la population cible, du périmètre des soins et du coût de production des services. Cette condition n'est pas remplie en raison de l'importance du nombre de cas non diagnostiqués, de la diversité des pratiques cliniques et de la variabilité des coûts. Par ailleurs, la plupart des patients souffre de polyopathologies. Il est malaisé de savoir quelle est la part des coûts qui est strictement imputable à la maladie d'Alzheimer car la majorité de ces patients est prise en charge « globalement », dans le cadre de dispositifs qui ne distinguent pas la dépendance d'origine physique ou psychique.

Toutefois, la difficulté majeure vient du fait que les coûts aussi bien que les bénéfices des prises en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer relèvent à titre principal des sphères médico-sociales et domestiques. Les conclusions des études économiques sont donc largement tributaires du mode de valorisation de l'aide informelle. La mesure du temps d'aide est souvent réalisée sur une courte période puis généralisée à la longue période, en raison du déficit de cohortes de longue durée. Le temps d'aide varie au jour le jour et l'intensité des soins est variable. La mesure des soins est difficile parce qu'ils se rapportent à la sphère familiale et domestique. De plus, la valeur de l'aide informelle peut être estimée selon différentes méthodes : par l'aidant lui-même, par le montant des allocations versées aux aidants par les pouvoirs publics, par le coût de remplacement de l'aidant par un professionnel, ou encore par le coût d'opportunité pour l'aidant de consacrer du temps à son parent atteint de démence.

Une mention particulière doit être faite aux travaux qui traitent des différentes formules de répit proposées aux aidants (et particulièrement les centres de jour) et de la possibilité d'équilibrer le budget des centres de jour par les économies ainsi réalisées. Différentes études se sont intéressées à la performance financière des services de répit. Il existe un bénéfice positif au niveau de l'aidant en cas d'utilisation d'un centre de jour à la fois sur courte période (3 mois) et sur longue période (1 an). Les coûts sont plus faibles en cas d'utilisation longue que d'utilisation courte, ce qui suggère qu'il faut encourager une participation précoce des aidants à ces programmes. Il a par ailleurs été rapporté un moindre recours à l'hospitalisation aiguë (mais pas aux urgences) pour l'aidant en cas d'existence d'un « gestionnaire de cas ».

Les politiques publiques et les plans gouvernementaux récents traduisent la prise de conscience de l'importance du problème

La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés ont été pratiquement ignorés par les décideurs politiques jusqu'à la fin du XX^e siècle. Une des preuves les plus remarquables de cette ignorance est le rapport du Haut comité de santé publique de 1998, censé faire le point sur les problèmes majeurs de santé publique de notre pays à cette époque et qui ne mentionnait ni la maladie d'Alzheimer, ni la démence, alors que ces affections touchaient déjà au moins 500 000 français.

La prise de conscience de l'importance du problème par les autorités politiques et les administrations de la santé date seulement du début du XXI^e siècle en raison du vieillissement plus marqué de la population, notamment après la pause relative liée à la dénatalité de la période de la guerre de 1914-1918, de l'émergence de traitements et de modes de prise en charge de ces maladies, de la médiatisation de certains cas célèbres comme Ronald Reagan, et de l'action des associations de familles de malades réunies dans une seule association nationale, l'Association France Alzheimer.

Compte tenu de l'augmentation du nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer dans l'ensemble de l'Europe, les différents pays doivent faire face aux mêmes problèmes. Même si les contextes sociaux et les moyens diffèrent d'un pays à l'autre, les objectifs sont identiques.

Objectifs des politiques de lutte contre la maladie d'Alzheimer en Europe (rapport de l'OCDE, 2004)

-
- Maintenir à domicile le plus longtemps possible et retarder l'institutionnalisation
 - Aider les aidants afin de faciliter le maintien à domicile
 - Favoriser une participation des patients à leurs soins le plus longtemps possible
 - Coordonner les services au niveau local
 - Promouvoir une égalité dans le traitement des besoins
 - Favoriser le diagnostic précoce
-

L'organisation de notre système de santé est caractérisée par une grande complexité avec de multiples structures associant un système médical libéral privé surtout ambulatoire et un système public essentiellement hospitalier, avec des administrations tutélaires séparées pour les aspects sanitaires et les aspects sociaux aux niveaux local, régional et national. Cette complexité explique que les politiques publiques en matière de santé sont fondées sur

des plans nationaux relayés par des plans régionaux. Seuls ces plans peuvent impulser et structurer une démarche « volontariste » et cohérente concernant une maladie ou un problème sanitaire donné, si on considère que ce domaine est une priorité de santé publique et nécessite une action concertée pour progresser dans la résolution des problèmes posés. Enfin, à un niveau supplémentaire, la complexité du processus est relayée par la séparation des deux entités que sont le Ministère de la santé et le Ministère de la recherche.

Un premier plan national intitulé « Programme d'actions destiné aux personnes souffrant de maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées » a été lancé pour la période 2001-2004 de manière conjointe par les Ministères de la santé, des affaires sociales et le Secrétariat d'État auprès des personnes âgées. Ce plan comportait six objectifs majeurs :

- identifier les premiers symptômes et orienter ;
- structurer l'accès à un diagnostic de qualité ;
- préserver la dignité des personnes ;
- soutenir et informer les personnes malades et leurs familles ;
- améliorer les structures d'hébergement et les renforcer ;
- favoriser les études et la recherche clinique.

Ce premier plan a entraîné la création des premiers Centres mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) à vocation régionale et des Consultations mémoire (CM) à vocation plus locale. Le plan a été conforté par la mise en place de l'Allocation personnalisée autonomie (APA) et des Centres locaux d'information et de coordination gérontologiques (CLIC).

Dans la prolongation de ce premier plan, un deuxième plan national intitulé « Plan Alzheimer et maladies apparentées » a été lancé pour la période 2004-2007 par le Ministère des solidarités, de la santé et de la famille et le Secrétariat d'État aux personnes âgées avec dix objectifs.

Ce deuxième plan a permis de conforter l'offre de soins avec la création de 25 CMRR réunis dans une Fédération nationale et de 366 CM mises en réseau avec les CMRR. L'objectif d'arriver à une CM pour 15 000 habitants de plus de 75 ans devrait être atteint en 2007. La maladie d'Alzheimer a été identifiée parmi les affections de longue durée et une réflexion éthique nationale a été mise en place autour de cette pathologie avec l'organisation de 5 colloques nationaux. Une incitation forte et des moyens ont été affectés pour la création de réseaux de santé, d'accueil de jour (15 500 places prévues en 2007) et de structures d'hébergement temporaire.

Dix objectifs du plan Alzheimer et maladies apparentées (2004-2007)

- Reconnaître la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées comme une maladie à part entière et promouvoir le respect de la personne malade
 - Anticiper les besoins des malades et des familles et faciliter l'adaptation de l'offre aux besoins
 - Faciliter le diagnostic précoce et sa qualité afin de ralentir l'évolution de la maladie et de prévenir ses complications
 - Mettre en place une politique d'accompagnement renforcée pour les malades à un stade précoce et les familles
 - Mieux accompagner les malades qui vivent à domicile
 - Adapter les établissements d'hébergement pour personnes âgées pour prendre en compte la spécificité de cette maladie
 - Développer la formation des professionnels et aider les bénévoles
 - Faciliter la prise en charge des malades en situation de crise
 - Prendre en compte la spécificité des patients jeunes
 - Favoriser les études et la recherche clinique
-

Il est indéniable que ces deux premiers plans ont permis de prendre la mesure du phénomène et de développer des structures de qualité sur l'ensemble du territoire pour une meilleure prise en charge des malades et pour l'évaluation. En revanche, les plans ont oublié la politique volontariste d'encourager la recherche sur les différents aspects de la maladie d'Alzheimer. Il a fallu attendre 2007 pour que soit lancé un appel d'offre « Neurosciences, neurologie et psychiatrie » de l'Agence nationale de la recherche (ANR) incluant un volet « Alzheimer et syndromes apparentés » ainsi qu'un appel d'offre « Longévité et vieillissement ».

Par ailleurs, de nombreux problèmes restent encore à résoudre, notamment pour la détection plus précoce de la maladie qui demeure sous-diagnostiquée et pour laquelle le diagnostic est posé à un stade trop tardif, pour le suivi des malades en raison de l'absence de recommandations officielles, pour l'évaluation des besoins en hôpitaux de jour ou en accueil de jour, pour préciser la place des hébergements temporaires, des foyers logements, des Ehpad. Le récent plan « Solidarité grand âge » devrait dans ce dernier domaine permettre une amélioration de la prise en charge en Ehpad avec une augmentation annoncée du ratio nombre du personnel/nombre de malades, actuellement très inférieur à 1 en France. Le rapport de l'Opeps (2005) sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés a fait un certain nombre de recommandations pour améliorer la situation des malades et de leur famille. Trois de ces recommandations ont été particulièrement soulignées par les députés et les sénateurs :

- changer l'image de la maladie dans la population par des campagnes d'information, notamment pour promouvoir une détection plus rapide et dédramatiser le vécu de la maladie ;
- aider le médecin généraliste et coordonner l'ensemble des prises en charge par la création d'un interlocuteur unique, le « gestionnaire de cas » qui serait responsable de la coordination des soins ;

- donner un nouvel élan à la recherche clinique et en santé publique, sans oublier la recherche fondamentale par la réalisation d'un appel d'offre ambitieux couvrant tous les aspects de la prise en charge de la maladie.

Le gouvernement semble suivre ces recommandations puisque la maladie d'Alzheimer a été déclarée « grande cause nationale » en 2007, des expériences de gestionnaire de cas sont actuellement en cours et seront évaluées. Il persiste toutefois un déficit de coordination entre les acteurs du secteur sanitaire et ceux du secteur médico-social.

Recommandations

La maladie d'Alzheimer est très souvent considérée comme un effet du vieillissement ; elle n'en est pas moins une vraie pathologie. Cette confusion explique en partie le retard pris dans sa prise en charge.

La maladie se caractérise par des lésions cérébrales spécifiques mises en évidence en neuropathologie et qui ont pour conséquence le déclin cognitif observé chez les patients. Les travaux de recherche fondamentale en biologie ont permis d'appréhender les principaux mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine des déficiences et d'envisager de nouvelles thérapeutiques à plus ou moins long terme. L'approche utilisant les outils de neuropsychologie a montré son intérêt pour décrire les différents niveaux de déficits cognitifs. Enfin, les progrès réalisés en imagerie cérébrale constituent un atout supplémentaire en recherche pour préciser les altérations structurales et fonctionnelles ainsi que pour l'aide au diagnostic. À l'heure actuelle, ce diagnostic est le plus souvent porté tardivement ou même n'est pas considéré, alors qu'une prise en charge médicale et médico-sociale s'avère importante pour mieux contrôler l'évolution de la maladie.

La recherche scientifique a su extraire la maladie d'Alzheimer de symptômes qualifiés jusqu'alors de démence sénile, terme pour le moins stigmatisant. Il n'en reste pas moins vrai que l'approche « biomédicale » ne peut réduire le malade à son cerveau. Les études en sociologie, en sciences humaines et sociales ont montré que la « personnalité » du patient se maintient au cours de sa maladie et justifie la prise en considération des interactions sociales avec l'entourage. Le regard des autres sur le malade intervient dans les conditions même de la prise en charge. Si l'écart à la norme a des effets majeurs sur le jeu des relations sociales, alors changer les normes peut limiter la stigmatisation. Informer et sensibiliser la population et le corps médical pour changer l'image de cette maladie demeure un objectif déterminant.

Les perspectives d'évolution de l'incidence dans les années à venir justifient d'envisager des changements d'envergure dans l'organisation des prises en charge médicales, médico-sociales et sociales. Des réflexions et des travaux de recherche s'avèrent donc essentiels pour définir les stratégies les mieux adaptées à l'ampleur du problème. Des modèles (annexe 3), expérimentés dans d'autres pays, peuvent servir de point d'appui pour structurer la prévention et la prise en charge aux différents stades d'une maladie. Cependant, la maladie d'Alzheimer présente la particularité d'être difficile à prendre en charge principalement aux deux extrémités du parcours de soins : au

moment du diagnostic pour accompagner le patient et sa famille et à la phase de dépendance où sont souvent associées plusieurs pathologies. Le médecin traitant joue un rôle pivot dans la prise en charge médicale mais il est nécessaire qu'il soit relayé aux étapes cruciales et situations d'urgence par des personnes spécialement formées et dont la fonction est de coordonner l'ensemble des démarches et des soins à mettre en œuvre.

Avoir fait de la lutte contre cette maladie la « grande cause nationale » de l'année 2007 témoigne de l'engagement des pouvoirs publics. L'annonce récente d'un « plan Alzheimer » fait espérer des moyens à la hauteur de l'enjeu et ouvre la perspective d'une articulation pertinente entre recherche fondamentale, recherche clinique, actions auprès des malades et de leur famille en lien avec les associations de patients, et formation des professionnels.

À l'issue de l'analyse et de la synthèse de la littérature scientifique, le groupe d'experts propose quelques lignes directrices, qui ne sont pas exhaustives, pour des actions en santé publique et en recherche. Elles se fondent sur les acquis de la connaissance, l'expérience des experts-praticiens et les lacunes identifiées au cours de l'expertise. Ces propositions trouveront naturellement leur place dans le cadre d'un plan national.

Mieux informer et former

CHANGER L'IMAGE DE LA MALADIE DANS LA POPULATION ET SENSIBILISER À LA RECONNAISSANCE DES SYMPTÔMES PRÉCOCES

Dans la population, la représentation de la maladie d'Alzheimer est très négative et s'apparente surtout à la peur ; le diagnostic est ressenti comme une catastrophe, le patient est perçu comme un individu passif et la famille reste désarmée. À la détresse, s'ajoute l'absence d'un médicament curatif qui détourne les patients et les familles des consultations médicales et décourage parfois les médecins. Il serait néanmoins très préjudiciable d'en faire une « malédiction ».

Afin d'améliorer l'image que renvoie la maladie à la société, le groupe d'experts préconise la réalisation de campagnes d'information nationales qui associeraient la participation à des fins pédagogiques de quelques personnalités concernées ou elles-mêmes atteintes de la maladie d'Alzheimer (comédiens, journalistes...). Ces campagnes contribueraient à sortir les familles de leur isolement et à valoriser les services et les soins apportés aux patients.

Le groupe d'experts recommande de sensibiliser et d'informer la population quant à la reconnaissance des premiers symptômes caractéristiques de la pathologie (sans s'alarmer pour autant devant un oubli bénin), ceci pour

permettre d'établir un diagnostic précoce avec pour corollaire une prise en charge mieux adaptée et plus efficace.

MIEUX INFORMER, FORMER, RESPONSABILISER ET AIDER LES MÉDECINS ET PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Dans la grande majorité des cas, c'est au médecin généraliste que s'adressent en premier lieu les patients et leurs proches lorsqu'ils sont confrontés à des symptômes susceptibles d'évoquer la maladie. Parmi ses patients, chaque médecin généraliste en France suit, en moyenne, 5 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, avec 1 à 2 nouveaux cas par an d'après le réseau Sentinelles⁶⁸. Souvent, les médecins se disent démunis devant ce type de pathologie. Il est important qu'ils puissent accéder à une meilleure information sur la maladie et son évolution. Le patient âgé atteint de la maladie d'Alzheimer est fréquemment polypathologique (atteintes cardiovasculaires, pulmonaires, diabète...). Les priorités thérapeutiques sont souvent établies, à tort, en négligeant la maladie d'Alzheimer et aux dépens de sa prise en charge. Cette prise en charge favorisera l'observance des traitements et l'éducation thérapeutique des malades et de leur famille. Le groupe d'experts recommande qu'à travers la formation initiale, la formation continue et les campagnes d'information, les médecins soient mieux préparés à une prise en charge globale de la personne. À ce titre, l'enseignement pourrait être amélioré par la création d'une certification nationale spécialisée sur la maladie d'Alzheimer et les autres démences. L'examen national classant devrait comporter des cas cliniques de maladie d'Alzheimer. Il apparaît également essentiel que les médecins soient mieux formés à la communication, en particulier avec le patient lui-même.

Des recommandations de l'HAS définissant une conduite à tenir viendront en aide aux médecins généralistes confrontés à la maladie d'Alzheimer. En effet, le groupe d'experts recommande de développer des actions à l'égard des médecins généralistes afin de les aider et de mieux les responsabiliser vis-à-vis de la maladie.

Le groupe d'experts insiste également sur le fait qu'un grand nombre de professionnels concernés, qu'il s'agisse de responsables territoriaux, de directeurs de maison de retraite, de personnels travaillant en établissement pour personnes âgées dépendantes sont insuffisamment informés sur les spécificités de la maladie d'Alzheimer. Il est urgent de mieux les sensibiliser à la nécessité de la mise en place de soins adaptés.

68. Réseau national de surveillance sanitaire rassemblant plus de 1 000 médecins généralistes libéraux sur l'ensemble du territoire français et permettant le recueil de données épidémiologiques issues de leur activité

ACCENTUER LA SENSIBILISATION À LA NÉCESSITÉ D'UN DIAGNOSTIC

Il n'existe pas d'indicateur sanitaire fiable, ni de registre permettant un recensement exhaustif et pérenne des cas de maladie d'Alzheimer en France. Si ces données n'existent pas aujourd'hui, c'est parce que le diagnostic n'est bien souvent pas effectué, même à des stades relativement avancés de la maladie. Une étude sans recherche active des cas conduit à ne comptabiliser que les cas diagnostiqués et pris en charge par le système de soins, et plus certainement les formes sévères que légères voire modérées. Il y a sous-estimation des chiffres pour les sujets vivant en institution et les sujets très âgés, principalement en raison des difficultés diagnostiques, et à l'opposé pour les sujets les plus jeunes.

Le diagnostic est fait en moyenne après 2,5 à 3 ans d'évolution et même plus tard chez les patients de moins de 65 ans pour lesquels la maladie d'Alzheimer est rarement soupçonnée. Le patient n'a pas toujours conscience de ses troubles et ceci constitue une entrave au diagnostic et à sa prise en charge. Une grande enquête européenne a montré que le délai moyen s'écoulant entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 24 mois en France, soit le délai le plus long après la Grande-Bretagne, alors que le diagnostic est établi plus tôt en Allemagne, Italie, Espagne et Pologne.

Le groupe d'experts recommande d'inciter tous les médecins à une démarche diagnostique de la maladie d'Alzheimer à l'aide d'un protocole validé. Ceci permettrait au patient et à son entourage de prendre des dispositions et de mieux s'adapter à la situation (désignation d'une personne de confiance, assistance dans la gestion du budget, évaluation des risques liés à la conduite automobile...).

L'intérêt d'un diagnostic précoce se justifie si une prise en charge médicale, médico-sociale et sociale s'avère utile pour le patient et sa famille. Il a été observé que certains médicaments disponibles aujourd'hui ralentissent modérément le déclin cognitif. Toutefois, le traitement semble avoir d'autant plus d'intérêt qu'il débute tôt. Par ailleurs, d'autres modalités thérapeutiques ou d'accompagnement s'avèrent bénéfiques pour le patient ou sa famille si elles sont mises en place dès le début de la maladie.

Cependant, les médecins généralistes, en particulier, et parfois les familles ne sont pas toujours convaincus du bien-fondé d'une prise en charge et en particulier des indications médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer. Le groupe d'experts recommande de sensibiliser les médecins et les familles à l'intérêt d'un diagnostic dès les premiers symptômes pour la mise en place d'une prise en charge appropriée à chaque cas.

Diagnostiquer et mieux prendre en charge la maladie d'Alzheimer et les troubles associés

Les efforts réalisés ces dernières années ont permis de réduire les grandes disparités régionales à la fois en termes de structures d'information, de coordination, de diagnostic, de réseaux gérontologiques, de prise en charge médico-sociale de la maladie d'Alzheimer. Le transfert des nouveaux éléments de connaissance sur la maladie dans le champ de la clinique devrait améliorer l'offre de soins sur le territoire français.

DÉFINIR UN PROTOCOLE PERMETTANT AU MÉDECIN GÉNÉRALISTE DE FAIRE UN PREMIER BILAN

Parce que le médecin généraliste est le plus souvent confronté aux premières plaintes du patient, le groupe d'experts recommande que tous les médecins généralistes puissent disposer d'un protocole clairement défini pour faire un premier bilan, dans les meilleurs délais, à l'aide d'outils à la fois adaptés et de passation rapide. Il s'agit d'apprécier la détérioration cognitive avec, par exemple, le MMSE (*Mini Mental State Examination*), le déficit mnésique avec, par exemple, l'épreuve des 5 mots, et le retentissement sur la vie quotidienne avec, par exemple, l'IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*).

DÉVELOPPER L'USAGE DE TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES ET DE L'IMAGERIE POUR AFFIRMER LE DIAGNOSTIC

Dans le cadre du diagnostic de maladie débutante, un bilan neuropsychologique est indispensable pour évaluer les fonctions déficitaires. Ce bilan nécessite le recours aux outils neuropsychologiques et aux échelles comportementales, en particulier pour évaluer, outre la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives et la cognition sociale.

Le groupe d'experts souligne le rôle pivot des professionnels spécialisés en neuropsychologie dans le diagnostic de la maladie et le suivi des patients. Il encourage la reconnaissance des compétences en neuropsychologie impliquant la nécessité d'une formation spécifique à la neuropsychologie, la passation et l'interprétation de tests. Cette reconnaissance contribuerait à un meilleur fonctionnement des consultations mémoire et des consultations de spécialistes libéraux au niveau local (neurologues, psychiatres, psychologues, gériatres, orthophonistes...).

L'imagerie cérébrale est susceptible d'apporter une aide au diagnostic. L'IRM permet d'identifier les altérations morphologiques qui touchent en premier lieu la région hippocampique et s'étendent ensuite au néocortex temporal, puis à l'ensemble du cortex associatif, en accord avec la distribution régio-

nale des dégénérescences neurofibrillaires. Le groupe d'experts recommande, pour l'aide au diagnostic et l'évaluation d'une éventuelle pathologie cérébrovasculaire associée, le recours à un examen par IRM permettant une analyse de l'atrophie de l'hippocampe et de l'ensemble du cerveau. Il est nécessaire pour cela que les praticiens soient formés à la lecture qualitative des données. Dans l'avenir, l'analyse quantitative de la densité de la substance grise dans l'ensemble du cerveau ou du volume de certaines régions d'intérêt sera applicable en routine. Enfin, en cas de diagnostic incertain, la répétition de l'examen par IRM est préconisée. Une harmonisation de la procédure (orientation des coupes, séquence...) apparaît nécessaire. En situation de contre-indication d'IRM (*pace maker*, claustrophobie...), un scanner peut s'avérer utile.

En cas de diagnostic difficile, par exemple une démence atypique, la tomographie d'émission monophotonique (TEMP), la tomographie par émission de positons (TEP) et/ou le dosage de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (peptide β -amyloïde et protéine Tau) devront être utilisés.

DÉVELOPPER UNE ORGANISATION DES SOINS ADAPTÉE À LA SPÉCIFICITÉ DES PROBLÈMES POSÉS PAR LA MALADIE D'ALZHEIMER

En France, le parcours de soins des patients atteints de maladie d'Alzheimer est complexe, variable selon les individus et leur lieu de résidence, et les modes de prise en charge sont très hétérogènes avec de grandes inégalités dans l'offre de soins. La démarche de soins globale devrait tenir compte de la situation de chaque patient et être adaptée en fonction de son âge, du stade de la maladie, des troubles associés, de la présence éventuelle d'autres pathologies ou encore des conditions de vie du malade.

La maladie d'Alzheimer peut être considérée comme une maladie chronique pour laquelle différents stades sont définis (léger, modéré, sévère). Toutefois, l'évolution n'est pas linéaire, varie selon les individus et leur environnement. Certaines étapes sont particulièrement difficiles à vivre à la fois pour le patient et sa famille. C'est pourquoi la prise en charge de la maladie doit être adaptée ; elle peut être déclinée en différents niveaux en fonction des besoins des patients.

La mise en place d'une gestion des soins cohérente (ou *care management*) implique qu'une fois le diagnostic posé, tous les patients atteints de maladie d'Alzheimer doivent être accompagnés dans leur parcours et bénéficier d'un suivi défini par des recommandations nationales (en termes de pratiques de soins et de suivi).

Toutefois, le groupe d'experts attire l'attention sur le fait que tous les patients, quels que soient le stade et la sévérité de leur maladie, doivent pouvoir être assistés, de façon parfois transitoire en fonction des conditions, par

un « gestionnaire de cas » (*case manager*). Celui-ci pourra intervenir à différentes occasions : difficulté d'acceptation du diagnostic, aide à la prise de décisions dans la vie quotidienne (ne plus conduire, se faire assister pour la gestion du budget...), difficultés dans le parcours de soins, situation de crise, malaise familial.

Le gestionnaire de cas – par exemple une infirmière – est un professionnel avant tout formé à la maladie d'Alzheimer. Il est disponible, bien accepté par la famille et par le médecin traitant. Il a une bonne connaissance de l'ensemble des ressources disponibles. Son rôle consiste à coordonner le parcours de soins de façon personnalisée. Il va mobiliser tour à tour les différentes ressources en fonction de la complexité de la situation, du contexte social, familial et des étapes auxquelles doivent faire face le patient et sa famille. Ce type d'organisation a été mis en place à titre expérimental dans plusieurs sites en France et est en cours d'évaluation.

