

MALADIE D'ALZHEIMER

INTRODUCTION

Alois ALZHEIMER (1864-1915) était un médecin allemand nommé en 1888 à l'Asile municipal pour les maladies mentales et les épilepsies de Francfort-sur-le-Main. Il collabora, avec le directeur de l'établissement, lui-aussi psychiatre, et un neurologue, à l'étude du cortex cérébral normal et pathologique (pratique d'autopsie). Aujourd'hui, on lui attribuerait des fonctions de psychiatre, neurologue et neuropathologiste.

Le 25 novembre 1901 une patiente démente, Auguste DENER (1850-1906), est admise à l'hôpital de Francfort. Elle y restera jusqu'à son décès, suivie par ALZHEIMER qui décrira en 1906 des signes cliniques neurologiques associés à des lésions cérébrales corticales autopsiques particulières, les plaques amyloïdes et la dégénérescence neuro-fibrillaire, considérées encore aujourd'hui comme les lésions fondamentales de la pathologie dont souffrait cette patiente.

La démence dont souffrait Auguste DENER, appelée maladie d'ALZHEIMER, n'est pas le résultat de la mort des neurones au cours du vieillissement normal, mais une maladie neuro-dégénérative mal comprise, progressant lentement durant n moyenne une dizaine d'années, sans traitement curatif. D'une efficacité modérée, le traitement symptomatique n'est pas exempt d'effets secondaires et la prévention repose éventuellement sur des mesures à prendre bien avant l'âge moyen d'apparition des signes de la maladie, soit 65 ans.

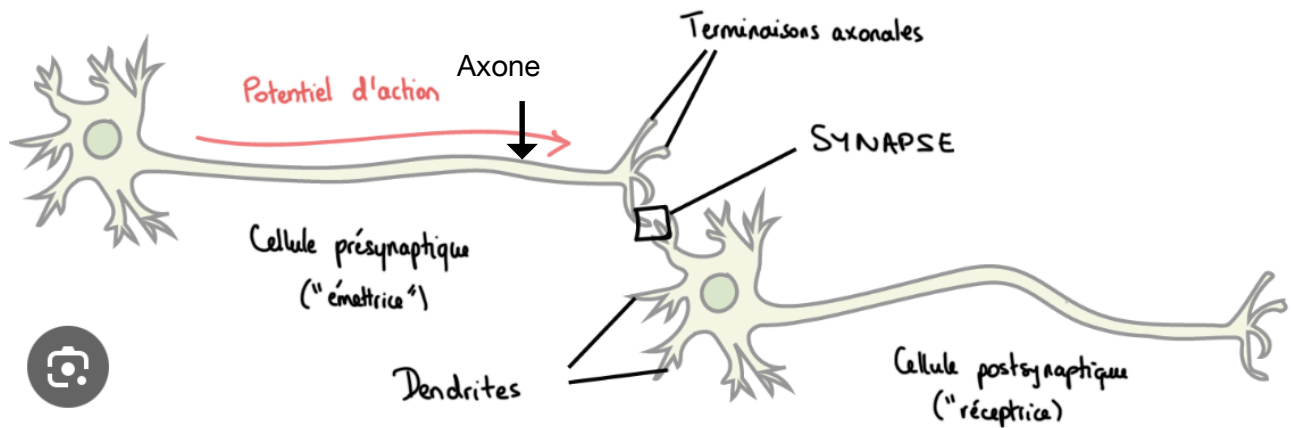
PHYSIOLOGIE

Au cours d'Ateliers précédents nous avons vu que des fonctions électriques et chimiques font circuler des informations entre les neurones par l'intermédiaire de connexions appelées synapses. Le mauvais fonctionnement de ces synapses jouent un rôle important dans la maladie d'ALZHEIMER. Plusieurs théories ont tenté, ou tentent, de l'expliquer : responsabilité d'un virus lent, baisse du taux d'un neuromédiateur (acétylcholine), rôle du microbiote puisqu'une corrélation a été établie entre une modification de la flore intestinale et la forme d'un gène codant pour une molécule impliquée dans la réparation des parois cellulaires, théorie de la « cascade amyloïde ».

Bien qu'imparfaite, cette dernière semble la plus solide, et pour la comprendre il faut commencer par rappeler ce qu'est une synapse.

Une synapse est une jonction servant à transmettre une information entre deux neurones. Elle est constituée par l'extrémité du neurone avant la synapse (neurone pré-synaptique), l'extrémité du neurone après la synapse (neurone post-synaptique), et entre les deux par la fente synaptique.

