

La maladie d'Alzheimer mise à jour en 2009

Fadi Massoud

Un défi colossal se pose à l'échelle mondiale. Dans les années à venir, plus du tiers des personnes de plus de 85 ans sera touché par la démence¹. Pour la maladie d'Alzheimer seulement, on prévoit plus de 100 000 nouveaux cas annuellement au Canada². Quelles sont les données les plus récentes sur les plans physiopathologique, diagnostique et thérapeutique pour cette maladie ? Où en sont les outils qui faciliteront la tâche du clinicien ?

L'ANNÉE 2006 MARQUE LE CENTENAIRE de la première description d'un cas de cette maladie par le D^r Aloïs Alzheimer, en Allemagne³. Une des particularités du cas décrit par le D^r Alzheimer est sa survenue précoce, d'où l'appellation de démence présénile. De nos jours, on ne fait plus cette distinction puisqu'on considère que les déficits cognitifs graves ne font pas partie du vieillissement normal. La démence représente un problème de santé considérable par sa fréquence, son coût ainsi que ses répercussions humaines. On compte actuellement plus de 24 millions de personnes atteintes dans le monde. L'incidence annuelle est de près de cinq millions, ce qui équivaut à un cas de démence diagnostiqué toutes les sept secondes !⁴ En raison du vieillissement de la population, on prévoit que le nombre de personnes touchées par la maladie doublera tous les vingt ans, de sorte que plus de 80 millions de personnes devraient en être atteintes en 2040¹. Près de 30 % des gens de plus de 85 ans souffrent d'une forme de démence, la plus répandue étant la maladie d'Alzheimer. Le Canada n'échappe pas à cette tendance, et l'on estime qu'en 2031, les coûts relatifs à la maladie d'Alzheimer se rapprocheront de quatre milliards de dollars annuellement^{1,2}.

Le D^r Fadi Massoud, interniste gériatre, exerce au service de gériatrie du CHUM et est affilié à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Il est également professeur adjoint de clinique à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Comment apparaît la démence ?

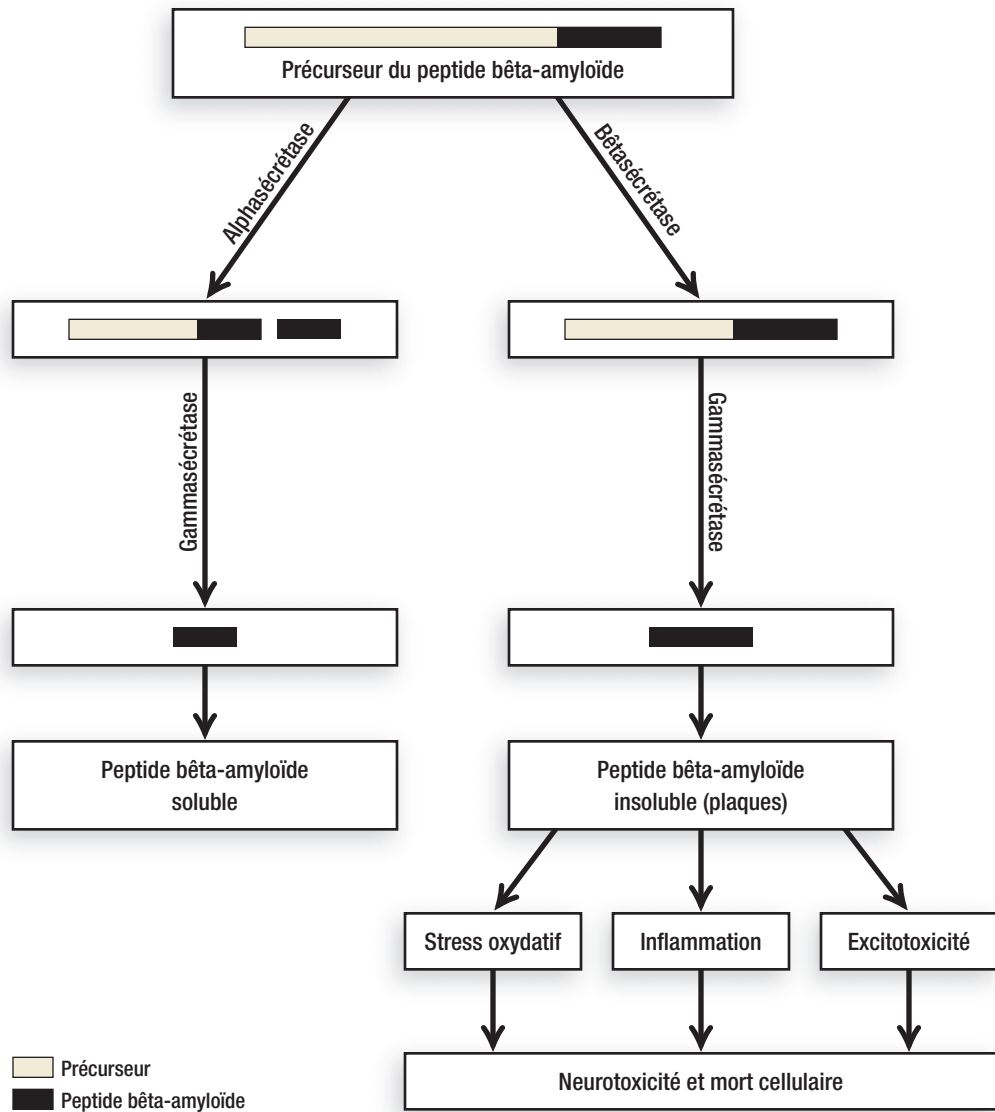
Sur le plan physiopathologique, la maladie d'Alzheimer est fort complexe, en raison des différents facteurs qui y contribuent. On parle d'un syndrome de convergence⁴. Actuellement, l'hypothèse amyloïde prédomine sur celle qui veut que les enchevêtrements neurofibrillaires soient le principal élément en cause. En effet, les données précliniques révèlent que la substance amyloïde est neurotoxique *in vitro* et dans le modèle animal de la maladie d'Alzheimer. Chez l'humain, le cerveau de toutes les personnes atteintes présente des dépôts anormaux du peptide bêta-amyloïde sous forme de plaques denses et insolubles. Les personnes normales en ont peu ou pas. Aussi, toutes les mutations décrites dans les rares formes génétiques de la maladie font augmenter les dépôts du peptide bêta-amyloïdes. La cascade d'événements qui mène éventuellement au tableau clinique de la maladie entraîne une déficience en acétylcholine, un neurotransmetteur. La majorité des interventions symptomatiques actuelles visent à optimiser la disponibilité de l'acétylcholine encore présente dans le cerveau des personnes atteintes.