Le groupe d'experts recommande une organisation des soins cohérente répondant à un souci d'efficacité et d'équité. Cette organisation suppose une plus grande implication des médecins généralistes, une offre de soins suffisante pour ne pas alourdir les délais, une meilleure coordination avec les neurologues de ville, les psychologues, les orthophonistes et enfin avec les institutions telles que les centres mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) et les centres de consultation mémoire (CM), dont les activités doivent être soutenues. Il souligne également le rôle primordial que peuvent jouer les associations de patients (France Alzheimer), en particulier au stade précoce de la maladie. Enfin, le groupe d'experts recommande d'évaluer l'organisation des soins impliquant un « gestionnaire de cas » dans les secteurs médicaux et sociaux à l'échelle de la population.

ADAPTER LES MODALITÉS DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX À CHAQUE CAS

Les objectifs thérapeutiques et de prise en charge ne sont pas les mêmes selon le stade de la maladie et doivent être régulièrement redéfinis. Aux stades légers et modérés, l'objectif est, sinon d'améliorer, de stabiliser l'état du patient pour retarder la dépendance. Aux stades plus évolués, lorsque le patient est très dépendant, l'objectif principal est le confort et la qualité de vie du malade.

Aujourd'hui en France, seulement 30 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont traités. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase sont indiqués dans la maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés (score au MMSE compris entre 10 et 26 inclus) et la mémantine aux stades modérés à sévères (score au MMSE compris entre 19 et 3 inclus). Ces deux types de traitement pharmacologique ont montré d'après plusieurs études un bénéfice modeste

sur le fonctionnement global, les performances cognitives, ainsi qu'une faible efficacité sur les symptômes neuropsychiatriques associés. La question de savoir s'ils retardent l'évolution vers une situation plus péjorative reste débattue.

Dès lors que le diagnostic est porté, le groupe d'experts recommande de définir un protocole de prise en charge s'appuyant sur les recommandations en vigueur (recommandations de l'HAS). L'indication ou l'arrêt du traitement médicamenteux, tant en institution qu'en ambulatoire, sont fondés sur l'évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque au niveau individuel.

En complément du traitement pharmacologique, les approches non médicamenteuses proposées aux patients atteints de maladie d'Alzheimer sont multiples. Leur mise en œuvre est très hétérogène en France. Ces techniques ont pour objectif d'optimiser la prise en charge du malade en ciblant l'amélioration de différents aspects de la maladie : le fonctionnement cognitif, les troubles du comportement, l'autonomie ou le bien-être.

Cependant, ces traitements doivent bénéficier d'une évaluation méthodologiquement correcte, avec un suivi suffisamment long et des critères de jugement adaptés aux objectifs de la prise en charge. À défaut, et dans cette attente, le groupe d'experts ne peut recommander en premier lieu que les approches ayant un fondement rationnel, comme par exemple les techniques de revalidation cognitive et la thérapie par réminiscence.

Pour les patients ambulatoires aux stades légers à modérés de la maladie, il est préconisé l'évaluation de leurs capacités cognitives conservées afin de permettre auprès de ces patients un travail de renforcement cognitif ciblé sur les capacités disponibles (plutôt que sur les capacités déficitaires) et les aider à développer des stratégies de compensation de leurs difficultés dans les activités quotidiennes. Ces stratégies de prise en charge non médicamenteuse nécessitent néanmoins de faire appel à des professionnels spécifiquement formés à la maladie d'Alzheimer, ayant des compétences diverses en neuropsychologie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie..., et relayés par un accompagnant en fonction des besoins du patient.

MIEUX PRENDRE EN CHARGE LES TROUBLES ASSOCIÉS

Ce sont probablement les troubles non cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer qui vont entraîner le plus de difficultés au décours de la maladie. Qu'il s'agisse des symptômes neuropsychiatriques (apathie, dépression, agitation, troubles du sommeil...), des troubles de la marche et de l'équilibre, les symptômes non cognitifs accélèrent l'évolution de la maladie et la progression vers la dépendance. De plus, ils alourdissent le fardeau des aidants (conjoint, enfants qui apportent une aide dans la vie de tous les jours) et ont des répercussions sur la qualité de vie du patient. Enfin, ils constituent un problème majeur pour les équipes soignantes en institution.

À cet égard, le groupe d'experts recommande que soit améliorée la formation des personnels soignants et encadrants des lieux d'hébergement (institutions et Ehpad) aux troubles comportementaux associés à la maladie d'Alzheimer.

La pratique clinique montre que la perte de poids observée au cours de la maladie s'accompagne d'un ensemble de complications (altération du système immunitaire, atrophie musculaire, chutes, fractures, dépendance...), responsables d'une aggravation de l'état de santé, de recours aux hospitalisations d'urgence et d'une augmentation du risque d'institutionnalisation et de mortalité. Le groupe d'experts recommande le dépistage systématique de la dénutrition (des outils simples d'utilisation sont disponibles) dans l'évaluation initiale et le suivi du patient. Il préconise de lutter contre la perte de poids par un diagnostic précoce de l'amaigrissement et une augmentation des apports caloriques. Cependant, il ne faut pas négliger l'éducation des aidants familiaux qui peut avoir une action très positive dans la prise en charge nutritionnelle des patients. Des conseils spécifiques adaptés à chaque cas peuvent améliorer considérablement les apports nutritionnels.

D'une façon générale, le groupe d'experts recommande l'évaluation systématique des symptômes liés à la maladie d'Alzheimer et ceux en lien avec une autre pathologie ou à un environnement inadapté, ceci dès les stades les plus précoces de la maladie et tout au long de son évolution. Il recommande d'appliquer des traitements adaptés (pharmacologique et non pharmacologique) aux troubles non cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer selon les recommandations de l'HAS dans le cadre de la prise en charge globale du patient.

DÉVELOPPER DES ACTIONS DE SOUTIEN AUX AIDANTS

En France, il reste difficile d'estimer le nombre d'aidants de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. En effet, les données de l'enquête « Handicaps, Incapacités, Dépendances »⁶⁹ (HID) réalisée en 1999 évaluent à 3,7 millions le nombre d'aidants informels de personnes âgées de 60 ans et plus, sans préciser la part des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. Ces aidants sont les conjoints dans la moitié des cas et les enfants (ou leur conjoint) dans près d'un tiers des cas. Les aidants sont âgés en moyenne de 62 ans et sont des femmes dans 66 % des cas. Le nombre d'heures d'aide ainsi apportées est plus

69. Les résultats sont obtenus à partir d'un échantillon de 8 800 personnes âgées de 60 ans et plus vivant à domicile en 1999.

élevé que le nombre d'heures d'aide professionnelle, même en cas de dépendance lourde.

L'aidant contribue à l'efficacité de la prise en charge du patient en facilitant l'adhésion à cette prise en charge. Il joue également un rôle déterminant dans le recours aux aides professionnelles. Le groupe d'experts souligne l'intérêt de tenir compte du rôle clé joué par l'aidant dans les modalités de mise en œuvre d'une prise en charge médicale et médico-sociale. Cependant, lorsqu'il s'agit de personnes qui sont recrutées par la famille ou des aides à domicile, l'un des problèmes majeurs est celui de leur formation. Le groupe d'experts recommande de professionnaliser l'offre d'aide à domicile.

Les répercussions de l'aide au patient sur la santé mentale de l'aidant sont fréquentes, avec des risques élevés de dépression (déclarée dans 30 % des cas), d'anxiété, de troubles du sommeil (déclarés dans 80 % des cas), et de consommation accrue de psychotropes. Un niveau de fardeau élevé est important à repérer car c'est un déterminant majeur de rupture de l'aide à domicile se traduisant par un placement en institution. Le groupe d'experts recommande d'évaluer périodiquement les problèmes rencontrés par les aidants aux moments clés comme l'annonce du diagnostic, le recours aux aides professionnelles, la rupture de l'aide à domicile, le décès de la personne aidée, et la période qui suit le décès. Les conséquences de l'aide sur la vie de l'aidant peuvent être évaluées à travers différentes dimensions (physique, psychologique, socioprofessionnelle et financière). Les experts préconisent de développer des stratégies de soutien aux aidants (gestion du stress, *coping*⁷⁰...) qu'il faudra évaluer. Ils attirent également l'attention sur la nécessité d'apporter une réponse à une question urgente (mise à disposition d'une ligne téléphonique).

Les pouvoirs publics reconnaissent en la famille une ressource essentielle. En 2002, « l'allocation personnalisée d'autonomie » a donné la possibilité de rémunérer une personne non qualifiée pour l'aide qu'elle apporte à une personne âgée dépendante. Le plan Solidarité grand-âge, présenté en juin 2006, souligne la nécessité d'aider les aidants familiaux, en créant notamment un droit de répit pour ces aidants. Enfin, la Conférence de la Famille 2006 soutient l'objectif de mieux reconnaître, soutenir et valoriser la place des aidants familiaux.

Cependant, dans les années à venir, la « pénurie » d'aidants naturels sera accentuée par les changements socio-culturels déjà amorcés (familles recomposées, réduction de la taille des familles, travail des femmes, éloignement des enfants, délégation des tâches) et l'évolution des modes de vie comme l'activité professionnelle des femmes. Tenant compte des évolutions démographiques et sociologiques, il est donc important d'envisager de nouvelles formes

de prises en charge tout en maintenant la relation d'aide de la famille. À cet égard, le groupe d'experts encourage la poursuite de l'adaptation des Ehpad à la prise en charge des patients Alzheimer et du développement d'unités de soins spécialisées Alzheimer pour les personnes présentant des troubles du comportement importants. Par ailleurs, la pratique clinique révèle que dans les consultations mémoire, un tiers des patients y ayant recours sont âgés de moins de 75 ans. S'agissant des consultants de moins de 60 ans, leur proportion atteint 10 %. Le groupe d'experts attire l'attention sur la situation de ces sujets plus jeunes pour lesquels il y a nécessité de filières de soins spécifiques et adaptées. En particulier, il préconise le développement d'unités spécifiques dans les établissements ou encore des structures de type « appartements thérapeutiques » regroupant, dans un environnement particulièrement adapté, 5 à 10 personnes encadrées par des professionnels de santé spécialement formés, tout en veillant à privilégier le lien familial.

ENCOURAGER LA PRÉVENTION

À l'heure actuelle, la prévention de la maladie d'Alzheimer demeure encore illusoire. Toutefois, avec le progrès rapide des connaissances, il est possible d'identifier quelques pistes prometteuses, parmi lesquelles l'impact de facteurs de protection et de facteurs de risque.

Certains facteurs de prévention susceptibles de retarder l'expression de la maladie ont déjà été identifiés : l'activité physique et intellectuelle, les activités qui favorisent l'interaction sociale, certaines habitudes alimentaires (consommation de fruits et légumes, de poisson, d'huile d'olive...), le contrôle de facteurs de risque vasculaires et notamment de l'hypertension artérielle sont autant de facteurs qui sont associés à l'apparition plus tardive de la maladie. Le groupe d'experts recommande dans le cadre de la promotion de la santé de développer des campagnes d'information sur les bienfaits de certains comportements alimentaires (en harmonie avec les recommandations du Programme national nutrition santé), d'une bonne hygiène de vie (pratique d'une activité physique en particulier) et de la correction des facteurs de risque vasculaire, autant de paramètres pouvant contribuer à la prévention de la maladie d'Alzheimer.

Promouvoir et développer la recherche dans toutes ses composantes et en réseau

Face à l'importance de l'enjeu que représente en santé publique la maladie d'Alzheimer, la recherche porteuse de grands espoirs doit être soutenue, notamment par le renforcement de la coordination entre recherche fonda-

mentale et recherche clinique, par le développement des recherches en économie de la santé, en sciences humaines et sociales pour mieux appréhender les aspects psychologiques et sociaux de la maladie et par le financement de grands essais de prévention.

Les objectifs principaux de la recherche fondamentale sur la maladie d'Alzheimer sont de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués et leurs conséquences, afin de développer des stratégies thérapeutiques plus efficaces et de mettre au point des outils de diagnostic précoce (biomarqueurs). Ces objectifs ne peuvent être atteints que par une recherche pluridisciplinaire et intégrée. La constitution d'un réseau regroupant un nombre limité de centres d'excellence régionaux, sélectionnés par des experts internationaux, alliant des compétences complémentaires en sciences fondamentales et en recherche clinique doit contribuer à la réalisation de ces objectifs. Des moyens financiers doivent permettre de soutenir et renforcer ces laboratoires de recherche (accroissement des postes statutaires, de post-doctorants, création d'équipes labellisées « Recherche Alzheimer »...) et de développer de nouvelles plateformes, en particulier des centres de ressources biologiques (banques de tissus, plasma, liquide céphalo-rachidien...), en soutenant des appels d'offres spécifiques, et en renforçant l'implication des régions (par exemple, via les Contrats de projets État-Région et les Pôles de recherche et d'enseignement supérieur).

Les objectifs principaux de la recherche clinique sont d'identifier des facteurs de risque et de prévention liés au mode de vie, d'évaluer l'intérêt d'un diagnostic précoce et des différents modes de prise en charge, notamment pour les troubles du comportement. La recherche clinique vise également à développer des études pour améliorer la condition des aidants, des études de cohorte et des études économiques destinées à définir les scénarios d'intervention.

Les objectifs principaux de la recherche en sciences humaines et sociales sont de comprendre pourquoi la maladie d'Alzheimer renvoie une image si négative dans la population générale, aux décideurs publics et aux professionnels de santé. La recherche doit permettre de préciser les éléments sociologiques qui n'ont pas permis aux décideurs d'appréhender l'ampleur du problème, qui retardent dans la population générale le recours aux soins et qui entravent la prise en charge à long terme par les médecins. Les sciences humaines doivent également aider à analyser les parcours de soins pour en améliorer la qualité en tenant compte des différences sociales, analyser pourquoi les offres existantes – par exemple le soutien à l'aidant – ne rencontrent pas le succès escompté. L'insuffisance de spécialistes en ce domaine est flagrante.

Le réseau des CMRR est un atout pour faciliter la recherche translationnelle dans ses missions suivantes : constitution de cohortes clinico-pathologiques et épidémiologiques, validation des nouveaux marqueurs, essais thérapeuti-

ques, transfert d'innovation scientifique vers les acteurs de terrain, formation continue des médecins et des personnels de santé. Les CMRR doivent donc attirer et activer une recherche fondamentale de proximité qui facilitera cette transversalité. Des moyens financiers sont nécessaires pour faire vivre les cohortes existantes et assurer l'analyse des résultats (attachés de recherche clinique, techniciens pour les Centres de ressources biologiques, statisticiens...). La création d'une société savante dévolue à la maladie d'Alzheimer permettrait de favoriser encore davantage les échanges entre cliniciens et chercheurs.

Le groupe d'experts propose d'intégrer dans le cadre du plan de développement de la recherche sur la maladie d'Alzheimer les thématiques développées ci-dessous.

PROMOUVOIR DES RECHERCHES SUR LES CAUSES ET FACTEURS DE LA MALADIE

Les causes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas identifiées. Les facteurs susceptibles de favoriser son développement sont de nature génétique, épigénétique et environnementale. De leurs interactions dépend ainsi une prédisposition à développer l'affection.

Il a rapidement été supposé qu'une prédisposition génétique existait pour la maladie d'Alzheimer, ne serait-ce qu'en raison de l'existence de formes familiales monogéniques (moins de 1 % des cas). Trois gènes responsables de ces formes ont été identifiés (*APP*, *PS1* et *PS2*). Cependant, leurs mutations n'expliquent pas toutes les formes monogéniques. La recherche actuelle vise à identifier les gènes responsables des formes familiales monogéniques par la recherche systématique des familles et à identifier les gènes responsables des formes sans transmission mendélienne classique par la constitution de grandes populations cas-témoins indépendantes.

Ce type de recherche systématique implique :

- la constitution de banques de données biologiques populationnelles ;
- le développement d'outils de génotypage à haut débit (de plusieurs milliers à centaines de milliers de polymorphismes) ;
- la compréhension de l'impact des variations génétiques sur le niveau d'expression et d'activité de la protéine concernée ;
- la compréhension du rôle des déterminants génétiques sur le processus physiopathologique par l'utilisation de modèles expérimentaux.

Ces recherches combinent des approches en génomique, transcriptomique et protéomique, et utilisent des modèles de bioinformatique et biostatistique.

Le groupe d'experts encourage la recherche sur le versant génétique parce que cette recherche peut contribuer à une meilleure compréhension du processus de la maladie et à la désignation de nouvelles cibles thérapeutiques. Elle peut également permettre de mieux comprendre l'efficacité de certains

médicaments (pharmacogénétique). Une connaissance exhaustive des déterminants génétiques de la pathologie conduira-t-elle à élaborer des outils d'aide au diagnostic précoce ou à établir une échelle de risque pour prescrire un traitement préventif ? C'est une question qui ouvre sur un autre débat.

L'importance de modifications épigénétiques n'a pas été encore réellement évaluée, même si des outils puissants se mettent actuellement en place, par exemple pour analyser de façon systématique le niveau de méthylation de l'ADN dans un tissu pathologique ou sain. Il s'agit pour la maladie d'Alzheimer d'un axe de recherche à développer.

La recherche épidémiologique étiologique dans la maladie d'Alzheimer est actuellement dominée par des travaux sur les facteurs de risque vasculaires avec une montée en puissance des études sur la nutrition, une bonne part de ces facteurs pouvant se rattacher à des modes de vie. Toutefois, d'autres voies méritent d'être explorées, comme la place des antécédents médicaux ou bien les expositions à certains facteurs environnementaux. Le groupe d'experts recommande de poursuivre les études épidémiologiques étiologiques tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque suspectés et de leurs interactions.

INTENSIFIER LA RECHERCHE SUR LES FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES ET DÉVELOPPER LES ÉTUDES D'INTERVENTION

Il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque et de protection susceptibles de moduler la durée de la longue phase asymptomatique avant l'apparition des troubles. Leur connaissance permettrait une intervention qui peut avoir des conséquences importantes en termes de santé publique : retarder l'apparition de la maladie, ne serait-ce que d'un an, entraînerait des économies de plusieurs milliards d'euros pour la collectivité.

Dans le cadre d'études de cohortes, de nombreux facteurs ont été suggérés tels les facteurs de risque vasculaires, nutritionnels, les antécédents médicaux, certains facteurs environnementaux. Les facteurs de risque pouvant conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci. On commence donc à s'intéresser plus globalement à la vie entière du sujet, en particulier à la période 40-50 ans.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches ayant trait à l'identification de facteurs de risque, en particulier ceux liés au mode de vie, par une approche globale du sujet nécessitant la multidisciplinarité des équipes.

Lorsqu'il existe un faisceau d'arguments pour l'implication de certains facteurs dans le déclin cognitif, le groupe d'experts recommande d'initier des études interventionnelles sur de larges échantillons. Il s'agit par exemple de tester l'intérêt des traitements antihypertenseurs ou de la prise en charge du

diabète. Pour les facteurs associés au mode de vie, il s'agit de s'intéresser aux facteurs nutritionnels via des modifications des habitudes alimentaires ou une éventuelle supplémentation, la promotion de l'activité physique, des activités intellectuelles ou cognitives, l'élargissement ou le maintien du réseau social.

Les études observationnelles et interventionnelles doivent s'inscrire dans une vision à moyen ou long terme de leur financement. Le groupe d'experts préconise également d'avoir recours aux cohortes françaises déjà existantes.

PROMOUVOIR LES RECHERCHES SUR LES MÉCANISMES DES TROUBLES POUR FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

Deux voies métaboliques majeures sont altérées dans la maladie d'Alzheimer :

- l'hyperphosphorylation des protéines Tau, responsable d'une diminution du transport axonal au sein des neurones et qui aboutit à leur dégénérescence. Les dégénérescences neurofibrillaires sont observées notamment dans les structures temporales internes, précocement touchées dans la maladie d'Alzheimer et leur densité est directement corrélée à la sévérité de la démence ;
- la production anormale du peptide β -amyloïde, fragment protéique libéré à partir du précurseur de la protéine amyloïde (β A β) par l'action de deux enzymes (la β -sécrétase et la γ -sécrétase). Ce peptide s'accumule et s'agrège sous la forme de dépôts ou plaques dites « séniles ». Ces plaques sont constituées par des amas de prolongements neuronaux (dendrites et axones) en dégénérescence et dont le centre est constitué par les dépôts de peptide amyloïde extracellulaires.

La cascade biologique aboutissant à l'apparition des symptômes est donc maintenant mieux connue. Il est par conséquent possible d'envisager de bloquer cette cascade et de freiner, voire de stopper, l'apparition des symptômes alors même que l'on ne connaît pas encore la cause de la maladie. Les recherches sont très avancées dans ce domaine. Elles concernent les cibles suivantes :

- blocage de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau par des inhibiteurs de kinases (GSK3, CDK5...) ;
- inhibition des β - et γ -sécrétases par des agents spécifiques ;
- désagrégation des dépôts amyloïdes par des anticorps injectés (immunisation passive) ou développés après injection de peptide amyloïde (immunisation active).

Le groupe d'experts recommande la poursuite des travaux sur le blocage de la cascade biologique qui est responsable de l'apparition du déclin cognitif de la maladie d'Alzheimer. Il est en particulier nécessaire de mener des études pour

comprendre la synergie entre les deux voies métaboliques altérées, en lien avec la mort neuronale responsable des symptômes cliniques et de la démence.

Ces travaux s'appuient plus particulièrement sur l'analyse de produits biologiques (tissu *post mortem*, LCR, plasma et sérum) conditionnés et conservés dans des centres de ressources biologiques et l'exploitation de modèles expérimentaux en utilisant des outils de protéomique, biochimie structurale et biologie cellulaire. Ils permettent d'envisager et de tester de nouvelles pistes thérapeutiques.

POURSUIVRE LES RECHERCHES SUR LES BIOMARQUEURS ET EN IMAGERIE CÉRÉBRALE

La compréhension des mécanismes impliqués dans l'étiopathogenèse de la maladie d'Alzheimer a permis d'identifier des marqueurs biologiques de la pathologie. Actuellement, dans les centres experts et les réseaux spécialisés, les dosages dans le liquide céphalo-rachidien de trois biomarqueurs sont explorés pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer : l'augmentation des protéines Tau totales et des protéines Tau hyperphosphorylées et la diminution du fragment 1-42 du peptide β -amyloïde. Lorsque les 3 paramètres sont modifiés, il serait possible de prédire chez des patients atteints de troubles cognitifs légers l'évolution vers une démence. Ces paramètres restent cependant insuffisants pour faire le diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer avec une autre démence. Pour cela, d'autres marqueurs devront être développés. Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches sur les biomarqueurs utiles au diagnostic prédictif de la maladie d'Alzheimer en privilégiant ceux qui pourront être dosés dans le sang périphérique.

L'étude conjointe des altérations morphologiques, métaboliques et cognitives dans la maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel est une méthode qui a déjà permis des avancées dans le domaine de la physiopathologie. Ce type de recherche doit être poursuivi. De nouvelles méthodes d'imagerie cérébrale sont prometteuses. Ainsi, l'imagerie moléculaire en TEP met en évidence l'accumulation des dégénérescences neurofibrillaires et des dépôts β -amyloïdes au moyen de marqueurs spécifiques, l'IRM du tenseur de diffusion étudie la connectivité entre les zones du cerveau et l'IRM fonctionnelle identifie les régions cérébrales impliquées dans un processus cognitif donné ou dans les mécanismes compensatoires. Une approche couplée d'imagerie et de neuropsychologie peut également être mise à profit dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Le groupe d'experts préconise d'encourager la recherche en imagerie cérébrale notamment l'IRM fonctionnelle ou l'imagerie moléculaire même s'il est difficile d'imaginer une application en routine aujourd'hui. À l'heure actuelle, c'est l'imagerie morphologique en IRM qui reste la plus facile à

mettre en œuvre. Sa contribution devrait encore s'intensifier avec l'automatisation de techniques de traitement d'image permettant de visualiser l'atrophie cérébrale dans des régions jouant un rôle crucial dans la survenue des troubles cognitifs. Parmi les autres méthodes, la TEP pourrait jouer un rôle important sur le plan clinique dans les années à venir, en particulier en cas de diagnostic difficile.

Le groupe d'experts recommande que ces travaux s'appuient sur des centres de recherche hautement spécialisés dans le domaine de la neuropsychologie, de la neuro-imagerie et des marqueurs biologiques.

DÉVELOPPER LES RECHERCHES CLINIQUES POUR ÉVALUER LES MODALITÉS D'UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Les progrès concernant la connaissance de la maladie, les moyens de bloquer la cascade biologique et d'intervenir sur des facteurs associés, le bénéfice d'une prise en charge précoce et les approches thérapeutiques nouvelles qui visent à ralentir la maladie conduisent à essayer d'identifier les patients le plus tôt possible, dès les premiers symptômes de la maladie. Cette recherche clinique repose aujourd'hui sur différents axes en particulier :

- la mise au point de tests cognitifs à la fois sensibles et spécifiques. Dans le domaine de la mémoire épisodique, symptôme au cœur de la maladie d'Alzheimer, s'il existe des tests relativement satisfaisants pour mettre en évidence des difficultés à acquérir des informations nouvelles, des efforts doivent encore être faits pour évaluer toutes les dimensions de la mémoire épisodique (rappel de souvenirs personnels, contexte spatial et temporel, dimension prospective...). De plus, il est important de développer des outils standardisés évaluant d'autres fonctions cognitives, rapidement perturbées dans la maladie d'Alzheimer, comme la mémoire sémantique et les fonctions exécutives. Enfin, certains domaines de la cognition doivent être davantage explorés, tels la cognition sociale ;
- la mise au point d'échelles objectives sur les troubles affectifs et comportementaux présentant une bonne sensibilité dès les stades les plus précoces, et permettant d'évaluer les évolutions des troubles lors des changements de vie ;
- l'évaluation de l'utilisation de marqueurs biologiques, en relation directe avec le processus pathologique spécifique de la maladie d'Alzheimer : augmentation des concentrations de la protéine Tau et de fragments phosphorylés, diminution de la concentration de peptide amyloïde avec l'espoir de réaliser ses dosages dans le sang dans un avenir proche ;
- l'évaluation de l'application en routine de méthodes d'analyses quantitatives en neuro-imagerie morphologique (IRM) et fonctionnelle (TEP) standardisées.