Sur le schéma 1 l'information passe, par la synapse, de la cellule (neurone) présynaptique émettrice, à la cellule (neurone) post-synaptique réceptrice. Pour simplifier il faut considérer que les anomalies de la maladie d'ALZHEIMER se déroulent au niveau de la



La synapse (leçon) | Influx nerveux | Khan Academy

[Consulter >](#)

Schéma 1

synapse, c'est-à-dire entre deux cellules, donc à l'extérieur des neurones, et dans les terminaisons axonales c'est-à-dire à l'intérieur du neurone pré-synaptique.

Le schéma 2, agrandissement d'une synapse, localise les protéines principales impliquées dans la théorie de la « cascade amyloïde » : APP et Bêta A. Les noms n'ont pas trop d'importance. Il convient de savoir que la première, l'APP, est une protéine de la membrane du neurone pré-synaptique assurant différentes fonctions tandis que la seconde, le Bêta A, dérive de la première par clivage enzymatique et constitue une protéine essentielle pour la plasticité neuronale grâce à sa solubilité dans la fente synaptique. On appelle plasticité neuronale l'ensemble des fonctions permettant aux neurones de s'adapter aux informations qu'ils reçoivent en élaborant des circuits neuronaux sous-tendant les fonctions neurologiques et plus particulièrement les fonctions cognitives dans le cas qui nous intéresse.

Le schéma 2 localise aussi la protéine tau qui assure la stabilisation des microtubules de l'axone, donc la stabilité de la structure du neurone et le neuromédiateur acétylcholine.

Les protéines à l'origine des lésions cérébrales de la maladie d'ALZHEIMER sont Bêta A et Tau.

Ceci étant exposé, pourquoi les synapses fonctionnent-elles mal dans la maladie d'ALZHEIMER ?