Qu'est-ce que la cascade amyloïde ?

La cascade amyloïde représente actuellement l'hypothèse la plus en vogue pour expliquer la maladie d'Alzheimer. L'élucidation des détails de

Figure

Cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer



cette cascade servira à mettre au point des biomarqueurs diagnostiques ainsi que des approches thérapeutiques permettant de modifier l'évolution de la maladie. Le peptide bêta-amyloïde se retrouve dans le précurseur de la protéine bêta-amyloïde (APP). Cette dernière subit l'effet de deux complexes enzymatiques. Le premier, appelé alphasécrétase, mène à un type de peptide bêta-amyloïde soluble qui ne se déposera pas sous forme de pla-

ques. Par contre, sous l'effet de la bêta- et de la gammasécrétase, l'APP donnera naissance au type dense et insoluble du peptide bêta-amyloïde qui se déposera sous forme de plaques amyloïdes dans le cerveau des personnes atteintes (figure). C'est donc cette portion des événements enzymatiques qui pose problème dans la maladie d'Alzheimer. Une fois déposé, le peptide bêta-amyloïde subira plusieurs autres transformations, notamment la liai-

son à des glycosaminoglycanes (GAG), avant de former des plaques et d'entraîner l'inflammation, l'excitotoxicité, le stress oxydatif, la neurotoxicité et la mort cellulaire (*figure*).

Comment diagnostiquer la démence ?

Les biomarqueurs

Plusieurs efforts sont déployés en vue de la mise au point des biomarqueurs mesurables et fiables qui indiqueraient la présence de la maladie d'Alzheimer. Les pistes les plus intéressantes proviennent de trois protéines dosées dans le liquide céphalorachidien (*tableau I*)⁵. Ces différentes mesures ont une sensibilité variant de 80 % à 86 % ainsi qu'une spécificité allant de 90 % à 92 % pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer⁵. Cependant, il existe encore beaucoup de chevauchement entre les études et selon les agents biochimiques utilisés.

Quant au plasma, le seul marqueur digne de mention est le génotype ApoE4 qui a été associé de façon constante à la maladie. Cependant, sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas suffisantes pour permettre l'utilisation à des fins diagnostiques.

En neuro-imagerie, un radiotracer prometteur, le Pittsburgh Compound-B (PIB), a été mis au point récemment pour la tomographie par émission de positons (PET). Il se fixe aux dépôts amyloïdes *in vivo* chez les gens atteints.