Le groupe d'experts recommande que cette recherche clinique se développe en liaison étroite avec la recherche fondamentale. Il recommande également

que des moyens soient donnés pour progresser dans l'identification précoce de la maladie, afin que les patients bénéficient des traitements en développement bien avant le stade de démence. Enfin, ces moyens doivent contribuer à former le réseau d'appui constitué par les centres cliniques régionaux.

DÉVELOPPER LES RECHERCHES POUR ÉVALUER LES MODES DE PRISE EN CHARGE ET AMÉLIORER LES CONDITIONS DE VIE DES PATIENTS

En clinique, l'équipe soignante est confrontée au choix du médicament à prescrire en première intention, à l'évaluation de l'intérêt pour le patient d'une bithérapie ou encore à l'intérêt d'un changement de médicament. Aussi, le groupe d'experts encourage le développement d'essais stratégiques en thérapeutique menés de façon indépendante à l'initiative des prescripteurs permettant d'évaluer sur des critères cliniquement pertinents les modalités de l'utilisation des médicaments disponibles et leur efficacité à long terme.

Le médecin généraliste est l'interlocuteur privilégié du patient et de sa famille, il enregistre en général la première plainte. C'est lui qui fait le diagnostic ou bien qui oriente vers un centre ou un professionnel spécialisé pour un bilan complémentaire. À ce titre, le groupe d'experts recommande de réaliser une étude sur les avantages et inconvénients d'une détection systématique de la maladie en consultation de médecine générale selon un protocole bien défini. De même, il préconise d'évaluer l'impact d'une prescription initiale par le médecin généraliste des traitements symptomatiques.

En complément du traitement pharmacologique, des thérapies non médicamenteuses très diverses sont proposées aux patients atteints de maladie d'Alzheimer pour traiter les troubles du comportement. Ces troubles augmentent en effet en fréquence et en sévérité au cours de la maladie. Ils contribuent à la perte d'autonomie dans les activités de vie quotidienne et accentuent le risque de dépendance. Présents chez plus de 85 % des patients vivant en Ehpad, ils constituent un problème majeur pour les équipes soignantes. Cependant, les traitements non pharmacologiques actuellement proposés pour les patients ambulatoires et institutionnalisés ne sont pas fondés sur des preuves scientifiques solides. La prise en charge non pharmacologique est de ce fait très hétérogène en France.

Le groupe d'experts recommande d'évaluer avec une méthodologie rigoureuse et spécifique les stratégies non médicamenteuses appliquées aux patients ambulatoires, ceux vivant en Ehpad ou encore ceux accueillis au sein des accueils de jour ou hôpitaux de jour.

DÉVELOPPER DES ÉTUDES POUR AMÉLIORER LA CONDITION DES « AIDANTS »

La nécessité d'apporter, sous différentes modalités, une aide aux « aidants » est maintenant bien admise. Cependant, l'évaluation de ce type d'interven-

tion repose rarement sur des recherches avec une méthodologie valide. Les rares études publiées dans ce domaine ont pu, dans certains cas, montrer un effet bénéfique des programmes de soutien de l'aidant sur sa capacité à gérer les troubles du comportement du patient aidé et sur son entrée en institution.

Le groupe d'experts recommande de développer des études d'intervention visant à étudier l'effet des services ou des initiatives d'aides aux aidants sur des groupes d'aidants ciblés, tenant ainsi compte de la grande diversité des aidants (conjoint, enfants...). Dans ces études d'intervention, la santé des aidants doit être prise en compte. Ces études doivent donc avoir des critères de jugement pertinents destinés conjointement aux patients aidés et aux aidants.

Il apparaît nécessaire de quantifier cette aide informelle pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer car on s'attend à l'avenir, du fait de l'évolution démographique et des changements socio-culturels, à une diminution de cette aide, qu'il faudra remplacer, pour une grande part, par une aide professionnelle.

ÉVALUER LE PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE GRÂCE AUX DONNÉES DE PRÉVALENCE ET INCIDENCE ET DÉVELOPPER DES ÉTUDES DE COHORTES

Compte tenu du problème majeur de santé publique que représente la maladie d'Alzheimer et du coût pour la société, connaître précisément la prévalence en France et actualiser les données d'observation sont indispensables pour définir des politiques de gestion et de prise en charge. Des enquêtes répétées permettront de repérer l'évolution de la fréquence dans les différentes tranches d'âge, notamment chez les sujets de moins de 65 ans, de plus de 85 ans et en institution.

Les estimations des taux de prévalence des démences (incluant la maladie d'Alzheimer) ont été effectuées à partir des données européennes du groupe Eurodem. Le taux de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimé à 6,4 %. En France, on évalue à plus de 850 000 le nombre de patients atteints, avec près de 225 000 nouveaux cas chaque année en France métropolitaine. Avant 60 ans, la prévalence est estimée entre 0,05 et 0,1 %, soit environ 32 000 malades en France. Toutefois, ces données demeurent très incertaines en raison de l'absence d'indicateur sanitaire fiable et de recensement exhaustif.

Le groupe d'experts recommande de tout mettre en œuvre pour obtenir rapidement des données fiables de prévalence et d'incidence selon l'âge permettant de présenter, dans le cadre d'un programme cohérent, des objectifs précis pour la prise en charge de cette maladie. Ces données sont par ailleurs indispensables pour pouvoir faire des projections selon différentes hypothèses d'intervention.

Les études sur des cohortes de patients ou de sujets à risque dans le cadre d'un suivi longitudinal s'avèrent nécessaires pour la recherche de facteurs de risque, les projets d'intervention sur ces mêmes facteurs, la validation de nouveaux critères de diagnostic précoce, et l'étude d'efficacité de thérapeutiques (médicamenteuses ou non) pouvant ralentir le processus pathologique. Ces études doivent intégrer des centres de ressources biologiques avec constitution de bases de données, de prélèvements sanguins, et, si possible, de liquide céphalo-rachidien et de prélèvements *post mortem* qui permettront l'étude de la prévalence dans la population des différents types de lésions cérébrales associées à la maladie d'Alzheimer.

En parallèle, des études de cohortes en cours chez des sujets âgés de plus de 65 ans (Paquid, étude des 3 cités), les cohortes françaises existantes qui ont inclus des sujets vers 40-50 ans (Suvimax, Gazel, E3N...) constituent une ressource à exploiter.

DÉVELOPPER DES RECHERCHES EN ÉCONOMIE POUR DÉFINIR DES SCÉNARIOS D'INTERVENTION

Le vieillissement de la population dans les pays industrialisés fait de la maladie d'Alzheimer un problème économique sérieux. D'après le rapport de l'Opeps, le coût annuel moyen par patient est estimé à environ 22 000 €. Les coûts directs représentent un montant total d'environ 10 milliards d'euros, dont près de 10 % de dépenses médicales (moins de 2 % de dépenses de médicaments) et 90 % de dépenses médico-sociales. En 2004, la dépense était de 12 146 € en moyenne par famille alors que la retraite moyenne était de 10 800 € pour les femmes.

Les études coûts-efficacité, destinées à justifier la prescription de nouveaux médicaments, la mise en place de nouvelles formes de prises en charge ou de nouveaux dispositifs ou politiques de soins, sont limitées en nombre et en qualité. Le groupe d'experts recommande de développer de telles études susceptibles d'éclairer la décision des pouvoirs publics par exemple sur l'arbitrage entre prise en charge à domicile ou en hébergement ou encore l'intérêt économique du diagnostic précoce.

Il manque également des études économiques sur les comportements des intervenants face à cette maladie, qu'il s'agisse des familles ou des services de soins. Les stratégies économiques pour faire face à la maladie, les transferts inter- et intra-générationnels sont rarement étudiés dans une perspective dynamique, qui tienne compte des revenus et du capital du patient et de sa famille et de l'activité professionnelle de l'aidant. La situation particulièrement difficile des populations juste au-dessus des seuils de l'aide sociale doit être prise en compte dans l'analyse. Le groupe d'experts recommande des travaux sur l'évolution des solidarités intergénérationnelles, l'avenir des personnels médico-sociaux, la mise en application du « questionnaire de cas »

afin d'intégrer ces changements dans les scénarios produits. Il recommande des études traitant des conséquences économiques voire de l'efficacité des différentes formes de soutien proposées aux aidants (répit, exonérations de cotisations sociales ou exonérations fiscales...). La gestion économique des épisodes de crise par les différents acteurs mériterait quelque attention, dans la mesure où elle mobilise des ressources importantes.

On ne dispose pas de travaux permettant de montrer par exemple quels sont les critères de sélection des patients dans les différentes structures de soins, le mode de tarification, la gestion économique de parcours de soins théoriquement adaptés à la maladie d'Alzheimer. Le groupe d'experts recommande le suivi longitudinal de cohortes de patients permettant une meilleure connaissance des filières de soins et des coûts associés à chaque filière. Il est important que les travaux économiques récents relatifs aux scénarios sur le financement de la dépendance fassent l'objet d'extensions ciblant la maladie d'Alzheimer.

DÉVELOPPER DES RECHERCHES EN SOCIOLOGIE, SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES POUR MIEUX INTÉGRER LA MALADIE DANS LA SOCIÉTÉ

La sociologie est peu présente dans le champ de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. L'expérience de la maladie d'Alzheimer est la thématique la plus fréquemment traitée par la sociologie (ou par la psychologie sociale) lorsqu'elle s'intéresse à cette pathologie.

Le patient, dans sa capacité à gérer sa vie de malade, aussi bien du côté de ses difficultés que de ses ressources, est le grand absent de la recherche sur la maladie. Les travaux sociologiques menés dans les pays anglophones montrent que des études sur l'expérience de la maladie sont possibles, et la sociologie française dispose également des outils théoriques pour répondre à ce type de demande. La question de la mesure de la qualité de vie du malade doit être posée sur le plan interdisciplinaire (sociologie, psychologie, médecine...).

Le groupe d'experts recommande que soient menées des études de trajectoires de malades, depuis l'annonce du diagnostic et la manière dont il est reçu jusqu'aux conditions de fin de vie. Les représentations de la maladie « exogènes » – le regard porté par les autres –, qui vont jusqu'à la stigmatisation, doivent être étudiées du point de vue de leur rôle dans la gestion de sa maladie par le patient. Les interactions entre le malade, les membres de sa famille (en particulier les aidants), le voisinage, les professionnels du médico-social doivent faire l'objet de recherches précises, afin de mieux comprendre les besoins en services professionnels, en particulier sur la qualité de ces services.

Il y a tout lieu de penser que des critères sociologiques interviennent dans le fait que la moitié des malades n'est pas diagnostiquée, et que parmi les per-

sonnes diagnostiquées, seule une partie d'entre elles reçoit un traitement. Le groupe d'experts recommande des études qui mesurent et permettent de comprendre les différences d'accès au diagnostic, au traitement, à la prise en charge sociale, selon les genres, les catégories sociales, les lieux de vie.

Des monographies de cas seraient pertinentes à comparer : c'est la situation globale du malade, socialement caractérisé dans son cadre de vie (à l'intérieur d'une offre de services précise) qui doit être évaluée afin de comprendre ces inégalités, en particulier géographiques. Pour ces recherches, le groupe d'experts recommande une collaboration interdisciplinaire (sociologie, économie, géographie, épidémiologie).

Communications

Évaluations des traitements de la maladie d'Alzheimer

L'important développement de la recherche clinique et thérapeutique concernant la maladie d'Alzheimer au cours des dernières décennies a conduit à l'élaboration d'une méthodologie de plus en plus rigoureuse tant dans les critères de diagnostic ou de sévérité que dans l'évaluation cognitive et celle du retentissement de la maladie sur le comportement et la vie quotidienne.

L'évaluation des effets des traitements pharmacologiques dans la maladie d'Alzheimer, anticholinestérasiques ou psychotropes essentiellement, a nécessité la mise au point d'outils tant de diagnostic que d'évaluation qualitative ou quantitative de l'impact cognitif, comportemental ou global des différents médicaments (Caban-Holt et coll., 2005). Des règles d'évaluation des effets d'un médicament destiné au traitement de la maladie d'Alzheimer ont été proposées par un certain nombre d'experts et ont abouti à l'élaboration de règles standard de procédures ou « *guidelines* », préconisées par les différentes agences d'enregistrement pour l'établissement de l'efficacité d'une nouvelle substance.

En ce qui concerne l'Agence européenne des médicaments, l'EMA⁷¹, ces *guidelines*⁷² déjà « anciennes » puisque leur publication date de 1997, servent de canevas pour quasiment tous les essais réalisés par les laboratoires pharmaceutiques industriels. Elles renseignent sur les différents points méthodologiques permettant de bâtir un essai apte à répondre à la question posée et, en cas de réponse positive, à enregistrer ce nouveau médicament. Ces *guidelines*, comme celles de la *Food and Drug Administration* (FDA⁷³) (Leber, 1990), ont été construites dans le but de mettre en évidence chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer, un effet essentiellement cognitif d'un traitement considéré comme symptomatique. Cet effet doit par ailleurs s'accompagner, pour être pertinent, d'un effet positif global et d'un retentissement sur les activités de la vie au quotidien. L'impact ou plutôt l'effet sur les manifestations comportementales a été partiellement occulté, bien que celles-ci soient actuellement au cœur d'un grand nombre d'essais. Selon les recommandations de l'EMA, l'efficacité d'un produit pour le traitement de la maladie d'Alzheimer devait être démontrée dans deux études, sur les aspects cognitifs,

71. www.emea.eu.int

72. EMA – London, CPMP/EWP/553/95 – 1997

73. www.fda.gov

fonctionnels globaux de la maladie et sur l'activité quotidienne des patients. Ces recommandations sont actuellement en cours de révision, notamment sur trois points : le diagnostic différentiel des démences, l'inclusion de patients (et le problème de leur évaluation) à des stades très précoces de la maladie et les essais de prévention ou d'arrêt de la maladie.

Critères de diagnostic

Des critères opérationnels de diagnostic qui font l'objet d'un consensus général de la communauté scientifique existent pour le syndrome démentiel comme pour la maladie d'Alzheimer. En effet, les outils de diagnostic sont doubles :

- d'une part pour permettre le diagnostic de démence le plus souvent à l'aide des critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM) DSMIII-R/DSMIV (*American Psychiatry Association*, 1994) ou de l'*International Classification of Disease 10* (ICD-10) pour lesquels semblent exister une concordance entre eux, une bonne validité et reproductibilité inter-juge dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, du moins pour les critères du DSM ;
- d'autre part pour poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en maladie possible, probable ou certaine, ceci à l'aide des critères du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), dont la sensibilité est de 93 % mais la spécificité de 23 % (Mc Khan et coll., 1984). Même s'il existe une standardisation internationale des critères diagnostiques, le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer ne peut pas se faire du vivant du patient ; il reste donc un diagnostic d'exclusion des autres types de démence et même au sein des centres experts, la fiabilité de la détection de la maladie d'Alzheimer n'excède pas 85 %.

Évaluation cognitive

Dans la maladie d'Alzheimer, l'évaluation cognitive est essentiellement effectuée par une évaluation globale.

Le *Mini Mental State Examination* (MMSE) est un instrument internationale-ment utilisé et considéré comme donnant un reflet global des performances cognitives (Folstein et coll., 1975). Il explore de façon très rapide la mémoire, l'orientation, le langage, et les praxies constructives. Il est utilisé à la fois comme outil de diagnostic de démence, de maladie d'Alzheimer, et comme critère d'inclusion (sévérité) et d'efficacité. Ses inconvénients sont sa qualité métrologique faible, la dégradation non linéaire dans le temps, sa

sensibilité au langage, sa non spécificité avec un effet plafond (maladie d'Alzheimer au stade léger) ou plancher (maladie d'Alzheimer au stade sévère). Par ailleurs, si le seuil de 10 est généralement retenu pour séparer les démences modérées des sévères, celui pour séparer démence modérée et légère varie selon les auteurs.

L'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) permet d'évaluer pour sa partie cognitive (ADAS-Cog) quatre pôles cognitifs (la mémoire, l'orientation, les praxies et le langage) et est utilisée comme critère principal d'efficacité dans pratiquement tous les essais (Rosen et coll., 1984) à l'exception des études incluant des patients avec démences sévères. Cette échelle spécifique (en fait qui explore surtout mémoire et langage) et sensible au changement est considérée comme un « *gold standard* », tout au moins dans les essais à traitement « symptomatique », pour l'évaluation de l'efficacité, dans une partie importante d'un protocole qu'est le calcul du nombre de patients et comme facteur pronostique, la sévérité du score de *baseline* étant corrélé au déclin cognitif. Mais elle ne permet pas l'évaluation des deux pôles extrêmes de la maladie (stades sévères ou très précoces), a une faible qualité métrologique, est parfois inutilisable (troubles du langage) ou non analysable du fait de valeurs manquantes à des sous-scores. Doit être discutée aussi la significativité clinique de l'amélioration du score à 6 mois de 4 points, *cut-off* fixé par la FDA en 1990 pour les essais Tacrine et repris depuis dans toutes les analyses de répondeurs.

Les autres échelles cognitives globales telles la SIB (*Severe Impairment Battery* ; Panisset et coll., 1994 ; Bullock et coll., 2005) ou le SKT (*Syndrom Kurztest* ; Overall et coll., 1992) sont d'utilisation plus occasionnelle, essentiellement en cas de démence sévère pour la SIB tenant compte des spécificités comportementales et cognitives de ces patients.

À côté de ces échelles globales, et relevant plus d'études académiques, l'effet sur des fonctions cognitives plus spécifiques et précises (anosognosie, langage, compétence...) a été évalué avec des outils le plus souvent différents et pas spécialement comparables, le médicament pouvant alors plus servir à valider l'outil clinique que l'inverse (Kashiwa et coll., 2005 ; Starkstein et coll., 2006a et b). Cette recherche est pourtant primordiale pour la compréhension et le démembrement des effets cognitifs des anticholinestérasiques.

Évaluation clinique globale de la démence

La progression des signes et des symptômes est un indice pour juger celle de la maladie et différentes échelles ont été construites dans ce sens. Cependant, il n'existe pas à ce jour de consensus sur les critères permettant d'évaluer la sévérité ou la progression de la maladie. La définition de la démence sévère a par ailleurs évolué dans le temps et n'est plus la même que celle décrite il y a vingt ans.

La réalisation de ces échelles nécessite le plus souvent l'intervention d'un aidant « *caregiver* » en plus de l'évaluation du patient, et fait appel à des procédures standardisées (entretien semi-structuré, questionnaire...).

Certaines échelles, telles que la *Clinical Dementia Rating* (CDR ; Hughes et coll., 1982) ou la *Global Dementia Scale* (GDS ; Reisberg et coll., 1982), tiennent compte à la fois des déficits cognitifs et des activités de la vie quotidienne.

L'échelle CDR postule l'existence d'une progression homogène des troubles, qu'ils soient cognitifs (mémoire, orientation, jugement) ou comportementaux (comportement social, soins personnels, comportement à domicile) et définit des stades de maladie. La cotation est double :

- catégorielle permettant une évaluation de la sévérité, le critère mémoire étant l'axe principal. Cette cotation accepte des variations de congruence, la rendant plus proche de la réalité ;
- dimensionnelle avec évaluation quantitative des déficits et de la sévérité (*Sum of Boxes*, CDR SB).

L'intérêt de cette échelle au cours d'un essai est double : elle sert à l'inclusion des patients en fonction d'un stade de sévérité, et comme critère d'évaluation.

L'échelle GDS permet elle aussi une classification de la sévérité de la maladie d'Alzheimer en stades (1 à 7) en fonction d'une évaluation cognitive et d'une appréciation de l'autonomie.

D'autres échelles ne sont que des échelles d'appréciation globale du changement :

- non spécifiques de la maladie d'Alzheimer telles la *Clinical Global Impression* (CGI : Guy, 1976) ou la *Clinical Global Impression of Changes* (CGIC), dérivée de la première et où l'entretien et la cotation sont libres (même variables d'un essai à l'autre), source de grande variabilité ;
- ou construites pour les essais de la maladie d'Alzheimer. Ces échelles (*Clinical Interview Based Impression* : CIBI ; *Clinical Interview Based Impression of Changes* : CIBIC ; *CIBIC with caregiver impact* : CIBIC-plus, Joffres et coll., 2000 ; *AD Cooperative study-Clinical Global Impression of Change* : ADCS-CGIC, Schneider et coll., 1996 et 2006) reposant sur l'appréciation du clinicien ont été développées à la demande des agences d'enregistrement (FDA) qui désiraient que l'éventuel effet noté sur les différents tests cognitifs puisse être dépisté par un clinicien indépendant et « aveugle » de ces résultats. Les procédures (évaluation, entretiens structurés) diffèrent d'une échelle à l'autre, faisant intervenir ou non l'aidant. Pour les deux dernières, le jugement du clinicien (expert de la maladie, entraîné et le même pendant tout l'essai) doit se faire selon un entretien semi-dirigé et à l'aide d'une cotation définie (fonctions cognitives, comportementales, ADL⁷⁴ et état géné-

ral), sans connaissance des performances cognitives mais avec une bonne appréciation de la sévérité de la maladie et selon 7 points d'ancrage (4 : état inchangé ; >4 : aggravation ; <4 : amélioration). Ces évaluations sont toujours retrouvées dans les essais, présentées de façon dichotomique (amélioration ou inchangé *versus* aggravation) ou quantitative pouvant même devenir le critère principal (démence sévère, effet des antipsychotiques ou autres psychotropes).

Cette approche clinométrique permet de se dédouaner de l'effet a priori positif attendu, peut être complètement indépendante de la maladie mais ne permet pas de connaître l'intérêt du traitement pour le patient et pour l'aidant.

Il importe néanmoins de souligner :

- la non spécificité de ces évaluations globales ; une amélioration n'est pas spécifique d'un effet anti-démence ou anti-Alzheimer, pouvant être par exemple en relation avec une amélioration comportementale donc fonctionnelle induite par un psychotrope ;
- les nombreuses formes disponibles de ces échelles rendant souvent les comparaisons hasardeuses.

Activités de la vie quotidienne

Les différentes échelles utilisées dérivent pour beaucoup de l'échelle gériatrique ADL de Katz (*Physical Self-Maintenance Scale* évaluant 6 items) ou des IADL de Lawton et Brody (1969) (*Instrumental Activities of Daily Living*) comportant 8 items : utilisation du téléphone, transports, gestion des finances, prise des médicaments, faire les courses, repas, entretien de la maison, lessive. Ces deux sous-échelles, non spécifiques de la maladie d'Alzheimer, sont robustes, résistantes au changement et sexe dépendantes. Leur intérêt se résume plus dans leur valeur de dépistage d'une pathologie cognitive démentielle sans préjuger du diagnostic ; la nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs aux différents items de l'IADL (plus particulièrement téléphone, transports, prise des médicaments, gestion des finances) constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne.

La *Global Deterioration Scale-Functional Assesment Staging* (Auer et Reisberg, 1997) ou GDS-FAST (échelle hiérarchique cotant 16 stades de détérioration depuis le normal, utilisée par des structures spécialisées), la *Progressive Disease Scale* (de Jong, 1989) ou PDS (où l'évaluation est réalisée à partir d'échelles analogiques visuelles remplies par la personne aidante pour les activités de la vie quotidienne), l'*Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia* (Teunisse et coll., 1991) ou IDDD (permettant de faire la distinction entre l'initiative et les performances), la *Disability Assessment Dementia*

(Gelinas et coll., 1999) ou DAD (son intérêt par rapport aux autres IADL réside en la subdivision de chaque fonction en 3 parties : initiation, programmation et réalisation), ou des outils de mesure récents et adaptés au stade sévère tels que l'*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Severe scale* (ADCS-ADL ; Galasko et coll., 2000) ont été diversement utilisés soit dans des essais thérapeutiques ou lors du suivi prospectif dans des études cliniques d'histoire naturelle de la maladie.

Ce sont le plus souvent des hétéro-évaluations faisant appel à l'aidant interrogé par le soignant ou directement cotateur, et très rarement, sauf en cas d'études spécifiques (évaluation de l'anosognosie), des auto-évaluations.

Échelles comportementales

L'évaluation des modifications comportementales et l'impact des thérapeutiques sur cette symptomatologie ne sont apparus que secondairement par rapport aux fonctions cognitives ou fonctionnelles. Pourtant, les symptômes neuropsychiatriques appartiennent au tableau clinique de la maladie d'Alzheimer ; ils sont très fréquents, présents chez plus de 80 % des patients et ont souvent un impact négatif (Ryu et coll., 2005).

L'échelle la plus largement utilisée actuellement que ce soit pour l'évaluation des traitements anticholinestérasique, psychotrope, physiopathologique ou non médicamenteux est la *Neuropsychiatric Inventory* (NPI ; Cummings et coll., 1994). La NPI a été mise au point pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence, mais est largement utilisée pour apprécier les changements de comportement dans d'autres pathologies. Les informations permettant d'établir ce bilan peuvent être recueillies à l'aide d'un entretien structuré auprès de l'aidant, du personnel soignant (CGA-NPI, NPI-Q, NPI-NH⁷⁵) mais aussi du patient (Kang et coll., 2004). Son intérêt est manifeste, appréciant l'existence, la sévérité d'un certain nombre de symptômes comportementaux (apathie, dépression, anxiété, euphorie, désinhibition, dysphorie, sommeil, appétit, hallucinations, délire, comportement moteur aberrant, irritabilité) et le retentissement de cette symptomatologie sur l'aidant. Mais cette échelle de passation longue, non linéaire, quantifie des manifestations comportementales plutôt que des symptômes ressentis, nécessite une habitude des entretiens psychiatriques et ne semble pas corrélée aux troubles cognitifs.