1 Axone neurone pré-synaptique

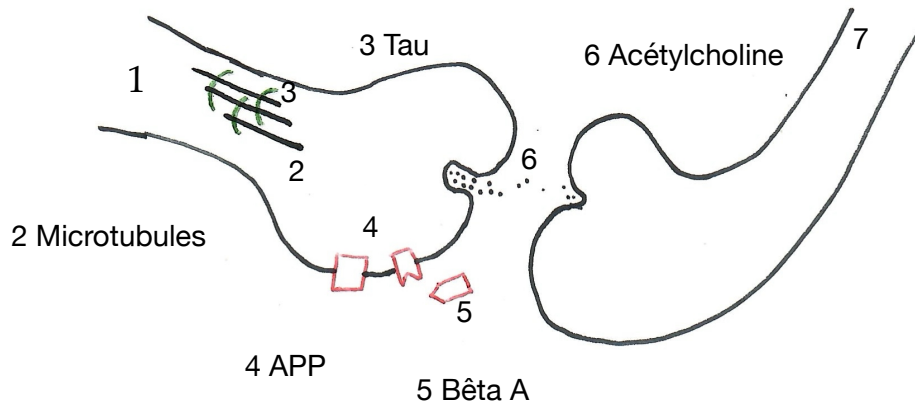


Schéma 2

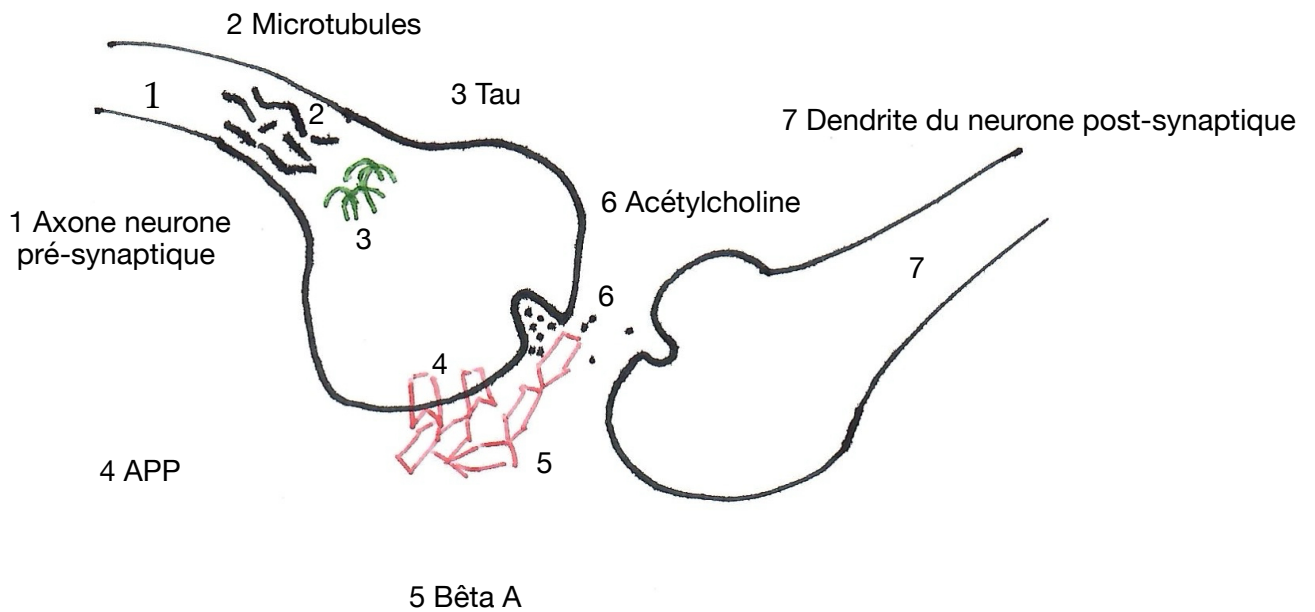


Schéma 3

PHYSIOPATHOLOGIE

Pourquoi les synapses fonctionnent-elles mal dans la maladie d'ALZHEIMER ?

L'étude des formes familiales de cette démence a permis de reconnaître une mutation du gène de l'APP porté par le chromosome 21 et responsable d'une absence de clivage de l'APP en Bêta A responsable d'un dépôt de Bêta A à l'extérieur du neurone, dans la fente synaptique, à l'origine d'une baisse de la transmission d'information par le neuromédiateur acétylcholine. Ces dépôts de Bêta A sont les plaques séniles décrites par ALZHEIMER et perturbent le fonctionnement normal des neurones.

D'autre part, les protéines Tau, n'assurent plus la cohésion des microtubules et s'agglutinent en amas dans les axones conduisant à la dégénérescence des neurones. Ces amas de protéines Tau sont les lésions de dégénérescence neurofibrillaire décrites par ALZHEIMER. Le schéma 3 illustre cette explication.

Au total dans la théorie de la « cascade amyloïde » le phénomène pathologique central de la maladie d'ALZHEIMER serait la transformation, par une mutation génétique, de l'APP qui ne se cliverait plus normalement et provoquerait des plaques séniles qui elles-mêmes favoriseraient les amas de protéines Tau et la dégénérescence des neurones.

Cependant le passage de la plaque amyloïde, ou plaque sénile, à la dégénérescence neurofibrillaire n'est pas bien comprise. De plus cette théorie séduisante n'explique pas tout. En effet, certaines personnes ont beaucoup de plaques séniles et pas de signe de maladie d'ALZHEIMER et une dégénérescence neurofibrillaire peut donner des signes de démence sans plaques séniles.

Les lésions de la maladie d'ALZHEIMER touchant les neurones cholinergiques (neurotransmetteur = acétylcholine) les régions cérébrales seront d'autant plus touchées que riches en ce type de neurones. Ainsi le processus de dégénérescence débutera par les hippocampes et les lobes temporaux, puis les aires associatives et l'ensemble du cortex. Cette évolution détermine les signes de la maladie.

SIGNES DE LA MALADIE

Les symptômes et signes de la maladie d'ALZHEIMER dépendent du développement de cette pathologie à laquelle on reconnaît quatre stades.

Au stade de démence légère, début des manifestations cliniques, les régions des hippocampes, localisations importantes de la mémoire épisodique et sa consolidation, sont essentiellement touchées. C'est le stade des oublis, des difficultés à se rappeler les informations acquises récemment, des débuts de la désorientations dans l'espace, des difficultés à trouver les mots pour s'exprimer et tenir une conversation logique. Cette période, où des troubles de l'humeur peuvent apparaître, s'étale sur deux à quatre années en moyenne ; le sujet est capable de prendre des décisions et conserve son autonomie.

Au stade de démence modérée, l'aggravation des lésions hippocampiques et l'atteinte des régions adjacentes (lobes temporaux) majorent les troubles précédents. Le sujet ne reconnaît plus ses proches, à la désorientation spatiale s'ajoute une désorientation dans le temps, des gestes (s'habiller par exemple) et les comportements de la vie courante sont perturbés. Cette période dure entre deux et six ans et marque le début de la perte d'autonomie.