Toutes ces mesures devront être raffinées davantage avant de pouvoir être utilisées couramment en clinique. Leur emploi par les médecins de première ligne n'est donc pas recommandé.

Quelles sont les stratégies thérapeutiques anti-amyloïdes ?

Plusieurs approches peuvent permettre la correction des dépôts anormaux de peptides bêta-amyloïdes : en diminuer la production, en réduire l'agrégation ou en augmenter la clairance.

Une des voies à l'étude pour diminuer la production de peptides bêta-amyloïdes consiste à bloquer sélectivement l'activité de la gammasécrétase. Le R-flurbiprofène (Tarenflurbil), un agent sélectif de réduction du peptide bêta-amyloïde 42 (selective A β 42-lowering agent, SALA), a donné

Tableau I

Biomarqueurs indicateurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalorachidien

Biomarqueur	Interprétation
Protéine tau phosphorylée	L'augmentation de la concentration de la protéine tau phosphorylée est un marqueur d'hyperphosphorylation anormale de la protéine tau normale et de la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires.
Protéine tau totale	L'augmentation de la concentration de la protéine tau totale est un marqueur de dégénérescence axonale et neuronale.
Peptide bêta-amyloïde 42	La diminution indique un dépôt intracortical accru.

des résultats prometteurs dans des études de phase 2 dans les cas légers de maladie d'Alzheimer (mini-examen de l'état mental ≥ 20). Malheureusement, les résultats des études de phase 3 présentés récemment en congrès ne semblent pas corroborer les données préliminaires. On trouve aussi, parmi les approches explorées pour réduire l'agrégation des peptides bêta-amyloïdes, des inhibiteurs de la polymérisation. Deux produits méritent une mention à cette fin : le tramiprosate et le scyllo-cyclohexanéhéxol. Le tramiprosate ressemble aux glycosaminoglycanes et bloque la polymérisation de la substance amyloïde. Les études précliniques et de phase 2 ont montré des résultats prometteurs, mais celles de phase 3 ont été plutôt décevantes de sorte que ce produit ne sera pas commercialisé sous une forme pharmaceutique. Il est possiblement question qu'il soit mis en marché sous forme de produit naturel, puisqu'on le retrouve aussi dans certaines algues marines. Le scyllo-cyclohexanéhéxol inhibe aussi la polymérisation du peptide bêta-amyloïde et a donné des résultats intéressants dans les études précliniques. Des essais de phase 1 sont en cours.

L'approche immunologique offre, par ailleurs, une voie intéressante pour permettre la clairance du peptide bêta-amyloïde. Le premier essai d'un vaccin

contre le peptide bêta-amyloïde 42 (vaccin AN-1792) s'est malheureusement soldé par un taux prohibitif de complications de type méningo-encéphalite. Cependant, les patients dont la réponse immunologique était bonne ont vu leurs dépôts d'amyloïde dans le cortex cérébral diminuer de façon considérable. Sur le plan clinique, cette réponse a été associée à une amélioration de l'évaluation neuropsychologique. D'autres voies d'immunisation active sont actuellement à l'étude. Des études pilotes d'immunisation passive par la perfusion d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) révèlent un effet positif sur certains scores cognitifs. Des études de plus grande envergure sur les IgIV commenceront sous peu.

Quelles sont les hypothèses et les approches neuro-endocriniennes ?

Le diabète

Des études épidémiologiques indiquent une association entre la résistance à l'insuline ou le diabète et les déficits cognitifs ou la démence. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer cette association. Le diabète est un facteur de risque vasculaire, et un lien entre la vulnérabilité vasculaire et les déficits cognitifs est clairement établi. De plus, un excès de glucose circulant pourrait compromettre l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et, de façon paradoxale, la disponibilité du glucose, source d'énergie principale du système nerveux central. Enfin, l'insuline est dégradée par l'enzyme de dégradation de l'insuline (EDI) tout comme le peptide bêta-amyloïde. Dans des conditions de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinémie, l'EDI disponible se chargera principalement de l'excédant d'insuline, ce qui pourrait entraîner une accumulation du peptide bêta-amyloïde⁶. Ces hypothèses ouvrent la voie à de nouvelles options thérapeutiques. Ainsi, des études pilotes sur les thiazolidinediones dans la maladie d'Alzheimer révèlent des résultats prometteurs sur le plan cognitif. Dans le même contexte, une étude pilote portant sur l'insuline intranasale montre une amélioration de la mémoire et de l'attention chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer⁷.