Bien plus que l'analyse du score global pris en tant que tel ou reflet de l'impact potentiel sur l'aidant, les différentes analyses en sous-groupes ou en

75. CGA-NPI : *Caregiver Administered-NPI* ; NPI-Q : *NPI Questionnaire* ; NPI-NH : *NPI-Nursing Home*

cluster et de l'évolutivité dans le temps de la symptomatologie comportementale apparaissent primordiales tant pour juger de l'impact des différentes thérapies pharmacologiques ou non sur ces symptômes que de leur impact propre sur l'aidant, de leur rôle dans la prescription de psychotropes ou dans l'institutionnalisation et donc de leur retentissement socioéconomique (Franco et coll., 2006).

D'autres échelles sont ou ont été utilisées, qu'elles soient globales spécifiques (*Behavioral Pathology in Alzheimer's disease Scale* : Behave-AD, Reisberg et coll., 1996 ; Harwood et coll., 1998a) ou non de la maladie d'Alzheimer (*Behavioral Rating Scale for Dementia* : BRSD, Mack et coll., 1999) ou explorant des axes précis comme la dépression (*Geriatric Depression Scale* : GDS, Yesavage et coll., 1983 ; *Cornell scale* : Alexopoulos et coll., 1988 ; Harwood et coll., 1998b), l'anxiété (Starkstein et coll., 2007), l'agitation (*Cohen Mansfield agitation inventory* : Cohen-Mansfield, 1986) par exemple. Leur sensibilité au changement est assez mal connue, leur étudying le plus souvent été effectuée sur des populations assez hétérogènes, tant dans le diagnostic que dans la sévérité de la symptomatologie démentielle.

Autres échelles

À côté de ces échelles appréciant la symptomatologie cognitive ou comportementale, diverses échelles ont été conçues dans le but d'étudier le retentissement de la pathologie chez l'aidant. L'échelle de Zarit (Zarit et coll., 1980) est un auto-questionnaire destiné à évaluer le « fardeau » représenté par la prise en charge familiale d'un parent dément vivant à domicile. Elle permet de mettre en évidence le degré d'épuisement ou d'usure psychologique des aidants familiaux. Le questionnaire *Ressource Utilization in Dementia* (RUD, Wimo et coll., 2000) permet d'estimer le temps quotidien moyen que passe l'aidant à s'occuper du patient. Elles peuvent permettre et font souvent partie des évaluations socioéconomiques (Feldman et coll., 2004 ; Sano et coll., 2006) dans lesquelles interviennent le coût de la maladie (direct et indirect) chez le patient et l'aidant, les coûts des traitements et l'impact socio-familial, mais aussi, du moins pour l'aidant, d'une ébauche de l'évaluation de la qualité de vie (Takeda et coll., 2006 ; Thomas et coll., 2006).

D'autres évaluations, certes moins nombreuses, se sont développées ces dernières années (Loveman et coll., 2006). Elles concernent plus particulièrement l'impact des thérapies non médicamenteuses sur la prise en charge du patient et l'évolutivité de la maladie (Suh et coll., 2004 ; Kotynia-English et coll., 2005) mais aussi l'évaluation des besoins (*Client Service Receipt Inventory*) tant du patient, du conjoint (Lingler et coll., 2005) que de la société pour faire face à ces pathologies, l'évaluation des

pratiques médicales (*collaborative care*) de la prise en charge (Ballard et Fox, 2006) et la mise au point d'outils de « dépistage » d'utilisation écologique et aisée (Schneider et coll., 2006). Par ailleurs, de nouvelles questions à côté de celle de l'effet symptomatique sont posées. Quel est l'impact de ces traitements sur la qualité de vie, et comment le mesurer ? Les essais sont longs, d'interprétation difficile faisant intervenir la subjectivité du conjoint (EuroQol : *ADRQL scale*, Jonsson et coll., 2006) et, enfin, la qualité de vie mesurée est celle du conjoint et non du patient. Ces traitements ont-ils un retentissement sur le temps d'apparition d'une dépendance, de l'institutionnalisation ? Avec, dans ce cas, une maîtrise des variables encore plus difficile.

Intérêt et limites des différents outils

Ces échelles, diagnostiques, cognitives et comportementales ont permis de répondre aux différentes requêtes des « *guidelines* », de mettre en évidence un effet des traitements anticholinestérasiques, de même magnitude et cinétique d'apparition dans les essais contrôlés.

Mais les assomptions implicites des essais impliquent que la maladie soit homogène tant sur le plan clinique, biologique, et évolutif, que les critères d'évaluation soient valides et linéaires dans le temps et impliquent une corrélation entre les aspects fonctionnels et les déficits cognitifs. Peu de ces assomptions sont vérifiées :

- la maladie est hétérogène tant dans son aspect clinique, neuropathologique qu'évolutif ; les populations étudiées ne sont pas toujours comparables (essais multicentriques) ;
- les instruments sont peu performants (résistance au traitement, effet plancher/plafond, multiplicité des échelles et, pour une échelle donnée, des formes de passation).

Ces échelles, par ailleurs, n'apparaissent pas adaptées pour l'évaluation à long terme des médicaments, en pratique quotidienne de consultation ou pour apprécier le déclin évolutif.

Qu'en est-il de l'évaluation des nouveaux traitements ? Les différents outils sont-ils adaptés aux thérapeutiques anti-neurodégénératives, physiopathologiques (voire préventives) actuellement en cours d'évaluation ? Bien sûr, l'évaluation cognitive et comportementale apparaît toujours importante mais on connaît les problèmes de sensibilité dans les formes débutantes, de l'effet plafond avec les échelles standard et la difficulté de diagnostic des formes débutantes de la maladie (Busse et coll., 2006 ; Tabert et coll., 2006). La validation de nouveaux outils est nécessaire (Galasko, 2005) et l'utilisation de critères intermédiaires (*surrogate-endpoints*) est discutée. L'IRM structurale (mesure de l'atrophie cérébrale, hippocampique : Modrego, 2006 ;

van de Pol et coll., 2006) ou fonctionnelle (diagnostic différentiel entre démences, des patients à risques : Bondi et coll., 2005 ; Goekoop et coll., 2006 ; Sauer et coll., 2006), suivi évolutif, anomalies chez les patients pré-symptomatiques (Bassett et coll., 2006 ; Mosconi et coll., 2006) pour l'IRMf, étude des protéines Tau pour la spectro-IRM, l'analyse des biomarqueurs (protéine Tau totale, phospho-Tau et peptide amyloïde : Kapaki et coll., 2005 ; Bibl et coll., 2006 ; Hansson et coll., 2006), la tomographie d'émission monophotonique (TEMP : Varma et coll., 2002) et bien sûr le *Pittsburgh Compound B*, PIB (quantification des plaques amyloïdes : Edison et coll., 2006 ; Kempainen et coll., 2006) montrent de plus en plus leur intérêt (de Leon et coll., 2004 ; Ackl et coll., 2005 ; Apostolova et coll., 2006). Mais il importe de répondre à un certain nombre de questions (linéarité, quantification, corrélation avec symptomatologie...) avant de pouvoir les utiliser comme critères diagnostiques ou d'évaluation dans des essais thérapeutiques.

En conclusion, les *guidelines* et l'utilisation et l'uniformisation de certaines échelles cognitives, comportementales et fonctionnelles ont permis de nombreuses avancées, tant dans la connaissance de la maladie d'Alzheimer que dans la réalisation d'essais cliniques ou pharmacologiques pour lesquels des effets thérapeutiques ont été démontrés (Trinh et coll., 2003 ; Kapaki et Paraskevas, 2005 ; Birks, 2006) même si la puissance de ces effets sont discutés par certains (Hogan et coll., 2004 ; Kaduszkiewicz et coll., 2005). Mais devant le développement de nouvelles approches physiopathologiques et thérapeutiques, une révision s'impose tant dans les recommandations méthodologiques que dans l'utilisation des outils *ad hoc*.

Lucette Lacomblez

Fédération des maladies du système nerveux, AP-HP
Hôpital de la Salpêtrière, Paris
Service de Pharmacologie UMPC Paris VI

BIBLIOGRAPHIE

ACKL N, ISING M, SCHREIBER YA, ATIYA M, SONNTAG A, AUER DP. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005, **384** : 23-28

ALEXOPOULOS GA, ABRAMS RC, YOUNG RC, SHAMOIAN CA. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psych* 1988, **23** : 271-284

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edn). American Psychiatric Association, Washington, 1994

APOSTOLOVA LG, DINOVA ID, DUTTON RA, HAYASHI KM, TOGA AW, et coll. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 2006, **129** : 2867-2873

AUER S, REISBERG B. The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr* 1997, **9** (Suppl 1) : 167-171

BALLARD C, FOX C. Effectiveness of collaborative care for elderly adults with Alzheimer's disease in primary care. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 644-645

BASSETT SS, YOUSEM DM, CRISTINZIO C, KUSEVIC I, YASSA MA, et coll. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain* 2006, **129** : 1229-1239

BIBL M, MOLLENHAUER B, ESSELMANN H, LEWCZUK P, KLAFFKI HW, et coll. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2006, **129** : 1177-1187

BIRKS J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **25** : CD005593

BONDI MW, HOUSTON WS, EYLER LT, BROWN GG. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **64** : 501-508

BULLOCK R, TOUCHON J, BERGMAN H, GAMBINA G, HE Y, et coll. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 1317-1327

BUSSE A, HENSEL A, GUHNE U, ANGERMEYER MC, RIEDEL-HELLER SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006, **67** : 2176-2185

CABAN-HOLT A, BOTTIGGI K, SCHMITT FA. Measuring treatment response in Alzheimer's disease clinical trials. *Geriatrics* 2005, Suppl : 3-8

COHEN-MANSFIELD J. Agitated behaviors in the elderly. II Preliminary results in the cognitively deteriorated. *J Am Geriatr Soc* 1986, **34** : 722-727

CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, ROSENBERG-THOMPSON S, CARUSI DA, GORNBEIN J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994, **44** : 2308-2314

DE LEON MJ, DESANTI S, ZINKOWSKI R, MEHTA PD, PRATICO D, et coll. MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2004, **256** : 205-223

DE JONG R. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1989, **11** : 545-554

EDISON P, ARCHER HA, HINZ R, HAMMERS A, PAVESE N, et coll. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. An [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* 2006, **67** : 1-1

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, HUX M, et coll. Donepezil MSAD Study Investigators Group Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 644-650

- FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, **12** : 189-198
- FRANCO KN, MESSINGER-RAPPORT B. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *J Am Med Dir Assoc* 2006, **7** : 201-202
- GALASKO D. Biomarkers for Alzheimer's disease--clinical needs and application. *J Alzheimers Dis* 2005, **8** : 339-346
- GALASKO DR, SCHMITT FA, JIN S. Detailed assessment of cognition and activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000, **21** : S168
- GELINAS I, GAUTHIER L, MCINTYRE M, GAUTHIER S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 1999, **53** : 471-481
- GOEKOOP R, SCHELTENS P, BARKHOF F, ROMBOUTS SA. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation--a pharmacological fMRI study. *Brain* 2006, **129** : 141-157
- GUY W. CGI Clinical Global Impressions. In : ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Dept of Health, Education, and Welfare, Rockville, Publication ADM 76-338, 1976
- HANSSON O, ZETTERBERG H, BUCHHAVE P, LONDOS E, BLENNOW K, MINTHON L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 228-234
- HARWOOD DG, OWNBY RL, BARKER WW, DUARA R. The behavioral pathology in Alzheimer's Disease Scale (BEHAVE-AD): factor structure among community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998a, **13** : 793-800
- HARWOOD DG, OWNBY RL, BARKER WW, DUARA R. The factor structure of the Cornell Scale for Depression in Dementia among probable Alzheimer's disease patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998b, **6** : 212-220
- HOGAN DB, GOLDLIST B, NAGLIE G, PATTERSON C. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 622-626
- HUGHES CP, BERG L, DANZIGER WL, COBEN LA, MARTIN RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982, **140** : 566-572
- JOFFRES C, GRAHAM J, ROCKWOOD K. Qualitative analysis of the clinician interview-based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. *Int Psychogeriatr* 2000, **12** : 403-413
- JONSSON L, ANDREASEN N, KILANDER L, SOININEN H, WALDEMAR G, et coll. Patient- and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : 49-55
- KADUSZKIEWICZ H, ZIMMERMANN T, BECK-BORNHOLDT HP, VAN DEN BUSSCHE H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005, **331** : 321-327

KANG SJ, CHOI SH, LEE BH, JEONG Y, HAHM DS, et coll. Caregiver-administered Neuropsychiatry Inventory (CGA-NPI). *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, **17** : 32-35

KAPAKI E, PARASKEVAS GP. The cognitive effects of cholinesterase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 871-875

KAPAKI E, LIAPPAS I, PARASKEVAS GP, THEOTOKA I, RABAVILAS A. The diagnostic value of tau protein, beta-amyloid (1-42) and their ratio for the discrimination of alcohol-related cognitive disorders from Alzheimer's disease in the early stages. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 722-729

KASHIWA Y, KITABAYASHI Y, NARUMOTO J, NAKAMURA K, UEDA H, FUKUI K. Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005, **59** : 697-704

KEMPPAINEN NM, AALTO S, WILSON IA, NAGREN K, HELIN S, et coll. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 1575-1580

KOTYNIA-ENGLISH R, MCGOWAN H, ALMEIDA OP. A randomized trial of early psychiatric intervention in residential care: impact on health outcomes. *Int Psychogeriatr* 2005, **17** : 475-485

LAWTON MP, BRODY EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, **9** : 179-186

LEBER P. Guidelines for the clinical evaluation of anti-dementia drugs, 1st draft. Rockville: US Food and Drug Administration, 1990

LINGLER JH, MARTIRE LM, SCHULZ R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 983-990

LOVEMAN E, GREEN C, KIRBY J, TAKEDA A, PICOT J, et coll. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006, **10** : iii-iv, ix-xi, 1-160

MACK JL, PATTERSON MB, TARIOT PN. The Behavior Rating Scale for Dementia (BRSD): development of test scales and presentation of data for 555 individuals with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999, **12** : 211-223

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

MODREGO PJ. The effect of drugs for Alzheimer disease assessed by means of neuro-radiological techniques. *Curr Med Chem* 2006, **13** : 3417-3424

MOSCONI L, SORBI S, DE LEON MJ, LI Y, NACMIAS B, et coll. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2006, **47** : 1778-1786

OVERALL JE, SCHALTENBRAND R. The SKT neuropsychological test battery. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992, **5** : 220-227

- PANISSET M, ROUDIER M, SAXTON J, BOLLER F. Severe impairment battery: a neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994, **51** : 41-45
- REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ, CROOK T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 1136-1139
- REISBERG B, AUER SR, MONTEIRO IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996, **8** : 301-308
- ROSEN WG, MOHS RC, DAVIS K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1356-1364
- RYU SH, KATONA C, RIVE B, LIVINGSTON G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, **3** : 976-983
- SANO M, ZHU CW, WHITEHOUSE PJ, EDLAND S, JIN S, et coll. ADCS Prevention Instrument Project: Pharmacoeconomics: Assessing Health-related Resource Use Among Healthy Elderly. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : S191-S202
- SAUER J, FFYTCH DH, BALLARD C, BROWN RG, HOWARD R. Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: an fMRI study of task-related brain activity. *Brain* 2006, **129** (Pt 7) : 1780-1788
- SCHNEIDER LS, OLIN JT, DOODY RS, CLARK CM, MORRIS JC, et coll. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996, **11** (suppl 2): S22-S32
- SCHNEIDER LS, CLARK CM, DOODY R, FERRIS SH, MORRIS JC, et coll. ADCS Prevention Instrument Project: ADCS-Clinicians' Global Impression of Change Scales (ADCS-CGIC), Self-rated and Study Partner-rated Versions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : S124-S138
- STARKSTEIN SE, JORGE R, MIZRAHI R, ROBINSON RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006a, **77** : 8-11
- STARKSTEIN SE, JORGE R, MIZRAHI R, ROBINSON RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006b, **77** : 719-725
- STARKSTEIN SE, JORGE R, PETRACCA G, ROBINSON RG. The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007, **15** : 42-49
- SUH GH, JU YS, YEON BK, SHAH A. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 817-824
- TABERT MH, MANLY JJ, LIU X, PELTON GH, ROSENBLUM S, et coll. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006, **63** : 916-924
- TAKEDA A, LOVEMAN E, CLEGG A, KIRBY J, PICOT J, et coll. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 17-28

TEUNISSE S, DERIX MM, VAN CREVEL H. Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol* 1991, **48** : 274-277

THOMAS P, LALLOUE F, PREUX PM, HAZIF-THOMAS C, PARIEL S, et coll. Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 50-56

TRINH NH, HOBLYN J, MOHANTY S, YAFFE K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003, **289** : 10-16

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

VARMA AR, LAITT R, LLOYD JJ, CARSON KJ, SNOWDEN JS, et coll. Diagnostic value of high signal abnormalities on T2 weighted MRI in the differentiation of Alzheimer's, frontotemporal and vascular dementias. *Acta Neurol Scand* 2002, **105** : 355-364

WIMO A, NORDBERG G, JANSSON W, GRAFSTRÖM M. Assessment of informal services to demented people with the RUD instrument. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 969-971

YESAVAGE JA, BRINK TL, ROSE TL, LUM O, HUANG V, et coll. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1983, **17** : 37-49

ZARIT SH, REEVER KE, BACH-PETERSON J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980, **20** : 649-655

Traitements symptomatiques dans le déclin cognitif : contribution au débat

Plus de 10 ans après leur mise à disposition des cliniciens, les médicaments proposés pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer demeurent objet de controverses, de même que l'extension de leurs indications à d'autres affections à évolution démentielle ou à d'autres stades de la maladie. Parallèlement, ou en écho à ces controverses, leur emploi dans la population demeure modeste et le nombre de patients recevant cette catégorie de molécules est largement en deçà du nombre de ceux qui potentiellement pourraient en recevoir. Dans certains pays, notamment au Royaume-Uni ou au Canada, un débat vif remet en question les performances de ces médicaments ainsi que leur utilité clinique ou économique. En témoignent les polémiques qui entourent les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2006). En France, faute de recommandations émises par la Haute Autorité en Santé, ce sont celles de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) qui prévalent, même si certains auteurs, par exemple dans des revues de formation continue, proposent un usage plus large de ces médicaments.

L'objectif de cette contribution est d'interroger les critères de jugement employés habituellement dans les essais et la notion de seuil de pertinence clinique, puis de passer en revue la qualité des essais de chaque classe thérapeutique et leurs résultats.

Critères de jugement de l'action symptomatique dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie chronique, dont l'évolution s'étale sur plus de 10 ans. Les symptômes repérables sont cognitifs et comportementaux d'une part, sociaux au sens large du terme (déclin d'autonomie, altération de la relation à autrui et de la capacité à vivre dans la communauté, consommation élevée de biens et services médico-sociaux, hospitalisations itératives, institutionnalisation...) d'autre part. La prise en charge des patients mobilise lourdement l'entourage, générant un indiscutable fardeau et une altération de la qualité de vie des aidants.

Dans les années 1980, un consensus s'est établi pour harmoniser la quantification de ces symptômes par des outils de mesure. Ces outils ont été traduits dans différentes langues mais leurs procédures de validation ont été peu publiées. Les mesures se font pour l'essentiel avec des variables continues, dont l'ampleur de l'échelle est toujours importante.

Consensuellement sont retenus :

- pour la mesure des performances cognitives : soit des batteries cognitives stricto-sensu comme l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive* (ADAS-Cog), dont le score varie de 0 à 70, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) (0-30) et la *Severe Impairment Battery* (0-100), soit une échelle d'impression clinique basée sur un entretien avec le malade et ses aidants. Cette dernière, la CIBIC (*Clinician's Interview-Based Impression of Change*), suit une variable discrète à 7 niveaux, mesurant soit la stabilisation du patient, soit son évolution, favorable ou défavorable, par trois niveaux (modérément, significativement et de manière très importante) ;
- pour la mesure des troubles du comportement : le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) dont le nombre d'items est variable (généralement 10 ou 12, parfois 4) et le score total potentiel égal au nombre d'items multiplié par 12.

Pour les autres variables, le consensus est moins fort et les essais utilisent diverses échelles :

- pour l'autonomie fonctionnelle : l'*ADCS-ADL (Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living)* (0-78), dont il existe une version pour les déments sévères, la *DAD (Disability Assessment for Dementia)* (exprimée en pourcentage du score total, 0-100), plus rarement les *ADL (Activities of Daily Living)* de Katz ou les *IADL (Instrumental Activities of Daily Living)* de Lawton ;
- pour la mesure du fardeau familial : le plus souvent l'échelle de Zarit (0-88) ;
- pour la mesure des coûts, des méthodologies variées et controversées ;
- pour la mesure de la qualité de vie, des échelles très variées concernant les malades ou leurs aidants.

Toutes ces échelles posent deux questions de fond. La première est relative à leurs qualités métrologiques qui n'ont fait qu'exceptionnellement objet de publications. L'incertitude sur la mesure, les facteurs de variation liés à l'examineur ou aux caractéristiques des malades (âge, niveau d'éducation, apprentissage, stades et caractéristiques cliniques de la maladie) sont insuffisamment étudiés, même si le consensus des professionnels à leur égard est très fort. L'absence de données sur l'incertitude de la mesure questionne la pertinence clinique ou statistique d'une variation de quelques points de ces scores. Cela est essentiel pour les échelles cognitives, notamment pour l'ADAS-Cog, dont les variations observées dans les essais pharmacologiques, on le verra, sont de faible amplitude. La littérature est quasi muette sur ce sujet, sauf de rares articles où l'interrogation sur le sens d'une variation de quelques points est forte (Doraiswamy et coll., 2001). Pour les échelles com-

posites, additionnant des sous-scores, l'indépendance des items qui les composent mériterait d'être authentifiée. Cela a été fait pour le score du fardeau de Zarit et l'on observe une forte corrélation entre certains sous-scores (Vernooij-Dassen et coll., 2003). Cela n'a pas été publié pour le NPI, pour lequel l'hypothèse de fortes redondances internes reste posée.

La seconde question concerne la pertinence clinique d'une variation de score d'une échelle aux *extrema* éloignés. Les variables continues employées dans les essais concernant la maladie d'Alzheimer ont toutes des amplitudes importantes et tout se passe comme si la plus petite variation de score était perçue comme ayant du sens clinique. Pourtant, un consensus d'experts de la FDA en 1989, se basant sur l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer à 6 mois, a proposé une variation de 4 points de l'ADAS-Cog comme pertinente cliniquement et rendant détectable l'effet pharmacologique (PCNS *Drugs Advisory Committee*, 1989 ; Rockwood et McKnight, 2001). Curieusement, ce consensus n'est jamais rappelé lors de la publication des essais pharmacologiques et ne fait l'objet d'aucun commentaire ou remise en cause. Ainsi, l'effet d'un médicament sera jugé toujours positif sans référence à cette borne, quelle que soit l'ampleur de la variation. Ce même consensus d'experts propose pour la CIBIC une pertinence clinique dans la stabilisation ou le non-déclin, ce qui est assez logique. Les autres variables (SIB ou *Severe Impairment Battery*, Zarit, autonomie et surtout NPI) n'ont pas fait l'objet de réflexion publiée.

Qualité des essais publiés

Le nombre d'essais randomisés avec les médicaments anti-Alzheimer est élevé (plus de 250 publications référencées dans *Medline*). Ces essais ne sont pas tous de qualité égale, voire comportent un certain nombre de défauts méthodologiques qui peuvent obérer la pertinence des résultats rapportés. Une revue systématique de ces essais (Kaduszkiewicz et coll., 2005) montre que seul un petit nombre d'entre eux (22 au total) remplit partiellement les critères du *Consort Statement*, sans jamais y satisfaire totalement. La critique la plus fréquente est la multiplicité des tests sur les variables de résultats secondaires, sans correction du seuil de significativité en fonction du nombre de tests statistiques pratiqués, aboutissant à des résultats sur celles-ci à faible niveau de preuve.

Une population incluse dans un essai doit être la plus proche possible des malades rencontrés dans la vie courante. La maladie d'Alzheimer concerne avant tout des sujets très âgés et plus de la moitié des malades a plus de 85 ans (Ferri et coll., 2005). Une comparaison entre les malades en population générale et celle des malades inclus dans les études montre d'importantes différences. Cela a été magistralement démontré (Schoenmaker

et Van Gool, 2004) pour la population des Pays-Bas (figure 1). Ce biais majeur conduit à deux questions portant sur :

- une modification de l'effet en fonction de l'âge, renforcé ou diminué chez des plus âgés (un travail plutôt confidentiel, sans suite et à très faible niveau de preuve (Schneider et coll., 1998), fait état d'un effet plus important après 75 ans qu'avant) ;
- la tolérance et le rapport bénéfice/risque qui peuvent être différents chez des sujets plus âgés, plus polypathologiques ou polymédiqués.