Au stade de démence sévère, tous les signes précédents sont aggravés et de nouveaux apparaissent en fonction de l'extension cérébrale des lésions. Cette période d'une durée moyenne de deux à quatre ans est caractérisée par une perte d'autonomie rendant difficile le maintien à domicile.

Puis survient le stade terminal s'étalant en moyenne sur deux années, où la communication du sujet avec son environnement devient très pauvre, où s'installent aussi des troubles tels que mutisme, troubles alimentaires et de la déglutition.

Au total la maladie d'ALZHEIMER touche d'abord la mémoire, puis le langage, l'utilisation des objets et l'habillement (ce que l'on appelle les praxies), la reconnaissance des objets et des visages (ce que l'on appelle les gnosies), l'attention, la motivation, le jugement, etc... (ce que l'on appelle les fonctions exécutives). Tout cela concerne les fonctions cognitives que nous avons évoquées au cours de l'Atelier Santé sur la mémoire. Ses stades évolutifs, étalés sur une période moyenne de huit à seize ans, sont essentiellement définis au regard de la perte d'autonomie.

TRAITEMENT

Puisque la cause exacte de la maladie d'ALZHEIMER est ignorée, il n'existe pas de traitement curatif. Les médicaments mis à la disposition des thérapeutes sont symptomatiques et dépendent de connaissances acquises, notamment celles du neuro-méiateur acétylcholine.

L'acétylcholine intervient dans la transmission synaptique de l'information et nous avons vu que sa fonction est entravée par le développement des plaques amyloïdes (plaques séniles). Or, la quantité de ce neuro-méiateur dans la fente synaptique est aussi régulée par une enzyme (cholinestérase) qui tend à diminuer sa présence, réduisant de ce fait l'action de l'acétylcholine sur la transmission de l'information vers le neurone post-synaptique. D'où l'idée d'utiliser des médicaments entravant l'action de la cholinestérase, des inhibiteurs de la cholinestérase, pour augmenter le taux d'acétylcholine dans la fente synaptique et faciliter la transmission de l'information. L'espoir suscité par ces médicaments (Rivastigmine, Galantamine, Donezepil) a vite été déçu par les faits. Leur efficacité sur les signes cliniques s'est avérée faible par rapport au placebo, elle n'a pas été démontrée sur le délai d'aggravation de la maladie et sur le délai d'entrée en établissement spécialisé. D'autre part des effets secondaires graves pouvaient apparaître. En 2016 et 2019 la Haute Autorité pour la Santé a émis un avis défavorable à leur prise en charge par la Sécurité Sociale. Cependant, des faits d'observation montrent qu'au niveau individuel, dans certains cas, un traitement par anti-cholinestérasique s'avère efficace. Le semi-échec des inhibiteurs de la cholinestérase n'empêchent par certains laboratoires d'en proposer de nouveaux. En juillet 2023 l'autorité sanitaire des Etats-Unis a émis un avis favorable à l'utilisation du Lecanemab (laboratoire) dont l'emploi diminue la présence des plaques amyloïdes sans apporter de bénéfice clinique pertinent par rapport au placebo, tandis que ses effets indésirables liés tant à sa perfusion qu'à ses effets secondaires sont plus fréquents vis-à-vis du placebo, le tout pour un coût de 24000 euros par an. Un autre médicament du même type, le Donanemab en cours d'étude, semble plus prometteur.

Enfin, la majeure partie des spécialistes rappellent qu'actuellement les mesures les plus utiles pour l'ensemble des malades associent prise en charge quotidienne au domicile, aménagement ou changement d'habitat et soutien psychologique.

POURQUOI LA QUESTION DE LA DÉMENCE D'ALZHEIMER EST-ELLE IMPORTANTE ?

D'abord et avant tout parce qu'il s'agit d'une maladie fréquente dont nous ne connaissons pas la cause.

Associées à l'âge les démences sont d'autant plus fréquentes que la population vieillit. Selon Santé Publique France, en 2016 dans une population française vieillissante, 1,2 million de personnes souffraient de la maladie d'ALZHEIMER laquelle représente 70% du total des démences. A l'horizon 2040, le nombre de malades s'élèverait à un peu plus de 2 millions. Pour dix malades on compte 6 femmes et 4 hommes. Un peu plus de 3% des cas concernent des sujets de moins de 65 ans.

