

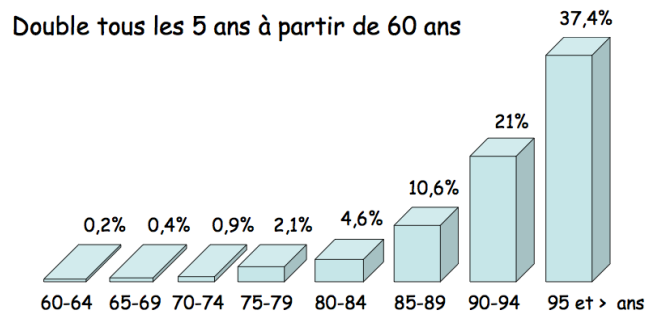
# 53 Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une démence neurodégénérative à prédominance corticale qui touche en premier lieu les fonctions cognitives et se répercute sur le comportement et l'adaptation sociale des patients.

## 1 Epidémiologie

850 000 personnes en France > 200 000 nouveaux cas annuels, 40 000 à 60 000 décès annuels  
Problème crucial de Santé Publique compte tenu du vieillissement de la population (plan Alzheimer France 2008-2012)

**Prévalence :**



## 2 Etiologie

### Formes précoces (familliales) (<10%)

Apparition avant 60 ans

Transmission autosomique dominante

Mutations possibles :

- gène APP (chr 21)
- gènes préséniline 1 (chr 14) et 2 (chr 1)

### Formes tardives sporadiques +++

- Apparition après 60, et plus encore 70 ans
- Susceptibilité génétique : apo Beta4 (chr 19)
- Facteur environnemental ?
- Stress oxydant ?

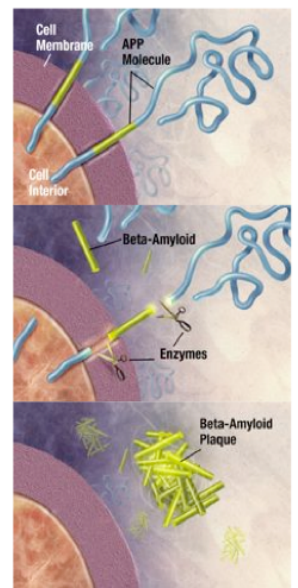
## 3 Physiopathologie

La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par des lésions histopathologiques bien précises qui sont :

- les plaques séniles
- les dégénérescences neurofibrillaires
- l'atrophie corticale.

### 3.1 Les plaques séniles

- Ce sont des dépôts extracellulaires de substance amyloïde de forme sphérique.
- Appelé Protéine Beta 4 Amyloïde



et dont la conformation en feuillets beta lui confère son caractère insoluble et probablement, sa toxicité.

- Ce peptide provient d'un clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire appelée *Amyloid Precursor Protein* (ou APP).

Le clivage anormal de l'*Amyloid Precursor Protein* ( APP ) pourrait être dû soit à une mutation du gène codant (*cette mutation n'est ni nécessaire, ni suffisante*), soit à la présence d'un inhibiteur de protéase KPI (*Kunitz-type protease inhibitor*) qui pourrait empêcher l'action de l'a-sécrétase (protéase assurant le clivage non pathologique de l'APP) laissant ainsi le champ libre aux b-sécrétase et g-sécrétase produisant la protéine Beta-4-Amyloïde.

**Ainsi, l'altération du transport de l'APP vers la synapse ou l'altération de son métabolisme aboutit :**

- à des pertes synaptiques et un dysfonctionnement précoce dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Enfin, la mutation du gène de l'APP diminue la production de l'APP soluble sécrétée qui protège le neurone contre le stress oxydatif.

**La protéine bêta-amyloïde s'accumule dans le milieu extracellulaire puis s'agrége avec différentes substances :**

- l'apolipoprotéine E
- l'a- antichymotrypsine,
- l'acétylcholinestérase,
- la laminine,
- la fibronectine,
- l'ubiquitine,
- des protéoglycannes,
- l'aluminium, le fer,
- la protéine tau ..

**L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes serait à la fois direct et indirect :**

- par induction d'une entrée massive de calcium dans la cellule (altération de la membrane cellulaire et stimulation excessive des récepteur NMDA des aminoacides excitateurs comme le glutamate)
- et par activation de la microglie qui provoque une augmentation des radicaux libres et des réactions inflammatoires.

Le résultat final de cette cascade est la mort neuronale (par nécrose et/ou apoptose).

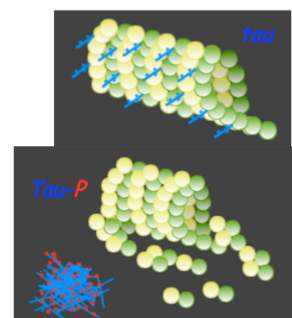
### **3.2 Les dégénérescences neurofibrillaires**

Contrairement aux plaques séniles, les DNF se situent à l'intérieur des neurones.

- Ce sont des assemblages de filaments anormaux constitués, entre autres, d'une forme hyperphosphorylée de la protéine tau.