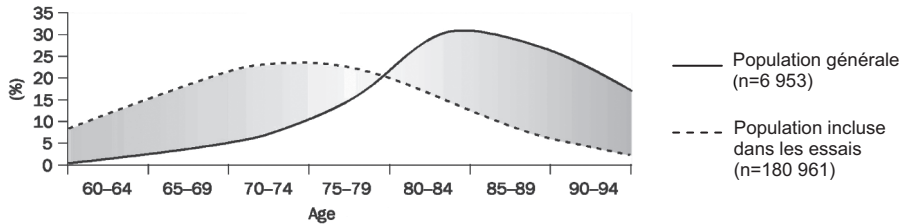


Figure 1 : Comparaison des âges entre population générale des malades atteints de maladie d'Alzheimer et population incluse dans les essais (d'après Schoemaker et Van Gool, 2004)

Enfin, le débat demeure complexe sur la durée des essais. L'impact sur des symptômes peut valablement être évalué sur une durée assez brève (6 mois), ce délai bref participant à la faisabilité d'essais difficiles à mener dans ce type de population. Mais dans une maladie dont la durée dépasse 10 ans, il est difficile de tirer des conclusions d'une variation symptomatique observée pendant 6 mois quant à l'évolution globale de la maladie, son impact médico-social et surtout la qualité de vie des patients et de leur entourage. Peu d'études valides ont excédé cette durée de 6 mois (Nordic et AD2000) et une conclusion est difficile à apporter (Winblad et coll., 2001 ; Courtney et coll., 2004). L'étude AD2000, dont la méthodologie reste controversée, observe à long terme un très faible effet cognitif sur le MMSE sans aucune conséquence sur le comportement, l'autonomie, l'entrée en institution, les coûts, le fardeau de prise en charge... Quant aux prolongations après 6 mois en ouvert, des essais randomisés comparant les malades traités à une cohorte théorique ou à des séries historiques datant des années 1980, leur valeur méthodologique est très modeste.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHe)

Cette classe thérapeutique repose sur une hypothèse physiopathologique cohérente avec ce que l'on sait de la maladie d'Alzheimer où l'altération des

voies cholinergiques est corrélée à l'ampleur du déclin cognitif. Un assez grand nombre d'essais a été mené avec cette classe, concernant plus de 10 000 patients depuis le milieu des années 1980. Diverses méta-analyses ont été publiées, plus ou moins sévères dans les critères de sélection des essais à retenir. On citera ici principalement celles de la *Cochrane Database* (Birks et coll., 2000 ; Birks, 2006 ; Birks et Harvey, 2006 ; Loy et Schneider, 2006) et la plus récente publiée dans une revue à comité de lecture (Takeda et coll., 2006). Leurs résultats ne sont pas divergents sur l'essentiel.

Effets cliniques très modestes dans les formes légères à modérées, non démontrés dans les formes sévères

L'impact sur les variables usuelles des différents médicaments, évalués séparément et en méta-analyse globale aux doses les plus élevées, est présenté dans les tableaux I à III. Pour l'ADAS-Cog, la variation moyenne du score reste en deçà du seuil de pertinence clinique, en méta-analyse comme dans l'évaluation individuelle des études. Seul un essai de phase 2 avec un petit nombre de malades atteint ce seuil. Quelle que soit la variable considérée, le résultat observé, statistiquement significatif, ne représente qu'un écart modeste sur une échelle de variation potentielle importante. Ainsi pour la NPI, que peut bien signifier sur le plan clinique une variation de 2,5 points d'un score comportemental composite variant potentiellement de 0 à 120 ? De fait, il est difficile d'affirmer que les IACHÉ soient actifs sur les composantes comportementales de la maladie d'Alzheimer.

Tableau I : Impact des IACHÉ sur les scores de l'ADAS-Cog dans la maladie d'Alzheimer (Source : *Cochrane Database*)

	Différence moyenne IACHÉ/placebo	IC 95 %
Donépézil	2,8	2,10-3,74
Galantamine	3,1	2,3-3,7
Rivastigmine	2,09	1,54-2,65
Ensemble	2,7	2,3-3,0

Tableau II : Impact des IACHÉ sur l'échelle CIBIC dans la maladie d'Alzheimer (Source : *Cochrane Database*)

	Fréquence d'amélioration IACHÉ/placebo	OR (IC 95 %)
Donépézil	30 % vs 19 %	1,82 (1,42-2,35)
Rivastigmine	26 % vs 18 %	1,54 (1,25-1,89)
Ensemble	24 % vs 17 %	1,56 (1,32-1,85)

Tableau III : Impact des IACHÉ sur les scores du NPI dans la maladie d'Alzheimer (Source : *Cochrane Database*)

	Différence moyenne IACHÉ/placebo	IC 95 %
Donépézil	2,62	0,43–4,88
Galantamine	2,1	0,2–4,0
Rivastigmine	ns	(une seule étude)
Ensemble	2,44	0,76–4,12

En bref, les IACHÉ ont un effet très modeste sur la cognition à 6 mois, n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique, et semblent sans effet réel sur le comportement, l'autonomie, le fardeau des aidants, la capacité à vivre au domicile. L'impact sur les coûts de prise en charge fait l'objet d'un débat acharné. Sans impact probable sur les coûts de prise en charge des malades, les IACHÉ demeurent interrogeables dans leur strict apport coût/bénéfice. C'est entre autres motifs pourquoi le NICE les considère comme une « option » dans la prise en charge des malades.

Quant aux essais dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer, ils sont trop peu nombreux et trop décevants pour qu'on puisse proposer une extension des indications des IACHÉ (Birks et coll., 2000 ; Birks, 2006 ; Birks et Harvey, 2006 ; Loy et Schneider, 2006).

Équivalence des différentes molécules

En dépit des efforts des firmes industrielles, aucune étude crédible ne permet d'affirmer qu'un médicament est supérieur à un autre. Si effet thérapeutique il y a, c'est un effet de classe. Les études comparatives publiées sont biaisées, toujours sponsorisées par la firme commercialisant le vainqueur de la confrontation, ce que montre bien une revue récente de ces essais (Hogan et coll., 2004). De même, aucune preuve ne vient soutenir l'idée qu'en cas d'échec d'un IACHÉ, un autre pourrait produire un effet plus positif. Cette stratégie, appelée « *switch* », a fait l'objet de quelques communications dans les congrès, sans lendemain dans les revues à comité de lecture sélectif.

Interrogations sur la tolérance au long cours

La tolérance des IACHÉ (tacrine exclue) semble, au terme des études de 6 mois, plutôt satisfaisante et limitée à des troubles digestifs rapidement régressifs et dose-dépendants. D'autres effets plutôt exceptionnels ont pu être mentionnés (cauchemars, crampes...) mais ils ne permettent pas de remettre en cause l'idée largement répandue de la bonne tolérance immédiate de ces drogues. Plus difficile est l'évaluation de leur tolérance au long

cours, sur laquelle trop peu de données sont disponibles. Pour le donépézil, l'étude Nordic (12 mois) et l'étude AD2000 (3 ans pour certains patients) ne montrent aucun effet sur la mortalité. Pour la galantamine, il a été observé dans une étude de 2 ans menée sur le MCI (*Mild Cognitive Impairment*), toujours non publiée, une surmortalité importante (facteur trois) par accident vasculaire cérébral, non expliquée à ce jour par des variables patients. Peut-être s'agit-il du hasard, mais ces résultats ont légitimé une recommandation officielle (Afsaps) de non prescription en France de cette molécule dans le MCI compte tenu d'un risque potentiel. S'il y a danger d'une prise au long cours pour les malades atteints de MCI (qui sur le plan nosologique reste un facteur de risque et non une maladie), que dire alors de ceux atteints de maladie d'Alzheimer qui sont bien plus âgés et fragiles ? Une certaine prudence devrait être de mise (que l'on garde en mémoire le cas des neuroleptiques atypiques).

Les questions de tolérance au long cours des médicaments chez les malades âgés sont éternelles. Les critères d'exclusion dans les essais (même si ce n'est pas le cas de toutes les études des IChE) font que les sujets porteurs des comorbidités les plus fréquemment présentes en population sont éliminés dans les essais. En outre, il existe une sous-déclaration des accidents médicamenteux chez les sujets âgés. Ce phénomène de sous-déclaration est renforcé parce que l'imputabilité est plus difficile à imaginer ou à établir chez les malades âgés. Un accident vasculaire cérébral chez un sujet âgé hypertendu, atteint de maladie d'Alzheimer et traité par IChE, évoquera a priori moins un accident médicamenteux qu'une évolution banale de sa pathologie cardiovasculaire.

Seuls des essais à très long terme, sur un grand nombre de patients, permettraient de répondre valablement. Mais l'obtention d'une AMM pour ces médicaments et un discours dominant d'efficacité rendent difficile la réalisation de ce type d'études car elles seraient qualifiées de non éthiques. Une question aussi importante que celle du risque à long terme peut ainsi rester définitivement sans réponse. À défaut, une prudence extrême semble de mise chez les patients à risque d'accident cardiovasculaire, soit un nombre très élevé de sujets âgés atteints de maladie d'Alzheimer.

Question des « bons répondeurs »

L'analyse des résultats montre, dans toutes les études, l'existence d'un groupe de patients dont l'ampleur de la réponse cognitive est au-dessus du seuil de 4 points à l'ADAS-Cog. Sur le plan méthodologique, il faut rappeler que :

- cette détermination a posteriori constitue un niveau de preuve faible ;
- le repérage est fait dans le cadre de l'étude et donc pas nécessairement généralisable à l'ensemble de la population.

On sait d'après les séries historiques et les patients des essais sous placebo que l'évolution spontanée des fonctions cognitives en 6 mois des malades les répartit en un très gros tiers de malades dont l'état s'aggrave, un tiers de malades qui demeurent stables et un petit tiers dont l'état s'améliore. Ces malades dont l'état s'améliore spontanément sont lus comme des bons répondeurs au placebo et de même on observe des bons répondeurs sous IACHÉ. Ceux-ci sont un peu plus nombreux (de 5 à 15 % selon les études) et leur état s'améliore un peu plus que celui des bons répondeurs au placebo. Aucune donnée n'a été publiée, mais des informations transmises par les firmes pharmaceutiques au NICE sur l'étude Nordic (NICE, 2005) chiffrent l'écart moyen à 1 point d'ADAS-Cog entre bons répondeurs au placebo et bons répondeurs aux IACHÉ (figure 2 et tableau IV).

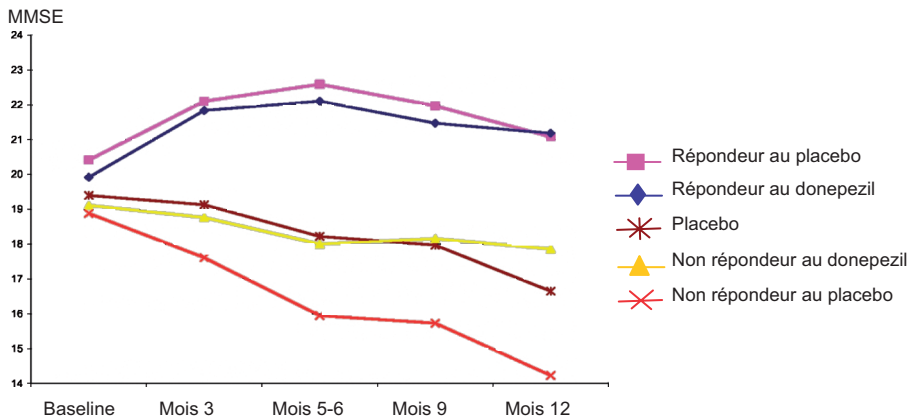


Figure 2 : Score MMSE selon la typologie de réponse (Étude Nordic, source NICE)

Donépézil : n=142 ; placebo : n=144

Tableau IV : Écart des scores ADAS-Cog donépézil/placebo selon la typologie de réponse (Étude Nordic, source NICE)

	Donépézil	Placebo
Fréquence bons répondeurs	39 % (23 – 56 %)	22 % (11 – 34 %)
ADAS-Cog bons répondeurs (score moyen)	6,26 (4,72 – 7,8)	5,27 (3,64 – 6,90)
ADAS-Cog non répondeurs (score moyen)	1,21 (0,3 – 2,11)	-0,99 (-0,04 – -1,94)

En dépit de multiples études, même si une grande partie des données demeure non publiée par les firmes pharmaceutiques, aucun critère de définition a priori des bons répondeurs n'a pu être mis en évidence (caractéristiques cliniques ou biologiques des patients). Cette définition est pourtant

essentielle pour établir des critères d'inclusion dans une étude prospective, seule à même de valider définitivement l'idée de meilleurs répondeurs sous traitement. Mais cette identification a priori réduirait fortement le nombre de prescriptions potentielles et l'on comprend l'enthousiasme relatif des firmes à pousser les recherches en ce domaine.

Pourtant cet écart, fût-il minime, autorise pour beaucoup l'introduction des IChE, en l'absence des contre-indications usuelles. Cette attitude semblerait légitime, visant à faire bénéficier le patient d'un effet potentiel bien qu'incertain. Mais elle doit s'accompagner d'une part d'une évaluation très stricte des risques cardiovasculaires et, d'autre part, d'une réévaluation cognitive systématique des malades à 4 ou 6 mois. Si l'état des malades est amélioré, il serait licite de continuer le traitement tant qu'il demeure bien toléré et que la maladie n'atteint pas le stade sévère. Dans tous les autres cas, il devrait être interrompu. Ceci suppose une relation de confiance forte entre le patient, son entourage et l'équipe médicale. C'est ce que proposait la première recommandation du NICE et qui constitue la pratique canadienne : sans effet positif observé sur la cognition et l'autonomie, on interrompt les IChE.

Qu'en est-il dans les autres formes de déclin cognitif ?

Diverses extensions d'AMM ont été proposées ou sont en cours. On retiendra un niveau de preuve dans la démence vasculaire assez voisin de celui de la maladie d'Alzheimer et une absence d'effet dans le MCI. Une étude observe un effet modeste sur les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. En revanche, le cas de la maladie des corps de Lewy diffus mérite plus de commentaires. Les professionnels adhèrent plutôt à l'idée d'une efficacité certaine des IChE sur les symptômes cognitifs et psychiatriques de cette pathologie, voire supérieure à celle observée dans la maladie d'Alzheimer. Paradoxalement, aucune étude ne vient soutenir cette opinion. Plus encore, la seule étude publiée (McKeith et coll., 2000) n'observe ni effet cognitif, ni effet sur les hallucinations ou les délires. La méta-analyse de la *Cochrane Database* (Wild et coll., 2003) conclut à une absence de preuve d'efficacité.

Mémantine

L'emploi de cette molécule dans la maladie d'Alzheimer repose sur une hypothèse physiopathologique très incertaine, celle de la toxicité cellulaire d'un tonus glutamatergique élevé, à laquelle aucune revue sérieuse sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ne fait référence. Un nombre d'études assez modeste a été mené avec cette molécule, dans les formes sévères de la

maladie d'Alzheimer ou des démences vasculaires (McShane et coll., 2006). Le dossier scientifique a obtenu une AMM européenne sans pour autant convaincre une partie de la communauté scientifique. Ainsi, le NICE propose pour l'heure de poursuivre les essais mais ne recommande pas l'emploi de cette molécule en clinique (NICE, 2006).

Les essais montrent dans la démence sévère un effet moyen de 3 points à la SIB (amplitude 0-100), écart dont la pertinence clinique ne saute pas aux yeux. Quant à la réduction de l'agitation qui atteint le seuil de significativité, on peut s'interroger dans la mesure où il n'est pas fait de correction de ce seuil en fonction du nombre de tests effectués (les items du NPI sont nombreux !).

Existe-t-il une synergie IChE-mémantine ?

Se développe en France une pratique d'association entre un IChE et la mémantine, avec l'arrière pensée d'une synergie ou d'une addition d'effet. Aucune étude ne vient soutenir cette hypothèse. Un seul essai (Tariot et coll., 2004) a inclus des patients recevant un IChE depuis plus d'un an et comparé l'effet d'une dose usuelle de mémantine au placebo. Les résultats sont similaires à ceux observés dans d'autres études menées avec la mémantine seule, infirmant l'idée d'une synergie.

En conclusion, dans l'état actuel de la controverse, une conclusion ne peut que refléter l'avis de l'auteur qui est loin d'être convaincu de l'efficacité de ces médicaments. Sur le strict plan scientifique, le service médical global rendu est suffisamment faible pour que ces médicaments ne constituent qu'une option au sein de la prise en charge d'un malade qui doit être globale et multidisciplinaire. Plus encore, leur tolérance au long cours chez la majorité des patients qui sont très âgés, polypathologiques et polymédiqués, reste incertaine, notamment en cas de pathologies cardiovasculaires si fréquentes après 80 ans. Devant un bénéfice très incertain mais possible pour les IChE, en dépit d'une toxicité potentielle, l'attitude de tester l'appartenance du malade au « club » des bons répondeurs peut se légitimer. Ce qui reviendra à les prescrire sous réserve à des patients exempts de pathologies cardiovasculaires et à les interrompre au terme de 4 à 6 mois en l'absence d'amélioration, et toujours lorsque le patient atteint le stade sévère de la maladie. Cela suppose l'instauration avec le malade et son entourage d'une relation d'une qualité très élevée. Cela suppose aussi un repositionnement du rôle du médicament dans la prise en charge de ces maladies chroniques à évolution toujours fatale. Enfin, les IChE ont joué un rôle symbolique fort chez les médecins prenant en charge le déclin cognitif. Ils ont accompagné un mouvement de reconnaissance de la maladie d'Alzheimer et le

déploiement de moyens dédiés aux malades. On comprend combien il est difficile aujourd'hui de dire le peu d'efficacité voire l'inefficacité de ces médicaments.

Olivier Saint-Jean

Service de gériatrie,
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

BIBLIOGRAPHIE

BIRKS J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593

BIRKS J, HARVEY RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2

BIRKS J, GRIMLEY EVANS J, IAKOVIDOU V, TSOLAKI M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191

COURTNEY C, FARRELL D, GRAY R, HILLS R, LYNCH L, et coll. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004, **363** : 2105–2115

DORAISWAMY PM, KAISER L, BIEBER F, AND GARMAN RL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: Evaluation of Psychometric Properties and patterns of Cognitive Decline Multicenter Clinical Trials of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2001, **15** : 174–183

FERRI CP, PRINCE M, BRAYNE C, BRODATY H, FRATIGLIONI L, et coll. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005, **336** : 2112-2117

HOGAN DB, GOLDLIST B, NAGLIE G, PATTERSON C. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 622–626

KADUSZKIEWICZ H, ZIMMERMANN T, BECK-BORNHOLDT HP. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of RCT. *BMJ* 2005, **331** : 321-327

LOY C, SCHNEIDER L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1 Art No: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3

MCKEITH I, DEL SER T, SPANO PF, EMRE M, WESNES K, et coll. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000, **356** : 2031–2036

MCSHANE R, AREOSA SASTRE A, MINAKARAN N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 Art No: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Nice guidance TA111 nov 2006. Site internet: <http://www.nice.org.uk>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Addendum-Technical Report no. 2 Dec 2005. Site internet : <http://www.nice.org.uk>

PCNS DRUGS ADVISORY COMMITTEE. PCNS Drugs Advisory Committee Meeting, July 7, Rockville, FDA, 1989

ROCKWOOD K, MCKNIGHT C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trial. *Neuroepidemiology* 2001, **20** : 51-56

SCHNEIDER LS, ANAND R, FARLOW MR. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharm* 1998, **1** : S26-S34

SCHOENMAKER N, VAN GOOL WA. The age gap between patients in clinical studies and in the general population: a pitfall for dementia research. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 627–630

TAKEDA A, LOVEMAN E, CLEGG A, KIRBY J, PICOT J, et coll. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 17–28

TARIOT PN, FARLOW MR, GROSSBERG GT, GRAHAM SM, MCDONALD S, GERGEL I. Memantine study group Memantine treatment for patients with moderate to severe alzheimer disease already receiving donepezil. *Jama* 2004, **291** : 317-324

VERNOOIJ-DASSEN M, KURZ X, SCUVEE-MOREAU, DRESSE A. The measure of sense of competence in caregivers of patients with dementia. *RESP* 2003, **51** : 227-235

WILD R, PETTIT T, BURNS A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3 Art No: CD003672. DOI: 10.1002/14651858.CD003672

WINBLAD B, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, WALDEMAR G, et coll. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001, **57** : 489-495

Considérations éthiques dans la prise en charge des patients

La personne atteinte de maladie d'Alzheimer évolue souvent de crise en crise émotionnelle et relationnelle. Beaucoup de ces crises pourraient être évitées par une démarche d'anticipation. Une attention quotidienne des proches et des soignants associée à une vision globale de la situation permet souvent d'anticiper les difficultés, et offre au malade un parcours moins heurté, moins violent, moins douloureux et plus paisible.

La fin de vie des patients présentant une démence de type Alzheimer pose des problèmes spécifiques de prise en charge tant physique que psychologique et éthique.

Pour une pratique éthique de gestion des crises

Les crises avec débats éthiques apparaissent lorsque :

- il y a conflit d'intention ou d'intérêt entre la personne âgée malade et ceux qui la prennent en charge ;
- il y a décision à prendre avec des choix qui comportent des risques ;
- il y a incertitude sur le résultat des actions entreprises ;
- il y a contraintes entraînant des privations de liberté ;
- il y a intervention à un coût économique élevé pour des ressources rares ;
- il y a situation d'urgence où l'information est nécessairement incomplète pour prendre des décisions ;
- il y a danger d'isolement voire d'abandon en fin de vie de ces malades lorsque la communication est devenue très difficile.

Le débat éthique fait référence à des valeurs morales. La hiérarchie en est différente pour chaque personne. Elle est liée aux valeurs dominantes de notre société et à l'histoire personnelle de chacun. Le conflit éthique naît d'une tension, voire d'une contradiction entre ces valeurs. Par exemple : liberté/sécurité ; équité/égalité : respect de l'autonomie/protection des faibles...

Lorsque les décisions sont difficiles à prendre, quels sont les acteurs en cause ? Car il s'agit d'une partie qui se joue à plusieurs : le sujet âgé lui-même, la famille ou l'entourage, les professionnels, et l'institution

soignante ou hébergeante. Le malade lui-même est un sujet âgé fragile et vulnérable avec d'autres pathologies qui s'ajoutent à la maladie d'Alzheimer.

Les situations de crises peuvent être dues à l'évolution de la maladie démentielle, aux pathologies associées, à l'incompréhension devant les agissements du patient, à la compétence insuffisante des intervenants, ou à l'interprétation variable des symptômes par les soignants et les médecins, particulièrement des symptômes douloureux.

Les difficultés importantes surviennent lorsque la personne âgée n'est pas reconnue comme acteur de la décision la concernant, son avis n'étant ni demandé ni recherché. On la considère comme un incapable. Les décisions en période de crise seront d'autant plus difficiles à prendre que l'histoire de vie du malade âgé n'est pas connue. Un manque d'information sur le vécu affectif et relationnel passé, sur les choix antérieurs et les valeurs du malade âgé.

Les crises arrivent d'autant plus facilement que l'histoire familiale comporte des conflits et des ruptures antérieures qui n'ont pas été réparés. Des avis divergents entre les membres de la famille sur les modes de prises en charge ou le choix de vie pour la personne âgée aggravent ces crises. Cela peut survenir par exemple entre le conjoint et les enfants. La situation est fragilisée lorsqu'un soutien insuffisant est apporté à la famille, en particulier s'il s'agit d'un conjoint âgé et lui-même malade. Des abus plus ou moins acceptés par la personne âgée peuvent survenir lorsqu'il y a des conflits d'intérêts financiers entre la personne âgée et ceux qui la prennent en charge.

Dans ces conflits où l'émotionnel devient irrationnel, on balance entre surprotection familiale et à l'inverse abandon familial avec phénomène de deuil anticipé.

L'entourage professionnel manque souvent de temps et de compétences. On fait des choses qu'on n'a pas envie de faire ou qu'on ne devrait pas faire et on ne fait pas des choses qu'on devrait faire ou qu'on voudrait faire. Le plus souvent, les crises surviennent dans un contexte de surcharge de travail avec risque de dérapage. La situation s'aggrave lorsque s'ajoutent insuffisances de compétences gériatriques médicales et paramédicales ou insuffisances de compétences de management du personnel. Dans ces circonstances, il ne faut pas négliger les défauts de contrôle, les projections et les fantasmes face à la vieillesse, à la maladie et à la mort.

Ceci peut conduire à des dérives très délétères voire mortelles... d'autant plus si l'institution lamine les possibilités d'expressions pour les soignants.

Démarche éthique

610 Dans ces situations de crises (en particulier lorsqu'il s'agit d'un problème de santé), plutôt que des solutions, nous pouvons proposer une démarche éthique

pour créer les conditions qui rendront plus facile la résolution dans le sens du respect et de la dignité du malade.

Cette démarche repose sur un trépied de base :

- rendre au malade âgé sa place de sujet âgé à part entière avec son identité propre et son histoire propre. Soulignons l'importance de la qualité de l'écoute sans projection en aidant le sujet à s'exprimer, en cherchant le sens de ses comportements non verbaux ;
- donner du temps au temps. Les urgences qui engagent le pronostic vital sont rares. Ce temps permet de prendre la distance indispensable pour comprendre ce qui se passe, dénouer et apaiser les crises ;
- créer une triangulation. Il est nécessaire d'introduire un tiers, de ne pas s'enfermer dans une relation à deux, où le malade est en position de faiblesse. Ce tiers peut être un psychologue, un médecin consultant extérieur, tout autre référent non impliqué et dont la compétence est reconnue. Il n'est pas souhaitable qu'il soit en position d'autorité hiérarchique et administrative.

Ce trépied étant acquis, la démarche éthique peut ensuite être engagée en 4 temps selon dix critères principaux.