Les œstrogènes

Sur le plan épidémiologique, la prise d'œstrogènes est associée à une protection contre les déficits cognitifs. Par contre, selon l'étude d'intervention d'envergure WHIMS (*Women Health Initiative and Memory Study*)⁸, les œstrogènes n'auraient pas d'effets protecteurs contre la démence, mais en augmenteraient plutôt le risque ! L'hypothèse évoquée pour expliquer cette discordance est qu'il existe peut-être une période « critique » en péri-ménopause où les œstrogènes exercent un effet bénéfique. Au-delà de cette période, l'effet devient plutôt nuisible. Plusieurs études sont en cours pour évaluer le ciblage spécifique de cette période critique, l'utilisation de doses plus faibles, d'autres voies d'administration ainsi que de nouvelles molécules telles que les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (raloxifène, tamoxifène, etc.)⁹.

L'hypothèse vasculaire

La majorité des facteurs de risque vasculaires sont aussi des facteurs de risque de démence. Une étude finlandaise, l'étude CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia*), a évalué spécifiquement l'association entre des facteurs de risque vasculaires à l'âge adulte et l'apparition de la démence jusqu'à vingt ans plus tard. Une échelle a été créée, le *Dementia Risk Score*, utilisant des facteurs de risque facilement identifiables (âge, scolarité, pression artérielle, cholestérolémie, poids) et révélant une association claire entre le nombre et la gravité de ces facteurs et les chances d'être atteint de démence¹⁰.

Qu'est-ce que les inhibiteurs de la cholinestérase ?

Selon le dernier Consensus canadien sur le diagnostic et le traitement de la démence (CCDTD), les inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ) représentent le traitement standard de la démence de légère à modérée¹¹ (*tableau II*). Ces médicaments agissent en inhibant l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine, augmentant ainsi la disponibilité de cette dernière dans l'espace intersynaptique. Trois médicaments de cette classe sont offerts sur le marché canadien, soit le donépézil (Aricept), la galantamine

Tableau II
Traitements symptomatiques contre la maladie d'Alzheimer

Médicament	Dose de départ	Dose minimale efficace	Dose maximale	Indication (Santé Canada)
Donépézil (Aricept)	5 mg, 1 f.p.j.	5 mg, 1 f.p.j.	10 mg, 1 f.p.j.	Maladie d'Alzheimer de légère à grave
Galantamine (Réminyl ER)	8 mg, 1 f.p.j.	16 mg, 1 f.p.j.	24 mg, 1 f.p.j.	Maladie d'Alzheimer de légère à modérée
Rivastigmine (Exelon)	1,5 mg, 2 f.p.j.	3 mg, 2 f.p.j.	6 mg, 2 f.p.j.	Maladie d'Alzheimer de légère à modérée
Rivastigmine (Exelon Patch)	5 cm ² , 1 f.p.j.	10 cm ² , 1 f.p.j.	10 cm ² , 1 f.p.j.	Maladie d'Alzheimer de légère à modérée
Mémantine (Ebixa)	5 mg, 1 f.p.j.	5 mg, 2 f.p.j.	10 mg, 2 f.p.j.	Maladie d'Alzheimer de modérée à grave

(Reminyl) et la rivastigmine (Exelon). Plusieurs nouveautés ayant trait à cette classe de médicaments méritent discussion.

En octobre 2007, Santé Canada a approuvé un timbre transdermique de rivastigmine. Cette voie d'administration a l'avantage de permettre une libération continue et stable du produit, d'en prolonger l'effet et d'éviter les pics et les nadirs de concentration plasmatique du produit, ce qui permet de réduire les taux d'effets indésirables. L'étude IDEAL (*Investigation of transDermal Exelon in Alzheimer's Disease*) a comparé la rivastigmine transdermique à la rivastigmine par voie orale et à un placebo pour la maladie d'Alzheimer de légère à modérée. Les résultats montrent des avantages similaires pour les deux voies sur les plans cognitif et fonctionnel et sur celui de l'évaluation globale par un aidant naturel. Cependant, la voie transdermique a entraîné trois fois moins d'effets gastro-intestinaux. En fait, le taux de nausées et de vomissements associé est comparable à celui du groupe témoin. Aussi, le taux de satisfaction du patient et de l'aidant naturel était supérieur¹². Le timbre transdermique de rivastigmine est actuellement offert en deux formats, soit 5 cm² et 10 cm².