La protéine tau normalement phosphorylée (2 ou 3 fois contre 5 à 9 fois dans Alzheimer ) joue un rôle dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal et partant, dans le transport axonal.

La substance bêta-4-amyloïde semble jouer un rôle indirect dans l'hyperphosphorylation de la protéine tau alors que les Apolipoprotéines E2 et E3 empêchent cette phosphorylation en formant un complexe avec la protéine tau.

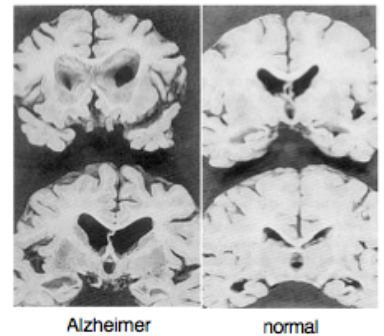


A l'inverse, l'Apo E4 n'a pas d'affinité pour la protéine tau et ne peut donc jouer ce rôle de protection.

### 3.3 L'atrophie corticale

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le cerveau peut perdre 8 à 10 % de son poids tous les dix ans alors que chez des sujets sains cette perte n'est que de 2 %.

L'atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique (noyau basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe).



Le déficit Cholinergique peut atteindre 90% mais d'autres neurotransmetteurs sont aussi touchés :

- Diminution de la substance P
- Diminution de la noradrénaline
- Diminution de la sérotonine
- Diminution du GABA
- Mais aussi de la corticolibérine et du neuropeptide Y

**Note :** pas d'atteinte de la dopamine.

## 4 Diagnostic

**Alzheimer = 3A : Aphasie ; Apraxie, Agnosie**

### 4.1 Critères de diagnostic : DMS IV et NINCDS-ADRA :

Les principaux outils de diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont les critères du DMS IV et du NINCDS ADRA.

Critères du DMS IV (*Diagnostic and Statistical Manual 4th edition, 1994*) :

#### A - Apparition de déficits cognitifs multiples

##### 1) Altération de la mémoire +++

Altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles (mémoire antérograde)  
Ou à se rappeler les informations apprises antérieurement (mémoire rétrograde)

##### 2) Une ou plusieurs des perturbations cognitives suivantes :

**Aphasie** : perturbation du langage (oral/écrit - usage et compréhension)

**Apraxie** : altération de la capacité à réaliser une activité motrice connue malgré des fonctions motrices intactes

**Agnosie** : impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes

**Perturbation des fonctions exécutives** : faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite

#### B - Déclin significatif du fonctionnement social ou professionnel par rapport au niveau de fonctionnement antérieur

### C - Début progressif et déclin cognitif continu

### D - Les déficits cognitifs ne sont pas dus :

- A d'autres affections du SNC (AVC, Parkinson, Huntington, tumeur...)
- A des affections générales (hypothyroïdies, déficit en B12,...)
- A des affections induites par une substance (alcool, médicaments, stupéfiants)

### E - Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un délirium (confusion mentale)

### F - Les déficits ne sont pas plus expliqués par une dépression ou une schizophrénie

## Critères diagnostiques du NINCDS et de l'ADRDA (1984) (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*) (*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*)

### Alzheimer probable

- Démence établie (examen clinique + MMS + tests psychométriques)
- Atteinte progressive d'au moins 2 fonctions cognitives
- Pas de troubles de la conscience
- Début entre 40 et 90 ans (le plus souvent après 65 ans)
- Pas d'affection cérébrale ou générale pouvant être responsable des troubles
- Perturbations des activités de la vie quotidienne et du comportement
- Antécédents familiaux
- LCR normal, EEG normal ou anomalies non spécifiques, atrophie cérébrale

### Alzheimer possible

- Syndrome démentiel en l'absence d'autres étiologies de démence.
- Seconde affection pouvant causer la démence mais sans en être responsable

### Alzheimer certain

- Alzheimer probable + lésions histologiques par biopsie ou autopsie

## 4.2 Entretien :

Il est fait avec un accompagnant.

On va rechercher les antécédents médicaux personnels et familiaux, le retentissement sur la vie quotidienne du patient, l'histoire de la maladie etc...

## 4.3 L'examen clinique :

L'examen doit apprécier l'état général (perte de poids) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle), le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale), et les déficits sensoriels (visuel ou auditif) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques.