Premier temps : analyse de la situation

- Se rendre auprès du sujet âgé malade pour rechercher ses souhaits, ses choix, ses désirs par ce qu'il en dit et par son comportement non verbal.
- Chercher plus d'informations : sur le sujet âgé, à travers son histoire de vie, ses comportements antérieurs, les valeurs qu'il a manifestées ; sur la maladie elle-même et les maladies associées, leur degré d'évolution, leur pronostic, les possibilités thérapeutiques ; sur le problème actuel. Est-il identifié, accepté et bien compris par les différents acteurs ? La recherche d'informations est un temps fondamental qui peut largement être anticipé par un recueil d'éléments avant que la maladie ne soit à un stade sévère.
- Identifier les problèmes éthiques : quelles sont les valeurs en opposition ? Quels autres conflits sont sous-jacents ? Quels sont les enjeux pour les différents acteurs ?

Deuxième temps : recherche de solutions

- Prendre du recul, trouver un moment et un lieu pour une discussion, à plusieurs, avec la famille, avec les soignants. Cette discussion devrait se faire en présence du malade. Soulignons aussi l'intérêt d'une anticipation, d'une réflexion préalable qui permettra de prendre suffisamment de recul au moment de la crise.
- Être créatif, trouver plusieurs solutions (ou propositions). Une solution unique est une impasse ; deux solutions enferment dans un dilemme de type binaire ; trois solutions permettent un véritable choix et ouvrent souvent vers d'autres possibilités ou une autre issue, une quatrième voire une cinquième solution.
- Vérifier la faisabilité, le coût et la conformité juridique des solutions retenues. Adapter la solution à un contexte qui peut changer.

Troisième temps : prise de décisions

- Prendre une décision et en assumer les conséquences après avoir envisagé en équipe plusieurs possibilités différentes. C'est la responsabilité et le rôle du médecin lorsqu'elle concerne la santé au sens large. Lorsque la décision est lourde et le résultat incertain, il n'est ni juste ni éthique de faire prendre cette décision par la famille. En cas d'échec avec des conséquences dramatiques, elle en porterait ensuite la culpabilité. C'est le devoir et l'honneur du médecin d'assumer cette décision. Parfois aussi, le médecin pourra aider à « délier » un proche d'une promesse faite de « ne jamais placer en institution » ou « de rester toujours à la maison » lorsque cela est devenu intenable.
- Faire connaître et expliquer la proposition retenue ; retourner auprès du malade pour lui en faire-part et rechercher son accord par une vérification verbale et non verbale.
- Laisser des traces écrites de la décision prise et du contexte dans le dossier médical et le dossier de soins. C'est une obligation légale. Ces traces écrites et ces explications sont indispensables pour éviter des décisions contraires qui seraient prises ultérieurement dans un contexte d'urgence par des intervenants non avertis, comme un interne ou un médecin de garde.

Quatrième temps : réévaluation

La décision prise est un choix qui engage et auquel on doit se tenir ; mais il est toujours temporaire et doit être régulièrement revu et réadapté. La date et le moment où la situation sera réévaluée, et où les décisions seront réexaminées, doivent être précisés et également notifiés par écrit.

Cette démarche en quatre temps apporte dans la tempête de ces situations difficiles comme un repère et un phare pour trouver la bonne navigation vers des eaux plus calmes car, comme le disait déjà Sénèque « il n'est pas de vent favorable à celui qui ne sait où il va ».

Mais comme une aventure, le voyage (de la vie) continue et reste toujours un mystère de la personne humaine, comme le dit Emmanuel Levinas « Rencontrer autrui c'est être tenu en éveil par une énigme ».

Accompagnement de fin de vie des personnes âgées démentes : quelques réflexions sur l'humain et l'éthique ⁷⁶

En fin de vie, les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou d'autres formes apparentées, sont dans des situations d'extrême faiblesse et d'extrême vulnérabilité. Ces fins de vie, souvent longues et difficiles, sont vécues douloureusement.

ment par les familles et difficilement par les soignants. À ce stade, les situations d'abandon sont malheureusement assez fréquentes.

Mais, à l'inverse, il est aussi des exemples d'accompagnement de fin de vie remarquable où la personne, malgré sa maladie, est restituée dans toute sa part d'humanité et où le témoignage des familles nous apprend à quel point ces derniers instants ont été importants, parfois même jusqu'à permettre de panser les blessures que cette maladie et son histoire leur avaient infligées.

Comment comprendre des situations aussi extrêmes et paradoxales ?

Plusieurs éléments font de l'évolution terminale de la maladie d'Alzheimer une situation où la communication devient extrêmement difficile, voire inexistante ce qui, pour certains, fait remettre en cause la persistance d'un sujet chez cet être qui termine sa vie.

En effet, chez les personnes atteintes de démence de type Alzheimer ou des formes apparentées, à un stade avancé de la maladie, la détérioration cérébrale est importante. Elle affecte le fonctionnement intellectuel. Le sujet devient de moins en moins un « sujet pensant ». Il y a perte des fonctions cognitives, en premier lieu de la mémoire en particulier de la mémoire récente, perte du langage qui se déstructure et le sujet devient progressivement mutique, perte des gestes qui permettent la vie quotidienne, le sujet devient de plus en plus apraxique.

Les troubles de la communication, les pertes et les manques apparaissent alors au premier plan avec une dépendance physique et psychique importante.

Le sujet, au premier abord, n'apparaît plus capable de se faire comprendre, de communiquer ses volontés, ses choix ou ses désirs. Il n'apparaît également plus capable de comprendre ce qu'on lui dit ou ce qu'on lui propose. Alors rapidement, dans la vie quotidienne et dans les soins, on parle à sa place, on décide pour lui. C'est un processus de « réification » qui transforme le sujet en objet : objet de soins, objet d'attention dans le meilleur des cas.

Comment un sujet devient-il ainsi un objet ?

L'être humain n'est plus pris dans sa globalité mais il devient le porteur d'une maladie qui l'envahit et l'accable. Sa maladie occupe tout l'espace de la relation. Comme si la lésion neuronale, avec ses dépôts amyloïdes et ses neurofibrilles telle qu'elle apparaît sous le microscope, prenait la place du sujet jusqu'à le définir « c'est un Alzheimer ! ». Le sujet disparaît derrière sa maladie. Les professionnels, médecins et soignants vont mesurer les manques, les déficits et les pertes qui s'installent et tenter de compenser ces pertes en faisant à la place du sujet (toilette, habillage, soins d'hygiène, voire d'alimentation...). Mais cela peut devenir de simples gestes techni-

ques sans s'engager dans une relation avec quelqu'un dont on pense qu'il n'est plus là.

Pour les proches, la famille, c'est plus difficile. L'époux, l'épouse, le frère, la sœur, le fils ou la fille, vivent ces situations en les interprétant et en les mettant en comparaison avec ce qu'était cette personne dans le passé, son histoire commune, la vie tissée ensemble autrefois. La communication entre eux est très difficile voire impossible, surtout si on n'a pas aidé les proches à trouver d'autres modes de communication, cela est vécu très douloureusement. Ils ne reconnaissent plus leur parent qui ne correspond plus à l'image de celui qu'on a aimé, avec qui on a partagé des moments de vie. Il y a une trop grande distance entre la personne qui est là et le souvenir de ce qu'elle a été. Souvent, la personne malade de son côté ne reconnaît plus non plus ses proches, les confond entre eux en confondant les générations. Alors, les proches parfois vont faire comme si la personne qu'ils ont connue était déjà morte, plutôt que de la voir dans son état actuel, c'est le phénomène du deuil anticipé.

Ces situations sont renforcées par le long « mourir » car ce sont des gens qui « meurent longtemps », on ne meurt pas directement de la maladie d'Alzheimer. Celle-ci fragilise les malades de plus en plus jusqu'à les rendre grabataires et mutiques. Ils mourront d'une infection intercurrente.

Les bénévoles accompagnants sont dans une situation un peu différente. Ils ne connaissent pas cette histoire passée et n'en sont donc pas affectés. Mais il leur faudra affronter de grandes périodes de silence, des réactions parfois peu compréhensibles. C'est un accompagnement difficile qui demande des grandes qualités d'écoute et de cœur.

Engager une démarche éthique

Pour sortir de ces situations délétères et douloureuses, ou mieux pour prévenir ces dérives, que peut-on faire ? Entrer dans une démarche volontaire, affirmer la permanence de l'humain en toute circonstance, même les plus dégradées, faire le pari du sens au-delà d'un apparent non-sens, s'appuyer sur des exemples de fin de vie paisible et même osons le mot « réussie ». Guidé par un certain savoir-faire, on peut créer un « espace relationnel » éclairé par une réflexion éthique.

Quatre principes éthiques

L'éthique est donc fondamentale pour l'accompagnement de fin de vie des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Elle sert de boussole dans les situations difficiles et de cadre de soutien dans les conflits. Rappelons-en les quatre principes fondamentaux.

Principe d'humanité et de dignité

Le premier, le principal, est le principe d'humanité inséparable du principe de dignité. Toute personne, quels que soient son état, sa situation et son histoire, a une qualité « d'être humain » qui le fait appartenir de sa naissance à sa mort, tous les jours, en toute circonstance à la communauté des êtres humains. Homme ou femme, il a une dignité propre et inaliénable qui en fait un être unique. Comme l'énonce Kant dans les fondements de la métaphysique des mœurs : ce qui a une dignité c'est ce qui est supérieur à tout prix et par suite n'admet pas d'équivalence. Cette dignité essentielle de la personne est qualitative et elle ne peut faire l'objet d'aucune quantification, ni comparaison, ni commerce.

En même temps, l'existence de chacun s'incarne dans le temps avec un début et une fin et s'inscrit dans une histoire, la sienne propre en relation à celle de ses contemporains. Cette incarnation donne à chacun son épaisseur humaine. Chacun est le produit de sa propre histoire ; « la vieillesse est un héritage » dit Simone de Beauvoir. Respecter le sujet, c'est considérer l'ensemble des éléments constitutifs de sa personnalité tels qu'ils ont été, tels qu'ils sont encore maintenant présents parfois difficiles à entrevoir. Affirmer la permanence du sujet, c'est prendre en compte ces éléments repérés au travers de l'histoire de vie. Il convient donc de les recueillir et pour la famille d'en porter le témoignage alors qu'on a l'impression qu'ils disparaissent du souvenir.

Ainsi, quel que soit le stade évolutif de sa maladie, cette personne est un être humain unique qui mérite notre attention et notre respect, tout autant pour ce qu'il est aujourd'hui que pour les traces de ce qu'il fut. Le principe de dignité et le principe d'humanité se complètent à deux niveaux : à un premier niveau on insistera davantage sur l'aspect d'humanité, le sujet s'incarne dans son histoire propre en relation avec l'histoire de ses contemporains et de la société où il vit. Mais cette histoire qui lui donne son humanité n'est pas ce qui le rend digne. Cette qualité est indépendante des actes et des attitudes du parcours de vie car à un autre niveau, la dignité et l'humanité sont un absolu hors du temps propre à chacun.

C'est sur le socle de ce principe d'humanité et ce principe de dignité que peuvent s'évaluer les situations et s'engager les actions de soins et d'accompagnement de ces malades.

Principe de solidarité

Le second principe est le principe de solidarité. Selon ce principe, les personnes appartenant à la même communauté humaine sont liées par une responsabilité collective pour s'accorder une aide mutuelle et une obligation de porter assistance à celui qui est atteint par les aléas de la vie. Il s'agit donc d'un principe de civilisation. Il permet de créer le lien social où des actions volontaires et réfléchies ont pour but de corriger les inégalités de la nature.

Ce principe est à la base de notre système de santé. Il garantit le droit à chacun à la protection de sa santé et à une prise en charge quel que soit son âge ou son infirmité. Ce principe maintient aussi le lien entre les générations, entre les actifs qui peuvent produire et les inactifs qui ne peuvent plus participer au système de production en raison de leur âge ou de leur maladie. Mais notre société moderne est ambivalente. Elle affirme ses principes de civilisation davantage sur ses performances technologiques que sur le lien qu'elle crée entre ses membres. Évidemment, ces malades peuvent mettre en cause notre société très tournée vers la performance. Il s'agit de personnes qui n'ont plus aucune « utilité sociale », ce qui en terme de rentabilité économique pourrait paraître absurde. La maladie démentielle à un stade avancé constitue donc un véritable enjeu éthique pour notre société en exigeant de maintenir ce lien de solidarité. En effet, au-delà des conditions concrètes de prise en charge et la qualité des soins, la reconnaissance de ces êtres affaiblis par la maladie est précieuse pour maintenir notre humanité dans son entièreté et pour nous protéger des dérives où conduiraient les idoles modernes, culte de la performance, de la compétitivité, culte du corps, culte de la rationalité et culte du libéralisme économique...

Principe d'équité et de justice

Le troisième principe est le principe d'équité et de justice. L'équité et la justice nécessitent pour chaque homme la reconnaissance et le respect de ses droits. Dans le cas particulier de la maladie, cela requiert un accès au soin, au traitement requis, quelle que soit sa situation physique, psychique ou économique et sans discrimination sur l'âge ou le handicap. Cela conduit donc à la vigilance par rapport à l'âgisme. En effet, certaines méthodes diagnostiques, certains soins, certains services sont peu accessibles simplement en raison de l'âge. Ils deviennent inaccessibles si à l'âge s'ajoute une maladie d'Alzheimer. Il faut certainement éviter d'imposer à ces malades des circuits diagnostiques complexes ou des soins lourds s'ils n'en tirent pas ou peu de bénéfice. Il faut certes éviter l'acharnement thérapeutique au grand âge, mais les situations d'abandon et d'exclusion thérapeutique sont beaucoup plus fréquentes que les situations d'acharnement. L'important est de bien poser le problème, de prendre les décisions réfléchies et concertées.

Lorsque ces malades arrivent en fin de vie, il faut apprendre à reconnaître et traiter la douleur chez ces personnes âgées peu communicantes. Pourtant, actuellement encore, lorsqu'on compare les taux de prescriptions antalgiques pour telle ou telle pathologie grave, on constate à un niveau de pathologie identique que les malades ayant en même temps une maladie d'Alzheimer reçoivent moins d'antalgiques. Ce n'est pas que la maladie d'Alzheimer endurcirait face à la souffrance, cela signifie que nous ne savons pas reconnaître la douleur, que nous n'y sommes pas attentifs. Il y a donc tout un travail de formation à faire auprès des médecins mais également auprès des soignants. Des progrès ont été faits, en particulier en mettant à disposition

des échelles d'évaluation non verbales de la douleur qui permettent à la fois de mieux apprécier cette douleur mais également de mieux communiquer en équipe pour la prise en charge de ces malades.

Enfin, appliquer le principe d'équité et de justice ne consiste certainement pas à hospitaliser systématiquement ces patients. Mourir à l'hôpital crée souvent des conditions d'une mort difficile pour ces personnes qui arrivent dans des services où les soignants ne sont pas formés à la prise en charge particulière de la maladie d'Alzheimer.

Il y a un apprentissage gériatrique pour apprécier les situations où « ne rien faire » constitue une perte de chance et les situations où au contraire « vouloir faire » se rapproche de l'acharnement thérapeutique. Ce savoir-faire gériatrique doit pouvoir remonter en amont vers les maisons de retraite, vers le domicile pour ne prendre la décision d'un transfert hospitalier qu'à juste titre. Les équipes mobiles gériatriques allant dans les Ehpad⁷⁷, ou au domicile, pourraient aider à ce type d'apprentissage pour des décisions mieux appropriées, d'autant plus qu'actuellement, les Ehpad et les USLD⁷⁸ où le personnel est un peu plus nombreux essayent de plus en plus souvent de garder jusqu'à la fin ces patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Principe d'autonomie

Enfin, le quatrième principe est le principe d'autonomie. « *Autonomos* » pour les cités grecques signifiait qu'elles se gouvernaient elles-mêmes, selon les lois qu'elles s'étaient données. Le principe d'autonomie exige que chaque individu puisse gouverner sa vie librement, prendre lui-même les décisions qui concernent aussi bien les grandes orientations de son existence que les actions quotidiennes. Appliquée au domaine de la santé, elle assure la reconnaissance et le respect de la liberté du sujet en particulier, face aux choix thérapeutiques qui peuvent lui être proposés.

Qu'en est-il quand le sujet est réputé incapable de décider ou de choisir, surtout si cela est juridiquement confirmé par une mesure de tutelle ? Quel moyen prend-on alors pour connaître quels peuvent être ses souhaits ou sa volonté ? Comment respecter cette liberté alors que les décisions que nous prenons pour lui, sont importantes car il s'agit souvent de ses conditions d'existence, de son lieu de vie ou de sa fin de vie ?

Deux dispositions législatives récentes permettent de mieux respecter cette volonté du malade en fin de vie pourvu qu'elle ait pu être anticipée et envisagée lorsqu'il avait encore les moyens de s'exprimer. Il s'agit de la loi Kouchner du 4 mars 2002 et de la loi Léonetti du 22 avril 2005. La première permet de désigner une personne de confiance qui pourra s'exprimer au nom du malade

77. Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

78. Unité de soins de longue durée

et participer aux décisions le concernant. La deuxième admet la possibilité de rédiger des directives anticipées quant aux types de soins que l'on accepterait, que l'on refuserait si on est devenu incapable de s'exprimer le jour où leur nécessité apparaîtrait.

Dans la loi du 4 mars 2002, article 11 : « Information des usagers du système de santé - expression de leur volonté » L'article 1111-6 dit : « Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant et qui sera consulté au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin ». Cette désignation doit être faite par écrit, elle est révocable à tout moment. La loi du 22 avril 2005 relative au droit des malades et à la fin de vie, stipule dans l'article 7 : « Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées indiquent les souhaits de la personne relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de la limitation ou l'arrêt du traitement. Elles sont révocables à tout moment ».

Il s'agit là de progrès importants dans le respect de l'autonomie de l'individu malade. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer est fait de plus en plus fréquemment à un stade relativement précoce où les capacités cognitives sont suffisamment préservées pour que le malade puisse faire connaître ses volontés pour le futur. Cela suppose une annonce du diagnostic claire, avec un soutien permanent et un suivi régulier pour pouvoir envisager avec le malade l'évolution de sa maladie avec anticipation et l'inciter à désigner sa personne de confiance, voire rédiger les directives anticipées. Ces deux dispositions ne sont pas contradictoires et plutôt complémentaires avec une préférence pour la personne de confiance qui pourra bénéficier des éclairages nécessaires de la part des médecins pour comprendre le problème dans son contexte et participer au dialogue pour toute décision thérapeutique difficile.

En conclusion, tout effort, tout travail fait pour rejoindre le malade dans son monde, être à son écoute, tenter de communiquer, de comprendre ce qu'il ressent et ce qu'il veut, est une attitude qui va dans le sens du respect et de l'autonomie de la personne.

Devant ces situations de fin de vie chez des malades très fragiles, la démarche éthique demande un engagement et une volonté. Elle reste une aventure. Cette démarche éthique nous invite à entrer dans une démarche de résistance, comme le dit Emmanuel Hirsch, face au rejet économique et social dont sont victimes ces malades très dépendants, et dans une démarche de résistance vis-à-vis de la rigidité et parfois de la maltraitance des institutions.

La démarche éthique est aussi une démarche d'humilité, de reconnaissance et d'acceptation d'une certaine impuissance et de notre propre vulnérabilité face à ces malades très dépendants et parfois déroutants.

La démarche éthique est une démarche d'humanité. Au-delà du handicap psychique et de la dégradation physique qu'il génère, il reste toujours un être humain à part entière, un homme ou une femme qui assume sa part de notre destinée collective dans le malheur d'une maladie très invalidante. Cet homme et cette femme, malgré ou plutôt au-delà de la maladie, ne cessent jamais d'être nos frères en humanité.

La démarche éthique est enfin une démarche d'ouverture vers l'amour au-delà de nos compétences professionnelles. En maintenant envers et contre tout son statut d'être humain unique, nous affirmons la complétude de l'être humain dans toutes ses dimensions y compris les plus fragiles. Ce sujet si fragile et déroutant nous invite à une vraie rencontre humaine ; cette rencontre, en nous dépouillant de nos oripeaux professionnels, nous met en présence d'un être humain dans son altérité si différent et si proche, et cette rencontre ou cette reconnaissance fait grandir notre humanité commune.

François Blanchard

*Service de médecine interne et gériatrie clinique
CHRU Reims*

Aspects juridiques

Comme l'indiquent Sassier et coll. (2001), « La fabrication de la démocratie se lit aisément à la façon dont les personnes les plus fragiles sont prises en charge et protégées dans toute société ».

Si notre société reconnaît aux personnes handicapées mentales la qualité de citoyen à part entière, en réalité, la démence est malheureusement encore aujourd'hui source d'incompréhension, de marginalisation et d'exclusion.

Ces personnes, dont l'autonomie est réduite, voire inexistante, doivent bénéficier d'un cadre protecteur dans leur propre intérêt et dans l'intérêt de la collectivité tout entière.

Il conviendra donc d'examiner cette protection du patient atteint de démence, comme tous citoyens et les droits fondamentaux qu'il détient, en sa qualité d'usager du système de santé.

Protection juridique du patient atteint de démence

On rappellera en effet qu'il existe trois régimes légaux de protection des « majeurs incapables » dont on brossera rapidement les principales caractéristiques : la sauvegarde de justice, la curatelle et la tutelle.

Sauvegarde de justice

Il s'agit d'une mesure provisoire des personnes dont les facultés mentales sont altérées par une maladie, une infirmité ou un affaiblissement dû à l'âge. Cette mesure est également une mesure d'urgence destinée à protéger la personne, dans l'attente de l'instruction du dossier de tutelle qui peut durer de nombreux mois.

La personne placée sous sauvegarde de justice conserve sa capacité juridique et le plein exercice de ses droits. Toutefois, les actes et engagements qu'elle prend peuvent être rescindés ou réduits (ramenés à de plus justes proportions).

Curatelle

Il s'agit d'une mesure d'assistance à la personne. Le majeur est assisté par un curateur. Cette mesure peut être prononcée dans le cas où « sans être hors d'état d'agir lui-même », le majeur « a besoin d'être conseillé ou contrôlé

dans les actes de la vie civile ». Le Code Civil vise l'altération des facultés mentales, la prodigalité (exemple : dépenses somptuaires), l'intempérance (exemple l'alcoolisme, les déviances sexuelles), l'oisiveté, par lesquels le majeur s'expose à tomber dans le besoin ou compromet l'exécution de ses obligations familiales. Il existe plusieurs types de curatelle :

- la curatelle simple : le majeur protégé peut agir seul pour les actes de la vie courante mais il doit être assisté par son curateur pour les actes de disposition (vente, emprunt...);
- la curatelle aménagée : le juge définit un certain nombre d'actes autorisés et d'actes interdits sans le concours du curateur ;
- la curatelle renforcée : le curateur va gérer à la place de la personne empêchée et devra rendre compte de sa gestion auprès du juge des tutelles.

Tutelle

La tutelle est la mesure de protection la plus rigoureuse. Il s'agit d'une mesure de représentation. Elle peut être prononcée lorsque le majeur a « besoin d'être représenté d'une manière continue dans les actes de la vie civile ». Elle peut prendre plusieurs formes :

- la tutelle complète : le tuteur prend les décisions tantôt seul (pour les actes de gestion courante), tantôt avec l'autorisation du Conseil de famille (pour les actes de disposition) ;
- l'administration légale sous contrôle judiciaire : l'administrateur a des pouvoirs semblables à celui du tuteur mais au lieu de se faire autoriser par le conseil de famille pour les actes de disposition, il se fait autoriser par le juge des tutelles ;
- la gérance de tutelle : lorsqu'il y a un patrimoine peu important, un gérant de tutelle est nommé (il n'y a pas de tuteur). Il perçoit les revenus du majeur protégé et les applique à l'entretien de celui-ci et à l'acquittement des obligations alimentaires auxquels il est tenu le cas échéant. Pour les autres actes, sauf autorisation exceptionnelle du juge des tutelles, le gérant de tutelle en réfère au juge des tutelles.

Le majeur sous tutelle n'a plus aucune capacité juridique : tous les actes passés par le majeur sous tutelle sont nuls de plein droit (testaments, vente, location...), sauf décision contraire du juge qui peut laisser pour certains actes préalablement déterminés, un espace de liberté au majeur protégé.

Soulignons qu'une réforme des tutelles est actuellement en cours.

Respect des droits fondamentaux : mythe ou réalité pour les patients vulnérables ?

Il existe un certain nombre de droits fondamentaux prévus par les textes (Déclaration universelle des droits de l'homme de 1948, Constitution, Code

civil et Code de la santé publique, suite notamment à la loi du 4 mars 2002 sur le droit des patients et sur la qualité du système de santé).

La loi du 4 mars 2002 a justement eu le mérite de regrouper ces textes jusque-là éparpillés et de consacrer légalement des principes dégagés par la jurisprudence quelques années auparavant tout en les complétant.

Parmi ces droits, figurent :

- le droit au respect de la personne ;
- le droit au respect de la vie privée et au secret ;
- le droit à la qualité des soins ;
- le droit à l'information et à l'accès au dossier médical ;
- le droit au respect de la volonté du patient.

Mais, en pratique, comment sont respectés ces droits en cas de démence du patient ? Et surtout, sont-ils respectés ?

Droit au respect de la personne

L'article L.1110-2 du Code de la santé publique (CSP) pose le principe selon lequel « la personne malade a droit au respect de sa dignité ».

De ce droit fondamental, découlent d'autres droits tout aussi essentiels parmi lesquels on peut citer notamment l'interdiction de toutes discriminations dans l'accès aux soins (article L. 1110-3 du CSP).