Selon le Consensus canadien sur le diagnostic et le traitement de la démence 2006, la galantamine est le traitement de premier choix de la démence mixte (maladie d'Alzheimer à contribution vasculaire). Une étude récente sur la démence vasculaire a révélé la supériorité de la galantamine par rapport au placebo sur le plan cognitif. Il n'y a pas eu d'avantages statistiquement significatifs sur les échelles fonctionnelles et de l'évaluation globale¹³.

Une étude sur le donépézil chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avancée montre que ce médicament a des avantages sur le plan des fonctions cognitives et de l'évaluation globale. Considérant cette étude et d'autres sur le donépézil dans cette phase de la maladie, Santé Canada a étendu son indication de ce produit des phases allant de légères à graves de la maladie d'Alzheimer¹⁴.

La mémantine

La mémantine (Ebixa) possède un mécanisme d'action différent des IChE. Il s'agit d'un antagoniste non compétitif ayant une faible affinité pour le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate. Dans la maladie d'Alzheimer, ce récepteur est stimulé de façon excessive et tonique

Guides de pratique et site Internet d'intérêt sur la maladie d'Alzheimer

- ⊗ Alberta Clinical Practice Guidelines Program Working Group. Guidelines for Cognitive Impairment: Is this Dementia? Symptoms to management. Dans : Greenberg DE, Muraca M, rédacteurs. *Canadian Clinical Practice Guidelines*. Toronto : Elsevier ; 2007. pp. 47-50.
- ⊗ The Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2007 ; 3 (4) : 262-452.
- ⊗ Site Internet de la Société Alzheimer du Canada : www.alzheimer.ca

plutôt que phasique, ce qui finit par entraîner une augmentation de l'influx intracellulaire de calcium, puis la mort cellulaire. Ce phénomène est connu sous le nom d'« excitotoxicité ». La mémantine vise à corriger cette situation en bloquant de façon transitoire ce récepteur. Son efficacité a été prouvée sur les plans cognitif, global, fonctionnel et comportemental pour la maladie d'Alzheimer de modérée à grave. Sans être sédatrice, la mémantine semble avoir un effet particulièrement intéressant chez les patients agités. Ces avantages s'additionnent à ceux qui sont observés avec les IChE¹⁵.

NOUS DISPOSONS ACTUELLEMENT, comme cliniciens, de plusieurs options thérapeutiques symptomatiques contre la maladie d'Alzheimer avec les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine. Ces médicaments constituent le traitement standard de la maladie d'Alzheimer selon le dernier consensus canadien. Comme voie d'avenir, la cascade amyloïde suscite beaucoup d'intérêt. Elle permet de repérer plusieurs cibles thérapeutiques potentielles pouvant modifier l'évolution de la maladie. Plusieurs études de phases 2 et 3 portant sur des produits permettant de modifier les dépôts du

peptide bêta-amyloïde sont en cours. Les traitements existants et ceux à venir dans les prochaines années devraient nous inciter à demeurer vigilants quant au diagnostic précoce de cette maladie. ☞

Bibliographie

1. Canadian Study of Health and Aging. Study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994 ; 150 : 899-913.
2. Canadian Study of Health and Aging. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000 ; 55 (1) : 66-73.
3. Grand J, Feldman HH. Historical concepts of Alzheimer's disease and dementia. Dans : Feldman HH, rédacteur. *Atlas of Alzheimer's Disease*. Informa Healthcare UK ; 2007 : pp. 1-26.
4. Ferri CP, Prince M, Brayne C et coll. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005 ; 366 : 2112-7.
5. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 605-13.
6. Mayeux R. Diabetes, insulin and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2006 ; 2 (Suppl. 1) : S2.
7. Reger MA, Watson GS, Green PS et coll. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 2008 ; 70 (6) : 440-8.
8. Shumaker SA, Legault C, Kuller L et coll. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2004 ; 291 (24) : 2947-58.
9. Yaffe K. Estrogens/Endogenous & Exogenous. *Alzheimer's & Dementia* 2006 ; 2 (Suppl. 1) : S3.
10. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T et coll. Risk score for the prediction of dementia in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 (9) : 735-41.
11. Hogan DB, Bailey P, Carswell A et coll. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2007 ; 3 : 355-84.
12. Winblad B, Grossberg G, Frölich L et coll. IDEAL. A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007 ; 4 (S1) : S14-22.
13. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S et coll. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* 2007 ; 69 (5) : 448-58.
14. Black SE, Doody R, Li H et coll. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007 ; 69 (5) : 459-69.
15. Gauthier S, Herrmann N, Ferreri F, Agbokou C. Use of memantine to treat Alzheimer's disease. *CMAJ* 2006 ; 175 (5) : 501-2.