De par son évolution vers une perte d'autonomie totale, cette pathologie implique fortement l'entourage familial, notamment l'aidant principal, et la nécessité d'une prise en charge collective.

QUELLE ATTITUDE EN CAS DE MALADIE D'ALZHEIMER ?

En l'état, au niveau d'une population les médicaments ne produisent pas les effets escomptés bien qu'au niveau individuel ils puissent parfois présenter un intérêt avec un risque d'effets secondaires non négligeable. Dans l'attente de progrès thérapeutiques le levier sur lequel agir s'appelle prévention. Autrement dit reconnaître les facteurs de risque de la maladie d'ALZHEIMER et tenter de les corriger.

Nous avons vu que l'âge et le sexe constituent des facteurs de risque d'évolution vers cette démence, tout comme l'hérédité pourvoyeuse de formes familiales affectant les sujets les plus jeunes. Ces facteurs de risque ne sont pas modifiables.

Existe-t-il des facteurs de risque modifiables ?

Puisque cette pathologie produit la dégénérescence puis la mort des neurones, il est logique de penser que tout facteur interférant négativement avec le fonctionnement des neurones, donc favorisant le déclin cognitif, favorise l'aggravation des signes de la maladie.

Des études en cours s'intéressent à certains facteurs de risque potentiels : inflammation chronique, traumatismes crâniens, stress chronique et troubles de l'humeur. Aucune conclusion solide n'en a été tirée à ce jour.

Un faible niveau de « réserve cognitive », l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, l'alcool consommé de manière abusive sont des facteurs de risque souvent évoqués.

Pour d'autres facteurs le risque de déclin cognitif est établi. Plusieurs études ont montré que le déclin cognitif lié à l'**hypertension artérielle** est significativement réduit lorsque celle-ci est traitée.

Le **diabète** multiplie par 2 le risque de déclin cognitif donc indirectement celui de maladie d'ALZHEIMER.

Par rapport aux non-fumeurs, le **tabagisme** multiplie presque par 2 (x1,8) le risque de trouble cognitif.

A l'âge d'environ 50 ans l'**obésité** augmente le risque de déclin cognitif.

Quant à la **sédentarité**, elle accroît indirectement ce risque par l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité qu'elle entraîne.

Mais il y a plus. Nous venons de citer des facteurs de risque de déclin cognitif mais il existe au moins deux facteurs protecteurs : l'activité physique et le régime méditerranéen.

Combattre les facteurs de risque et promouvoir les facteurs protecteurs pourrait, selon les données actuelles, diminuer de 40%, non pas par une action directe sur les processus propres à la pathologie mais sur le risque de déclin cognitif, le risque d'évolution vers une maladie d'ALZHEIMER (source : maladie d'alzheimer : causes et facteurs de risque - alzheimer-recherche.org).

CONCLUSION

La maladie d'ALZHEIMER, n'est pas le résultat de la mort des neurones au cours du vieillissement normal, mais une **maladie neuro-dégénérative** mal comprise, progressant lentement durant une dizaine d'années, conduisant à un déclin cognitif de plus en plus marqué. Il n'existe pas de traitement curatif.

Actuellement, aucune théorie n'explique clairement les deux lésions caractéristiques de cette maladie, même celle de la « cascade amyloïde » qui semble la plus convaincante.

L'âge étant un facteur de risque, le vieillissement de la population conduit à estimer un **doublé du nombre de malades d'ici à 2040**.

L'**absence de traitement curatif**, le **manque d'efficacité des traitements symptomatiques** sur de grandes populations, conduisent à tenter d'**agir sur les facteurs de risque du déclin cognitif** sur lesquels il est possible d'agir (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, obésité, sédentarité) et à promouvoir deux **facteurs protecteurs** (l'activité physique et le régime méditerranéen riche en anti-oxydants).

Enfin, la « réserve cognitive », c'est-à-dire l'ensemble des connaissances que nous avons acquises et qui nous aident à interagir avec notre milieu, semblerait utile pour retarder l'évolution de la maladie d'ALZHEIMER non pas en agissant directement sur la maladie, mais en freinant le déclin cognitif.

Sources

Alzheimer en quelques chiffres - vaincrealzheimer.org

Maladie d'Alzheimer : causes et facteurs de risque - alzheimer-recherche.org

Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées - Rapport Haut Conseil de la Santé publique janvier 2018

Maladie d'Alzheimer - Fondation pour la recherche médicale - from.org

Maladie d'Alzheimer - Santé Publique France