Or, en pratique, on constate que même si des progrès certains ont été réalisés, une discrimination existe néanmoins à l'égard des personnes âgées dépendantes dans l'accès aux soins : diagnostic tardif faute de référents gériatriques disponibles – il faut attendre entre 3 et 6 mois pour obtenir une consultation mémoire à l'hôpital –, refus d'admission par certains Ehpad des « cas lourds » faute de moyens... Finalement, après un « parcours du combattant », le patient déjà très diminué est envoyé à plusieurs dizaines de kilomètres de son domicile (il est « déporté »), loin de son conjoint lui-même âgé qui ne peut souvent pas se déplacer.

Droit au respect de la vie privée et du secret

Le droit au respect de la vie privée est un principe fondamental rappelé par la loi du 4 mars 2002 en ces termes : « Toute personne prise en charge par un professionnel, un établissement, un réseau de santé ou tout autre organisme participant à la prévention et aux soins a droit au respect de sa vie privée et du secret des informations la concernant (...) » (article L.1110-4 du CSP).

Le respect de la vie privée a pour corollaire le secret professionnel.

L'article L 1110-4 du Code de la santé publique réaffirme ce droit fondamental et en précise le champ d'application : « Excepté dans les cas de

déroger, expressément prévus par la loi, ce secret couvre l'ensemble des informations concernant la personne venues à la connaissance du professionnel de santé, de tout membre du personnel de ces établissements ou organismes et de toute autre personne en relation, de par ses activités, avec ces établissements ou organismes. Il s'impose à tout professionnel de santé, ainsi qu'à tous les professionnels intervenant dans le système de santé ».

Concernant la famille, les proches du patient qui sont souvent les interlocuteurs directs de l'équipe médicale et soignante, des informations concernant le patient peuvent leur être communiquées en cas de diagnostic ou de pronostic grave ou fatal pour apporter un soutien direct au patient, sauf opposition de sa part (article L 1110-4 du CSP).

Une question peut se poser ici : le patient atteint de la maladie d'Alzheimer a-t-il réellement la capacité de s'y opposer, lorsque la maladie est à un stade déjà avancé ? Et s'il s'y oppose, quelle serait la valeur juridique de cette opposition ?

Droit à la qualité des soins

Le droit d'accès à des soins de qualité qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées est posé par l'article L. 1110-5 du Code de la santé publique.

Concernant les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, on a vu précédemment le retard souvent apporté au diagnostic de la maladie, faute de moyen et parfois... de compétence.

Dans la perspective de soins de qualité, sont notamment visées certaines dispositions de la loi du 22 avril 2005 sur les droits des patients et sur la fin de vie : « ... Ces actes ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris. Dans ce cas, le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa vie en dispensant (les soins palliatifs) ».

De même, est visé au titre des droits fondamentaux, le droit de toute personne de recevoir des soins visant à soulager sa douleur.

Droit à l'information

Le droit à l'information a pour objet l'expression d'un choix : consentir ou refuser les soins.

L'article L. 1111-2 du Code de la santé publique pose le principe de l'obligation d'information et définit son contenu : « Toute personne a le droit d'être

informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus ». Cette obligation porte également sur des informations qui pourraient intervenir postérieurement à l'acte.

Cette délivrance de l'information est essentielle en particulier pour le patient dont la maladie a été diagnostiquée à un stade précoce, car cette information va lui permettre de s'organiser, prévoir son avenir, celui de sa famille, de ses proches pendant qu'il est encore temps.

Par ailleurs, l'annonce de la maladie constitue une étape extrêmement importante, car elle conditionne la prise en charge future du patient.

En principe, si le patient destinataire de cette information est placé sous le régime de la tutelle, c'est dans ce cas le tuteur qui doit recevoir l'information (article L.1111-2 CSP). Néanmoins, les patients sous tutelle « ont le droit de recevoir eux-mêmes l'information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée (...) à leurs facultés de discernement... » (article L.1111-2 CSP). Le majeur sous tutelle se voit donc associé à la décision médicale.

En pratique, peuvent se poser les questions suivantes, notamment lorsque la maladie est diagnostiquée à un stade déjà avancé : le patient est-il apte à comprendre l'information qui lui est donnée ? Cette information n'entraîne-t-elle pas des risques pour le patient qui est particulièrement vulnérable ?

Il existe certaines exceptions à l'obligation d'information.

D'abord l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent dispenser les professionnels de santé de cette information. La difficulté ici est de déterminer ce qu'est une « impossibilité d'informer ». L'impossibilité d'informer peut-elle résulter des troubles cognitifs présentés par le patient ? La jurisprudence est à ce jour muette sur ce point.

Par ailleurs, le patient peut refuser d'être informé sur le diagnostic ou le pronostic. Dans ce cas, l'équipe médicale doit respecter sa volonté et le préciser dans le dossier médical. La difficulté sera de déterminer si le patient est apte à opposer un tel refus d'information.

Enfin, comme le prévoyait déjà l'article 35 alinéa 2 du Code de déontologie, il existe une clause de conscience. Le médecin peut dans l'intérêt du patient et pour des raisons légitimes qu'il apprécie en conscience, tenir un patient dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave (sauf en cas de contamination). Ainsi, si le médecin estime que la révélation du diagnostic de la maladie d'Alzheimer ou du pronostic peut avoir des conséquences néfastes graves pour le patient, il a le droit (voire même le devoir) de se taire.

Accès au dossier médical

Depuis la loi du 4 mars 2002, les patients peuvent avoir accès directement à leur dossier médical.

Il existe toutefois des aménagements à cet accès direct. C'est ainsi que si la communication des éléments sans accompagnement peut entraîner des risques pour le patient, le médecin peut recommander la présence d'une tierce personne. Si le patient refuse, le médecin est alors tenu de lui communiquer son dossier médical.

Si ces risques sont d'une particulière gravité, à titre exceptionnel, le médecin peut imposer la présence d'un médecin pour les informations recueillies dans le cadre d'une hospitalisation d'office ou d'une hospitalisation à la demande d'un tiers.

Ainsi, il apparaît surprenant que le patient puisse consulter son dossier médical, sans garde fou véritable, alors qu'il pourrait être tenu dans l'ignorance de son diagnostic par le médecin dans le cadre de la « clause de conscience »...

Droit au respect de la volonté du patient

Le droit au respect de la volonté du patient trouve sa traduction notamment :

- dans le droit d'exprimer un consentement ;
- dans le droit du libre choix de son médecin mais également dans d'autres domaines ;
- dans le droit de désigner une personne de confiance ;
- dans le droit de rédiger des directives anticipées.

Droit d'exprimer un consentement

Le consentement aux soins est le corollaire de l'information.

Ce consentement doit être recueilli auprès du patient. S'il s'agit d'un majeur sous tutelle, ce consentement doit alors émaner du tuteur mais « le consentement (...) du majeur sous tutelle doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision » (article L.1111-4 CSP). Le majeur sous tutelle est ainsi associé à la décision médicale le concernant.

Ce consentement doit être « libre et éclairé » et peut être retiré à tout moment (article L. 1111-4 du Code de la santé publique).

S'agissant d'un patient souffrant de troubles cognitifs graves, peut-on réellement parler de consentement « libre et éclairé » ? N'est-ce pas une « imposture » ?... pour reprendre le titre d'un excellent ouvrage intitulé « Le consentement : droit nouveau du patient ou imposture ? » (Caverni et Gori, 2005).

L'article L.1111-4 du Code de la santé publique précise que « lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investi-

gation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que la personne de confiance (...), ou la famille, ou à défaut, un de ses proches ait été consulté ».

Ce même article précise également que « le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre tout traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour convaincre d'accepter les soins indispensables... »

Droit du libre choix dans certains domaines

En principe, le patient doit avoir le libre choix de son médecin, de son lieu de vie, mais aussi de conduire...

Concernant le libre choix du médecin, il passe d'abord par le choix de la structure... Or, ce choix qui est important n'est pas libre, compte tenu du nombre insuffisant de lits.

Quant au choix du lieu de vie, on assiste à une certaine « déportation » de la personne âgée de son domicile, faute de solution alternative (un conjoint lui-même âgé qui ne peut plus s'en occuper, des enfants qui ne donnent plus signe de vie, des services de soins à domicile qui ne peuvent répondre à la demande croissante des familles...).

Le libre choix posé par les grands principes du droit se trouve ainsi souvent contrarié pour des raisons tirées du manque de moyens de la filière de soins.

Autre liberté contrariée, cette fois dans l'intérêt du patient : la conduite automobile.

La démence constitue une contre-indication à la conduite automobile (notamment, voir rapport Domont, 2003⁷⁹). Il est en pratique extrêmement difficile pour les équipes médicales de faire « entendre » et admettre à un patient (mais aussi souvent à sa famille) qu'il ne doit plus conduire en raison de son état de santé. Face à une telle situation, les équipes médicales doivent, avec tact – comme elles savent le faire –, convaincre le patient du danger qu'il court pour lui-même et qu'il fait courir aux autres. Il convient également de lui expliquer qu'en cas d'accident, il ne sera pas couvert par sa compagnie d'assurance (l'aspect financier peut parfois être dissuasif...). S'il persiste néanmoins, la famille est alors l'ultime recours. Elle seule peut saisir la Commission médicale départementale compétente ou encore le Préfet. L'équipe médicale, tenue au secret médical, ne peut en aucun cas « dénoncer » le patient aux instances compétentes...

Il existe encore d'autres privations de la liberté, lorsque le patient est sous un régime de tutelle (comme par exemple celui de voter, de se marier...)

79. <http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/domont/sommaire.pdf>

Droit de désigner une personne de confiance

Parce que le malade peut craindre, en raison de la nature et de l'évolution de la maladie, qu'il ne pourra plus à un moment donné exprimer sa volonté, le législateur lui offre la possibilité de désigner une personne de confiance qui pourra être consultée et s'exprimer sur les décisions concernant sa santé.

La personne de confiance est une innovation de la loi du 4 mars 2002.

Tout patient majeur, dès lors qu'il n'est pas sous tutelle, peut désigner une personne de confiance qui peut être un proche, un membre de la famille ou le médecin traitant. Cette désignation doit être faite par écrit et est révocable à tout moment par le patient (article L. 1111-6 du CSP).

En cas de tutelle, si le patient a désigné avant sa mise sous tutelle une personne de confiance, le juge des tutelles peut soit confirmer la mission de cette personne de confiance, soit révoquer sa désignation.

La loi du 4 mars 2002 a attribué à la personne de confiance, un double rôle :

- avec l'accord du patient, elle peut l'assister lors de ses démarches et être présente lors de la consultation ;
- si le patient est hors d'état d'exprimer sa volonté, elle doit être consultée.

Depuis la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des patients et à la fin de vie, la personne de confiance se voit reconnaître un rôle beaucoup plus important. Il en est en effet désormais prévu, qu'elle soit :

- « consultée » lorsque le patient est hors d'état d'exprimer sa volonté dans les cas suivants : en cas de la limitation ou d'arrêt de traitement susceptible de mettre la vie en danger du patient ; en cas de limitation ou d'arrêt d'un traitement inutile, disproportionné ou n'ayant d'autre objet que la seule prolongation artificielle de la vie du patient en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable ;
- « informée » lorsque le médecin ne peut soulager la souffrance du patient qu'en lui appliquant un traitement qui peut mettre en cause le pronostic vital.

Il faut noter que sauf urgence ou impossibilité, l'avis de la personne de confiance prévaut sur tout autre avis non médical qui serait donné (par exemple, par un membre de la famille ou un proche) dans la décision médicale, à l'exclusion toutefois des directives anticipées du patient qui priment (article L. 1111-12 du CSP).

En pratique, cette personne de confiance devrait être désignée avant un stade avancé de la maladie, car sinon quelle serait la valeur de cette désignation sur le plan juridique ?

Droit de rédiger des directives anticipées

Comme pour la désignation de la personne de confiance, le législateur permet aujourd'hui au patient de « prendre les devants » avant qu'il ne soit trop tard et d'exprimer sa volonté de manière anticipée, en lui accordant le droit de rédiger des directives anticipées.

En effet, depuis la loi du 22 avril 2005, toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté.

Dans ce document, le patient peut indiquer ses souhaits relatifs à la fin de sa vie concernant les conditions de la limitation ou de l'arrêt d'un traitement éventuel. Ces directives anticipées peuvent être modifiées ou révoquées à tout moment par le patient.

Les conditions de validité de ces directives anticipées ont été précisées par le décret du 6 février 2006. Elles portent sur la durée et sur la forme.

Ainsi, la durée de validité des directives anticipées est de trois ans à compter de leur établissement. Elles peuvent être renouvelées par le patient pour une nouvelle période de trois ans.

Dès lors que ces directives anticipées ont été établies dans le délai de trois ans, précédant soit l'état d'inconscience du patient, soit le jour où il s'est avéré hors d'état d'en effectuer le renouvellement, ces directives demeurent valides quel que soit le moment où elles sont ultérieurement prises en compte.

Comme pour la désignation de la personne de confiance, la rédaction des directives anticipées devrait normalement intervenir avant le stade avancé de la maladie, pour les mêmes raisons.

Compte tenu du délai de validité de ce document, l'équipe médicale devra ainsi veiller à demander tous les trois ans au patient s'il persiste dans ses volontés et dans ce cas, lui demander de renouveler ses directives ou d'établir de nouvelles directives anticipées.

Il apparaît ainsi que la désignation de la personne de confiance et la rédaction des directives anticipées constituent une avancée dans la reconnaissance effective des droits des patients vulnérables. Mais il y a encore beaucoup de progrès à réaliser pour que le respect des droits fondamentaux devienne une réalité pour ces patients captifs d'eux-mêmes.

Dispositions au regard de la recherche biomédicale

Les principaux textes applicables à ce domaine sont : la Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, la Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 et le Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

Différents points sont à retenir concernant les patients atteints de la maladie d'Alzheimer faisant l'objet d'une protection légale ou étant hors d'état de manifester leur volonté.

En vertu de l'article L.1121-8 du Code de la santé publique (issu de la loi du 9 août 2006), les majeurs protégés ou hors d'état d'exprimer leur consentement

ne peuvent être sollicités pour des recherches biomédicales que dans les cas suivants :

- lorsque des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie ;
- lorsque l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ou lorsque ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce dernier cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal.

Information

Conformément à l'article L. 122-2 du Code de la santé publique (issu de la loi du 9 août 2006), les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent une information adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur. Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. Il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

Consentement et autorisations

L'article L. 1122-2 du Code de la santé publique distingue le cas où le patient est sous sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle ou hors d'état de manifester sa volonté et ne fait l'objet d'aucune mesure de protection. Si le patient est sous sauvegarde de justice, il ne peut être sollicité aux fins de participer à une recherche biomédicale. Si le patient est sous curatelle, le consentement est donné par l'intéressé assisté par son curateur. Toutefois, si le majeur sous curatelle est sollicité en vue de sa participation à une recherche dont le comité de protection des personnes estime qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'inaptitude, c'est au juge qu'il appartient de prendre la décision d'autoriser ou non la recherche biomédicale.

Si le patient est sous tutelle, l'autorisation est donnée par son représentant légal et, si le comité de protection des personnes estime que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à

l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

Si le patient est hors d'état d'exprimer son consentement et ne fait l'objet d'aucune mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la personne de confiance, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. Toutefois, si le comité de protection des personnes estime que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

Danièle Ganem-Chabenet

Avocat au Barreau de Paris

BIBLIOGRAPHIE

CAVERNI JP, GORI R. Le consentement : droit nouveau du patient ou imposture ? Editions In Press, Paris, 2005 : 210p

SASSIER M, FOSSIER T, NOGUES H, BROVELLI G. L'avenir des tutelles. Editions Dunod, Paris, 2001 : 241p

102^e Congrès des Notaires de France, Strasbourg 21/24 mai 2006, Les personnes vulnérables, ACNF, 907p

Missions et perspectives de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA)

La Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) est un nouvel établissement public administratif, créé par la loi du 30 juin 2004, et dont la loi sur le handicap du 11 février 2005 précise et renforce les missions :

- financer l'accompagnement de la perte d'autonomie des personnes âgées et des personnes handicapées ;
- garantir l'égalité de traitement sur tout le territoire et pour l'ensemble des handicaps ;
- assurer une mission d'expertise, d'information et d'animation.

La CNSA est à la fois une caisse et une agence. Ses missions font l'objet d'une convention d'objectifs et de gestion conclue avec l'État.

Financer l'accompagnement de la perte d'autonomie des personnes âgées et handicapées

La CNSA rassemble l'essentiel des moyens de l'État et de l'assurance maladie consacrés à l'autonomie des personnes âgées et des personnes handicapées : la contribution solidarité autonomie (journée de solidarité) (2 milliards d'euros), le 0,1 % CSG (1 milliard), la contribution des caisses de retraite (64 millions), les crédits d'assurance maladie destinés aux personnes âgées (4,3 milliards) et aux personnes handicapées (6,6 milliards).

Elle délègue aux départements une partie de ces ressources qui financent ainsi l'Aide pour l'autonomie (APA) destinées aux personnes âgées, (1,4 milliard), la prestation de compensation du handicap (PCH) (500 millions), la création des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) (20 millions en 2006).

Le reste des crédits est destiné aux établissements et services médico-sociaux, accueillant ou accompagnant des personnes âgées (4,8 milliards) et handicapées (6,8 milliards).

Garantir l'égalité de traitement sur tout le territoire et pour l'ensemble des handicaps

La loi place sous la responsabilité des Conseils généraux l'action de proximité en faveur des personnes privées d'autonomie, et charge la CNSA de veiller au respect de l'égalité de traitement pour toutes les personnes concernées sur l'ensemble du territoire français.

De même, la CNSA doit assurer la répartition équitable entre les départements et régions, des enveloppes financières destinées au fonctionnement des établissements et services médico-sociaux.

Assurer une mission d'expertise, d'information et d'animation

La CNSA accompagne la création, au 1^{er} janvier 2006, des MDPH et exerce un rôle essentiel dans l'animation du réseau des Maisons départementales pour permettre l'échange d'expériences et d'informations entre les départements, diffuser les « bonnes pratiques » d'évaluation individuelle des besoins, favoriser la comparaison des services rendus aux personnes accueillies par les maisons départementales. Elle apporte son expertise pour construire les outils de programmation du financement des établissements et services.

Elle adresse chaque année au Parlement un rapport qui dresse un diagnostic d'ensemble de la perte d'autonomie et des moyens mis en œuvre. Elle formule toutes les recommandations nécessaires.

Convention d'objectifs et de gestion

Dans le cadre de sa convention d'objectifs et de gestion avec l'État, la CNSA a comme axe général de travail d'améliorer la performance du dispositif institutionnel de prise en charge du handicap et de la perte d'autonomie.

De manière plus spécifique, les axes de travail sont :

- d'élaborer des propositions et diffuser des bonnes pratiques concernant la lutte contre la perte d'autonomie des personnes âgées et handicapées ;
- de contribuer à l'information et au conseil sur les aides humaines et techniques, à leur évaluation, à la qualité des conditions de leur distribution ainsi qu'à leur complémentarité ou substituabilité ;
- de contribuer à l'élaboration d'outils et référentiels de valorisation des besoins individuels de compensation et à l'étude de la convergence des diverses prestations compensant la perte d'autonomie ;

- de promouvoir une réflexion prospective et des programmes de recherche, y compris au plan international, favorisant l'évolution et la modernisation des politiques dans le champ de la gérontologie et du handicap ;
- de s'inscrire dans une stratégie globale de renforcement de la recherche afin de favoriser l'évolution, la modernisation et l'organisation technique des politiques conduites dans le champ de la gérontologie et du handicap.

La CNSA s'engage ainsi à promouvoir le développement d'outils nécessaires à l'accompagnement des politiques menées, notamment à conduire des études et élaborer des propositions :

- sur les outils d'évaluation de la perte d'autonomie ;
- sur les référentiels de coûts et de bonne organisation des établissements et services ;
- sur la solvabilisation et le « reste à charge » des personnes âgées en perte d'autonomie et des personnes handicapées, selon que ces personnes sont à domicile ou en établissement, ainsi que les évolutions pertinentes en matière de tarification des établissements et services médico-sociaux.

Instances

Le conseil de la CNSA (48 membres) réunit les représentants de l'ensemble des acteurs concernés par la perte d'autonomie :

- les associations de personnes handicapées ;
- les associations de personnes âgées (et en particulier France Alzheimer) ;
- les conseils généraux ;
- les organisations syndicales nationales représentatives de salariés et d'employeurs ;
- tous les ministères concernés ;
- le Parlement ;
- ainsi que des personnalités qualifiées et représentants d'institutions intervenant dans les secteurs concernés.

Le conseil scientifique de la CNSA est pluridisciplinaire pour couvrir tous les champs de compétence nécessaires et il est ainsi composé de personnalités qualifiées et de représentants des ministères, des sociétés savantes (Société Française de gériatrie et de gérontologie, Fondation nationale de gérontologie, Sofmer) et des organismes de recherche. On y trouve donc aussi bien des médecins (chirurgiens, gériatres, pédopsychiatres, spécialistes en réadaptation fonctionnelle...), que des experts en démographie, épidémiologie, sociologie, anthropologie et en économie. Chaque année il fournit un avis sur les questions d'ordre scientifique ou technique de l'activité de la CNSA. À la demande du conseil ou du directeur de la CNSA, il fournit des conseils et avis sur des questions particulières d'ordre scientifique ou technique.

Autres moyens d'intervention

La CNSA dispose d'un budget (section IV) qui lui permet de promouvoir des actions innovantes et de renforcer la professionnalisation des métiers de service en faveur des personnes âgées. Ce budget lui permet de financer des dépenses de modernisation des services ou de professionnalisation des métiers qui apportent au domicile des personnes âgées dépendantes une assistance dans les actes quotidiens de la vie, ainsi que des dépenses de formation et de qualification des personnels soignants recrutés dans le cadre des mesures de médicalisation des établissements et services mentionnés au paragraphe 3 de l'article L.314-3-1. Récemment, des moyens additionnels ont été accordés pour financer le même type d'actions dans le champ des personnes en situation de handicap.

Elle dispose aussi d'une autre section budgétaire (section V) qui lui permet de financer d'autres dépenses en faveur des personnes handicapées et des personnes âgées dépendantes, et notamment des dépenses d'animation et de prévention et les frais d'étude dans les domaines d'action de la caisse.

Recherche et innovation

Les champs d'investigation peuvent se décliner selon 3 dimensions :

- celle des personnes et de leurs besoins, au niveau individuel et au niveau collectif ;
- celle de l'offre proposée avec les aides humaines, les aides techniques, les structures médico-sociales, le logement et l'accessibilité des lieux... ;
- celle des modes d'accompagnement et de coordination, intégrant les dimensions sanitaire, médico-sociale et sociale, examinés de manière pluridisciplinaire (sociologique, psychologique, organisationnelle, économique...).

Par ailleurs, la CNSA s'inscrit dans une dynamique d'amélioration continue des réponses apportées aux personnes et des dispositifs d'accompagnement. Celle-ci peut être décomposée en quatre volets :

- un premier volet pour réunir les connaissances nécessaires à l'analyse des écarts et des dysfonctionnements. Ces informations doivent être aussi un moyen d'objectiver les débats ;
- un second volet pour proposer de nouvelles solutions et pour les tester avec méthode ;
- un troisième volet pour mettre en œuvre de manière opérationnelle les solutions éprouvées ;
- enfin un volet pour évaluer, identifier les améliorations possibles et démultiplier.

636 Ceux-ci s'appuient à la fois sur l'utilisation optimisée des systèmes d'information, sur les études et les actions innovantes développées dans le cadre de

la section V décrite ci-dessus et sur les actions conduites sous l'égide du conseil scientifique de la CNSA.

Concernant la personne et ses besoins

Concernant la dimension de la personne et ses besoins, au niveau individuel, une commission du conseil scientifique travaille sur la question de l'évaluation des besoins des personnes. Les objectifs de cette commission sont :

- de finaliser l'état des lieux sur les systèmes d'évaluation existants et leurs caractéristiques spécifiques ;
- d'élaborer un plan de formation des acteurs de terrain ;
- de définir un cahier des charges générique pour les systèmes d'évaluation sur la qualité de la mesure, sur les conditions de l'expérimentation, sur les principes et les champs couverts par le système d'évaluation.

La question des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et des personnes en situation de handicap psychique est analysée plus particulièrement.

Des études sont aussi prévues dans le cadre de la section V pour mieux connaître la situation des personnes privées d'autonomie (attentes et besoins, écarts entre les évaluations et les aides, frais réels rapportés à la prise en charge collective...). Un référentiel pour le processus de choix des personnes âgées à l'entrée en institution est en cours d'élaboration en lien avec le Conseil national d'évaluation sociale et médico-sociale. Il est prévu aussi de conduire une enquête prospective et rétrospective dans la population générale (personnes âgées, entourage) sur les choix de vie domicile/institution.

Concernant les personnes et leurs besoins au niveau collectif, une autre commission du Conseil scientifique a travaillé à identifier les questions principales que se pose la CNSA pour le pilotage de son action et à voir comment y répondre par les enquêtes existantes, l'enquête Handicap santé qui est en train d'être montée par la Drees et l'Insee et le système d'information des MDPH en cours de construction. La question de la collecte d'information pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et pour leurs aidants a été étudiée en particulier.

Il est envisagé aussi de conduire, dans le cadre de la section V, des études épidémiologiques pour mieux connaître les populations en situation de dépendance, avec peut-être la mise en place de cohortes et étude sur la migration des personnes âgées après 65 ans.

Il est à noter que les programmes interdépartementaux d'accompagnement des handicaps et de la perte d'autonomie (PRIAC) qui consistent en une remontée des besoins de structures à partir des exercices de planification interdépartementaux et qui ont été élaborés pour la première fois en 2006, sont une source d'information précieuse pour préciser les besoins au niveau collectif.

Concernant l'offre proposée

Concernant l'offre proposée en aide humaine, outre la promotion d'actions innovantes et le renforcement de la professionnalisation dans le domaine des métiers de service prévus dans le cadre de la section IV, le conseil scientifique a mis dans ses priorités la question des aidants informels pour laquelle de grandes études pluridisciplinaires devraient être soutenues.

Suite à la conférence de la famille de juillet 2006, il est prévu de conduire des actions de sensibilisation, d'accompagnement et de formation des aidants informels. Ainsi des outils pourraient être créés pour les familles, comme un cahier regroupant tous les textes qui les concernent (congé familial, formation, professionnalisation/VAE). Des formations sous forme de rencontres sur des thèmes spécifiques pourraient être organisées. Il est prévu aussi l'élaboration de référentiels sur les bonnes conduites à tenir auprès des personnes âgées avec détérioration intellectuelle (maladie d'Alzheimer et troubles apparentés) avec des supports adaptés aux différents publics.

Pour une meilleure connaissance et évaluation des aides techniques et de leurs marchés, une « métabase », site Internet pour faciliter l'accès à l'information relative aux appareillages et aides techniques disponibles sur le marché, est en cours de création.

Une étude sur les nouvelles technologies pour la santé et pour l'autonomie est en cours avec l'Agence nationale de la recherche. Elle a pour objectifs d'élaborer un scénario français et de faire des propositions pour améliorer l'accompagnement du transfert des technologies et leur diffusion vis-à-vis en particulier des industriels et des MDPH.

La création de centres d'expertise technique spécialisés est à l'étude. On pourrait imaginer que l'un d'eux soit dévolu aux aides techniques et aménagements pour les malades atteints de la maladie d'Alzheimer (Exemple : aide à la stimulation cognitive et à la mémoire, au repérage...)

Concernant les structures médico-sociales et le logement, des études sont prévues sur la mesure de l'efficacité, portant notamment sur la tarification, avec une attention particulière à la prise en charge des frais de transport (en particulier pour les accueils de jour).

Une étude en partenariat avec la Direction générale des affaires sociales (DGAS) et la Direction de la Sécurité sociale est en cours sur l'amélioration de la qualité dans les maisons de retraite, dans le cadre du renouvellement des conventions tripartites parvenues à échéance en 2006.

Enfin un appel d'offres pour des accueils de jour et gardes itinérantes de nuit est en cours avec la DGAS (sur la base d'un guide de réflexion de la Fondation Médéric Alzheimer).

Par ailleurs, des études sont en cours conduisant à des référentiels sur l'adaptation des espaces de vie au grand âge (habitats individuels, hébergements

collectifs incluant les maisons de retraite ou Ehpad) pour déboucher sur des actions opérationnelles dans le cadre d'un programme architectural expérimental pour la réalisation de structures d'accueil pour personnes âgées d'un type nouveau. Sont aussi en cours de préparation des guides destinés aux gestionnaires d'Ehpad, par exemple sur « l'appréciation de la qualité d'usage des espaces » (partenariat : DGAS, Cridev) ; ou sur « la configuration des bâtiments et confort d'été » (partenariat : DGAS et Ademe).

D'autre part, un groupe de travail prospectif du conseil, baptisé « du projet de vie au lieu de vie » pour sortir de l'alternative domicile/établissement, analyse des solutions innovantes de logement et d'accompagnement (petites unités de vie, regroupements intergénérationnels...). Dans ce domaine, une recherche-action, en partenariat avec la Fondation de France et la DGAS, est en cours sur de nouvelles formes d'habitat collectif accompagné pour personnes âgées et devrait déboucher sur un cahier des charges pour la réalisation d'un programme architectural.

Accompagnement et coordination des actions

Dans le domaine des modes d'accompagnement et de coordination, le nombre de structures et d'acteurs impliqués étant très important (Hôpital, maison de retraite, accueil de jour, CLIC (Centres locaux d'information et de coordination gérontologique), médecins généralistes, services d'aides à domicile, équipes médico-sociales, réseau gérontologique...), toute solution permettant de mieux coordonner les différentes actions et d'accompagner la personne est la bienvenue. Dans ce cadre, une étude « gestionnaire de cas Prisma France » est en cours avec l'hôpital européen Georges Pompidou et la Direction générale de la santé dans le 20^e arrondissement de Paris, dans la Somme et en Alsace.

Il est vraisemblable que les besoins de coordination et d'accompagnement feront émerger de nouveaux métiers.

Dans l'avenir, on peut imaginer que pour les personnes âgées dépendantes, comme pour les personnes en situation de handicap, il y ait mise en place d'un processus plus intégré (accueil, évaluation, suivi). Certains départements ont déjà commencé à aller dans cette voie en articulant Clic et MDPH.

En conclusion, il faut rappeler la convergence (inscrite dans la loi pour 2010 pour les prestations) entre les personnes handicapées et les personnes âgées dépendantes. C'est dans cette perspective que la CNSA fonctionne de manière transversale entre les deux champs personnes âgées dépendantes et personnes handicapées. Par ailleurs, étant donné les enjeux et l'ampleur de la tâche, la CNSA travaille dans le cadre de nombreux partenariats aussi

bien avec les services de l'État, les conseils généraux, les associations, les organismes de recherche, les structures de protection sociale... Enfin, la complexité des questions abordées nécessite de dépasser certains cloisonnements et de travailler de plus en plus dans un contexte interdisciplinaire.

Marie-Aline Bloch

*Directeur scientifique de la Caisse nationale de solidarité
pour l'autonomie (CNSA)
Paris*

Annexes

ANNEXE 1

Expertise collective Inserm : éléments de méthode

L'Expertise collective Inserm⁸⁰ apporte un éclairage scientifique sur un sujet donné dans le domaine de la santé à partir de l'analyse critique et de la synthèse de la littérature scientifique internationale. Elle est réalisée à la demande d'institutions souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique. L'Expertise collective Inserm doit être considérée comme une étape initiale, nécessaire mais le plus souvent non suffisante, pour aboutir aux prises de décision. Les conclusions apportées par les travaux d'expertise collective contribuent, mais ne peuvent se substituer, au débat des professionnels concernés ou au débat de société si les questions traitées sont particulièrement complexes et sensibles.

L'Expertise collective Inserm peut être complétée, à la demande d'un commanditaire, par une expertise « opérationnelle » qui s'intéresse à l'application des connaissances et recommandations en tenant compte de facteurs contextuels (programmes existants, structures, acteurs, formations...). Ce type d'expertise sollicite la participation d'acteurs de terrain susceptibles de répondre aux aspects de faisabilité, de représentants d'administrations ou institutions chargées de promouvoir les applications dans le domaine concerné, d'experts ayant participé aux expertises, de représentants d'associations de patients. La mise en commun de cultures et d'expériences variées permet une approche complémentaire à l'expertise collective dans un objectif d'opérationnalité. De même, différents travaux (recommandations de bonnes pratiques, audition publique...) conduits sous l'égide de la Haute autorité de santé (HAS) peuvent faire suite à une expertise collective Inserm.

L'expertise collective est une mission de l'Inserm depuis 1994. Une soixantaine d'expertises collectives ont été réalisées dans de nombreux domaines de la santé. L'Institut est garant des conditions dans lesquelles l'expertise est réalisée (exhaustivité des sources documentaires, qualification et indépendance des experts, transparence du processus).

Le Centre d'expertise collective Inserm organise les différentes étapes de l'expertise depuis la phase d'instruction jusqu'aux aspects de communication du rapport avec le concours des services de l'Inserm. L'équipe du Centre

80. Label déposé par l'Inserm

d'expertise collective constituée d'ingénieurs, de chercheurs et d'un secrétariat assure la recherche documentaire, la logistique et l'animation des réunions d'expertise, et contribue à la rédaction scientifique et à l'élaboration des produits de l'expertise. Des échanges réguliers avec d'autres organismes publics (EPST) pratiquant le même type d'expertise collective ont permis de mettre en place des procédures similaires.

Instruction de la demande

La phase d'instruction permet de définir la demande avec le commanditaire, de vérifier qu'il existe bien une littérature scientifique accessible sur la question posée et d'établir un cahier des charges qui précise le cadrage de l'expertise (état des lieux du périmètre et des principales thématiques du sujet), sa durée et son budget à travers une convention signée entre le commanditaire et l'Inserm.

Au cours de cette phase d'instruction sont également organisées par l'Inserm des rencontres avec les associations de patients pour prendre connaissance des questions qu'elles souhaitent voir traitées et des sources de données dont elles disposent. Ces informations seront intégrées au programme scientifique de l'expertise. Pour certains sujets, un échange avec des partenaires industriels s'avère indispensable pour avoir accès à des données complémentaires inaccessibles dans les bases de données.

Mise en place d'un comité de suivi et d'une cellule d'accompagnement de l'expertise

Un comité de suivi constitué de représentants du commanditaire et de l'Inserm est mis en place. Il se réunit plusieurs fois au cours de l'expertise pour suivre la progression du travail des experts, évoquer les difficultés éventuelles rencontrées dans le traitement des questions, veiller au respect du cahier des charges et examiner d'éventuels nouveaux éléments du contexte réglementaire et politique utiles pour le travail en cours. Le comité est également réuni en fin d'expertise pour la présentation des conclusions de l'expertise avant l'établissement de la version finale du rapport.

Pour les expertises traitant de sujets sensibles, une cellule d'accompagnement est également mise en place qui réunit des représentants de la Direction générale de l'Inserm, du conseil scientifique, du comité d'éthique de l'Inserm, du département de la communication, des chercheurs en sciences humaines et sociales et des spécialistes d'histoire des sciences. Cette cellule a pour rôle de repérer au début de l'expertise les problématiques susceptibles d'avoir une forte résonance pour les professionnels concernés et pour la société civile et de suggérer l'audition de professionnels des domaines connexes, de représentants de la société civile et d'associations de patients. En bref, il s'agit de

prendre la mesure de la perception que les différents destinataires pourront avoir de l'expertise. Avant la publication de l'expertise, la cellule d'accompagnement porte une attention particulière à la façon dont la synthèse et les recommandations sont rédigées incluant si nécessaire l'expression de différents points de vue. En aval de l'expertise, la cellule a pour mission de renforcer et d'améliorer la diffusion des résultats de l'expertise en organisant par exemple des colloques ou séminaires avec les professionnels du domaine et les acteurs concernés ou encore des débats publics avec les représentants de la société civile. Ces échanges doivent permettre une meilleure compréhension et une appropriation de la connaissance issue de l'expertise.

Réalisation de la recherche bibliographique

Le cahier des charges, établi avec le commanditaire, est traduit en une liste exhaustive de questions scientifiques correspondant au périmètre de l'expertise avec l'aide de scientifiques référents du domaine appartenant aux instances de l'Inserm. Les questions scientifiques permettent d'identifier les disciplines concernées et de construire une arborescence de mots clés qui servira à une interrogation systématique des bases de données biomédicales internationales. Les articles et documents sélectionnés en fonction de leur pertinence pour répondre aux questions scientifiques constituent la base documentaire qui sera transmise aux experts. Il sera demandé à chacun des membres du groupe de compléter tout au long de l'expertise cette base documentaire.

Des rapports institutionnels (parlementaires, européens, internationaux...), des données statistiques brutes, des publications émanant d'associations et d'autres documents de littérature grise sont également repérés (sans prétention à l'exhaustivité) pour compléter les publications académiques et mis à la disposition des experts. Il leur revient de prendre en compte, ou non, ces sources selon l'intérêt et la qualité des informations qu'ils leur reconnaissent. Enfin, une revue des principaux articles de la presse française est fournie aux experts au cours de l'expertise leur permettant de suivre l'actualité sur le thème et sa traduction sociale.

Constitution du groupe d'experts

Le groupe d'experts est constitué en fonction des compétences scientifiques nécessaires à l'analyse de l'ensemble de la bibliographie recueillie et à la complémentarité des approches. L'Expertise collective Inserm étant définie comme une analyse critique des connaissances académiques disponibles, le choix des experts se fonde sur leurs compétences scientifiques, attestées par leurs publications dans des revues à comité de lecture et la reconnaissance par leurs pairs. La logique de recrutement des experts fondée sur leur compétence scientifique et non leur connaissance du terrain est à souligner, dans la

mesure où il s'agit d'une source récurrente de malentendus lors de la publication des expertises.

Les experts sont choisis dans l'ensemble de la communauté scientifique française et internationale. Ils doivent être indépendants du partenaire commanditaire de l'expertise et de groupes de pression reconnus. La composition du groupe d'experts est validée par la Direction générale de l'Inserm.

Plusieurs scientifiques extérieurs au groupe peuvent être sollicités pour apporter ponctuellement leur contribution sur un thème particulier au cours de l'expertise.

Le travail des experts dure de 12 à 18 mois selon le volume de littérature à analyser et la complexité du sujet.

Première réunion du groupe d'experts

Avant la première réunion, les experts reçoivent un document explicatif de leur mission, le programme scientifique (les questions à traiter), le plan de travail, la base bibliographique de l'expertise établie à ce jour ainsi que les articles qui leur sont plus spécifiquement attribués selon leur champ de compétence.

Au cours de la première réunion, le groupe d'experts discute la liste des questions à traiter, la complète ou la modifie. Il examine également la base bibliographique et propose des recherches supplémentaires pour l'enrichir.

Analyse critique de la littérature par les experts

Au cours des réunions, chaque expert est amené à présenter oralement son analyse critique de la littérature sur l'aspect qui lui a été attribué dans son champ de compétence en faisant la part des acquis, incertitudes et controverses du savoir actuel. Les questions, remarques, points de convergence ou de divergence suscités par cette analyse au sein du groupe sont pris en considération dans le chapitre que chacun des experts rédige. Le rapport d'analyse, regroupant ces différents chapitres, reflète ainsi l'état de l'art dans les différentes disciplines concernées par le sujet traité. Les références bibliographiques utilisées par l'expert sont citées au sein et en fin de chapitre.

Synthèse et recommandations

Une synthèse reprend les grandes lignes de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force. Certaines contributions d'intervenants extérieurs au groupe peuvent être résumées dans la synthèse.

Cette synthèse est plus spécifiquement destinée au commanditaire et aux décideurs dans une perspective d'utilisation des connaissances qui y sont

présentées. Son écriture doit donc tenir compte du fait qu'elle sera lue par des non scientifiques.

Dès la publication du rapport, cette synthèse est mise en ligne sur le site Web de l'Inserm. Elle fait l'objet d'une traduction en anglais qui est accessible sur le site du NCBI/NLM (*National Center for Biotechnology Information* de la *National Library of Medicine*) et Sinapse (*Scientific INformation for Policy Support in Europe*, site de la Commission Européenne).

À la demande du commanditaire, certaines expertises collectives s'accompagnent de « recommandations ». Deux types de « recommandations » sont formulés par le groupe d'experts. Des « principes d'actions » qui s'appuient sur un référentiel scientifique validé pour définir des actions futures en santé publique (essentiellement en dépistage, prévention et prise en charge) mais qui en aucun cas ne peuvent être considérés comme des recommandations « opérationnelles » dans la mesure où les éléments du contexte économique ou politique n'ont pas été pris en compte dans l'analyse scientifique. Des « axes de recherche » sont également proposés par le groupe d'experts pour combler les lacunes de connaissances scientifiques constatées au cours de l'analyse. Là encore, ces propositions ne peuvent être considérées comme des recherches « prioritaires » sans une mise en perspective qu'il revient aux instances concernées de réaliser.

Lecture critique du rapport et de la synthèse par des grands « lecteurs »

Pour certaines expertises traitant de sujets sensibles, une note de lecture critique est demandée à plusieurs grands « lecteurs » choisis pour leurs compétences scientifiques ou médicales, exerçant des fonctions d'animation ou d'évaluation dans des programmes de recherche français ou européens ou encore participant à des groupes de travail ministériels. De même, le rapport et la synthèse (et recommandations) peuvent être soumis à des personnalités ayant une bonne connaissance du « terrain » et susceptibles d'appréhender les enjeux socioéconomiques et politiques des connaissances (et propositions) qui sont présentées dans l'expertise.

Présentation des conclusions de l'expertise et mise en débat

Un séminaire ouvert à différents milieux concernés par le thème de l'expertise (associations de patients, associations professionnelles, syndicats, institutions...) permet une première mise en débat des conclusions de l'expertise. C'est à partir de cet échange que peut être établie la version finale du document de synthèse intégrant les différents points de vue qui se sont exprimés.

ANNEXE 2

Mini Mental Status Examination (MMSE)

- 1) Quel jour de la semaine sommes-nous ? /__/
- 2) Quelle est la date aujourd'hui ? /__/
- 3) En quel mois sommes-nous ? /__/
- 4) En quelle saison sommes-nous ? /__/
- 5) En quelle année sommes-nous ? /__/
- 6) Où sommes-nous ici ? (Quel hôpital, quelle maison de retraite, rue, lieu-dit ...) /__/
- 7) A quel étage sommes-nous ? /__/
- 8) Dans quelle ville sommes-nous ? /__/
- 9) Dans quel département sommes-nous ? /__/
- 10) Dans quel pays sommes-nous ? /__/

L'examineur doit prononcer les mots suivants au rythme de un par seconde.

En cas de difficultés, recommencer jusqu'à 5 fois.

Répétez les mots suivants : **cigare, fleur, porte**

- 11) 1^{er} mot cité /__/
- 12) 2^e mot cité /__/
- 13) 3^e mot cité /__/

Soustraire 7 de 100 ainsi de suite.

- 14) 93 /__/
- 15) 86 /__/
- 16) 79 /__/
- 17) 72 /__/
- 18) 65 /__/

Vous souvenez-vous des trois mots que vous avez répétés tout à l'heure ?

- 19) 1^{er} mot cité /__/
- 20) 2^e mot cité /__/
- 21) 3^e mot cité /__/
- 22) Qu'est-ce que c'est que cela (montrer un crayon) /__/
- 23) Qu'est-ce que c'est que cela (montrer la montre) /__/

24) Répétez : **pas de si ni de mais** /__/

Faire exécuter au sujet les trois ordres successifs

25) **Prenez cette feuille de papier**, /__/

26) **pliez-la par le milieu**, et /__/

27) **posez-la par terre**. /__/

28) Lisez ce qui est écrit et faites l'action : **fermez les yeux** /__/

29) Ecrivez une phrase de votre choix sur cette feuille /__/

30) Copiez ce dessin sur cette feuille /__/

Total /__/__/

ANNEXE 3

Modèles de prise en charge hiérarchisée en fonction des besoins des malades

Dans le cadre de leur politique générale de gestion des soins, différents pays, parmi lesquels les États-Unis, l'Allemagne et l'Angleterre, ont expérimenté une organisation hiérarchisée en s'appuyant sur différents modèles prônant une approche coordonnée et proportionnée aux besoins des patients. Ces modèles sont représentés sous forme d'une pyramide dont le socle constitue les actions de promotion de la santé et la pointe représente le mode de gestion des soins pour les patients présentant le degré de risque maximal.

L'administration de la santé britannique, le *National Health Service* (NHS), a appliqué ce type d'approche à la gestion des soins des patients atteints de maladie chronique (figure 1).

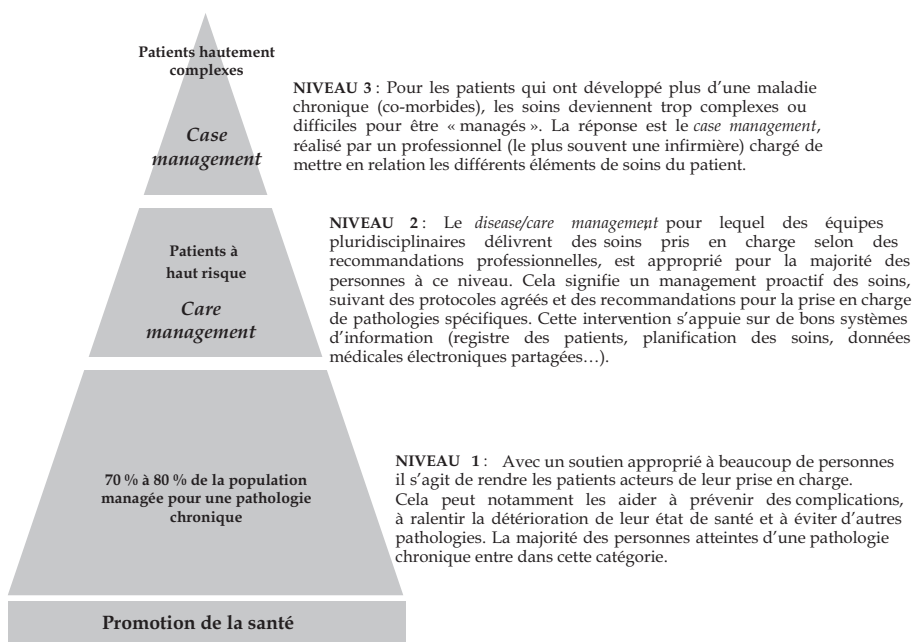


Figure 1 : Modèle d'intervention « population management » du *National Health Service* (NHS)

Source : http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Longtermconditions/DH_4130652

Ce modèle national de prise en charge faisant progressivement intervenir des gestionnaires de soins (*care/disease manager*) puis des gestionnaires de cas

(*case manager*) en fonction des besoins spécifiques des patients a été défini pour favoriser un transfert de prise en charge de l'hôpital vers les services de santé primaires et le médecin généraliste, en s'appuyant autant que possible sur l'intervention sociale et associative.

En France, ce type d'organisation a fait récemment l'objet d'une réflexion initiée par l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) pour l'amélioration de la prise en charge des malades chroniques et dont les conclusions sont présentées dans un rapport paru en septembre 2006⁸¹.

81. Rapport RM2006-136P présenté par Pierre-Louis Bras, Gilles Duhamel et Etienne Grass (IGAS, 2006).

ANNEXE 4

Profil de poste pour la coordination des soins

Profil de poste : Infirmier (ère) coordinateur (trice)
(Adapté du profil de poste de l'infirmière coordinatrice du réseau mémoire Nord – Pas-de-Calais)

Contexte

Sa mission est de structurer et d'améliorer la prise en charge médico-sociale des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées.

L'un des dispositifs pour atteindre ces objectifs (pose d'un diagnostic précoce, suivi des patients et assistance aux familles) est de collaborer étroitement avec tous les professionnels de santé sur un secteur géographique donné et d'y renforcer les centres de consultations mémoire qui s'appuient sur une équipe pluridisciplinaire, notamment en créant un poste de coordinateur (trice).

Ce poste relève d'une compétence infirmier puisqu'il est indispensable de se prévaloir d'une expérience dans le domaine des personnes âgées et des démences, d'établir des relations de confiance avec le personnel médical, le personnel soignant et avec les familles, et d'assister le médecin dans ce rôle tant dans les centres mémoire de proximité (CMP, hospitalier) qu'au niveau des consultations mémoire avancées (CMA, libéral).

Mission

Coordination

- Dresse un bilan en lien avec l'assistante sociale de l'hôpital ou autres intervenants du champ social
- Renseigne et conseille les familles sur l'organisation à domicile, sur le type de prestations existantes, les mesures de sauvegarde
- Gère avec le malade et la famille l'ensemble des aides
- Assure la continuité du suivi des patients, les demandes d'hébergements temporaires, longs séjours ou accueils de jour
- Être un élément de liaison entre les différentes structures et intervenants : centres mémoire, CLIC, instances de coordination gérontologiques, services d'aides à domicile... et avec le secteur libéral, connaître leurs services et modalités pour optimiser le fonctionnement du dispositif
- Mettre à jour l'ensemble des données et savoir les transmettre par les outils et moyens définis
- Organise et participe aux réunions d'information de son secteur

Soins

- Favorise un accès aux soins précoce et adapté afin de répondre au plus près aux besoins des patients ;
cela suppose une concertation étroite avec les différents professionnels
 - Accueille les patients et leurs familles
 - Participe à l'évaluation des patients par des entretiens structurés relatifs aux activités de leur vie quotidienne
 - Soutient les familles que il ou elle reçoit séparément
 - Gère l'organisation des consultations mémoire et des séjours (téléphone et informatique) et limite les délais de prise en charge
 - Gère les urgences médicales et sociales
-

Profil de poste : Infirmier (ère) coordinateur (trice)
(Adapté du profil de poste de l'infirmière coordinatrice du réseau mémoire Nord – Pas-de-Calais)

Compétences exigées

Connaissances professionnelles

- Être titulaire d'un diplôme d'infirmier (ère) d'état
- Il est indispensable d'avoir une expérience professionnelle diversifiée en milieu hospitalier, éventuellement complétée par un exercice libéral
- Compétences dans les domaines de la mémoire, de la maladie d'Alzheimer et des troubles du comportement essentielles
- Approche de la gériatrie
- Connaissances de l'environnement de la santé et du dispositif social exigé (liens avec CLIC, instances gérontologiques, structures d'hébergement...)

Aptitudes relationnelles

- Posséder le sens du travail en équipe et des contacts humains
 - Être disponible, dynamique et organisé
 - Être diplomate (collaboration avec le milieu hospitalier et libéral ; avec les familles)
 - Être capable d'initiatives adaptées
 - Capacité à apprécier le degré d'urgence des appels et d'orienter les personnes vers l'intervenant ou la structure appropriée ; inclut un partenariat étroit avec chaque centre de consultation pour connaître les spécificités et disponibilité de chacune
 - Avoir de réelles aptitudes pédagogiques et avoir envie de les développer
 - Savoir encadrer et participer à l'évaluation du personnel soignant
-