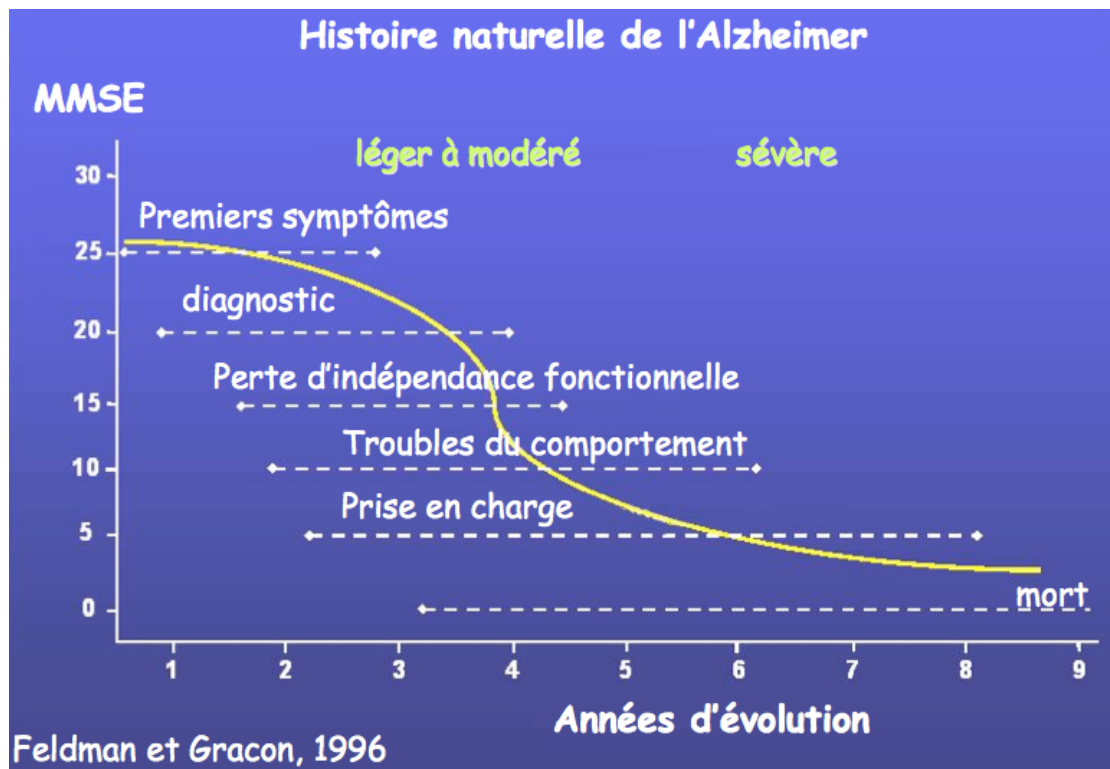
L'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. L'existence de signes neurologiques (signe de Babinski, signes extra-pyramidaux, etc...) doivent faire évoquer un autre diagnostic que celui de maladie d'Alzheimer à l'origine des troubles cognitifs.

## 4.4 Evaluation des fonctions cognitives ( via MMSE )

les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle doivent être recherchés ( cf DMS IV ) :

- trouble de la mémoire, trouble de l'orientation temporo-spatiale,

- trouble des fonctions exécutives (calcul, jugement, pensée abstraite),
- trouble du langage
- difficulté à réaliser des gestes et des actes de la vie courante malgré des fonctions motrices intactes



- difficulté ou impossibilité à reconnaître des personnes ou des objets malgré des fonctions sensorielles intactes (agnosie).

L'examen doit comprendre une évaluation des fonctions cognitives.

Il est recommandé d'effectuer cette évaluation de manière standardisée à l'aide du MMSE dans sa version consensuelle établie par le GRECO (Groupe de recherche et d'évaluations cognitives) (accord professionnel).

#### 4.5 Evaluation des activités de la vie quotidienne ( via IADL )

Se fait à l'aide de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL). L'échelle simplifiée comportant les 4 items les plus sensibles peut être utilisée :

- utilisation du téléphone,
- utilisation des transports,
- prise des médicaments,
- gestion des finances

La nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs à au moins un de ces items constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient.

#### 4.6 Bilan comportemental et neuropsychologique

On doit rechercher des troubles psychologiques ( via NPI ) et comportementaux ainsi que la présence d'une dépression ( via GDS ).

## 4.7 Bilan biologique

Il vise à rechercher une cause curable au déficit cognitif mais aussi à détecter la présence de comorbidités.

**On réalisera :**

- dosage de la TSH,
- un hémogramme,
- un ionogramme sanguin (incluant une calcémie),
- et une glycémie.

La sérologie syphilitique, la sérologie HIV, le dosage de vitamine B12, le dosage de folates, le bilan hépatique, la ponction lombaire seront prescrits en fonction du contexte clinique.

**On recherchera aussi des marqueurs biologiques tels que :**

- Génotypage apoE4 : 65% sensibilité, 68 % spécificité
- Protéines Tau dans le LCR

## 4.8 Imagerie

Sera surtout utile au diagnostic différentiel.

**On utilisera :**

**LE SCANNER**

**IRM**

- Atteinte de la substance blanche : Hypersignaux en T2
- Atrophie corticale, atrophie de l'hippocampe
- Dilatation ventriculaire

**Tomoscintigraphie par émission mono-photonique (SPECT)** (*Single Photon Emission Computerised Tomography*)

- Évaluation du débit sanguin cérébral avec Héxa-Méthyl-Propyl-Amine-Oxime marqué au <sup>99</sup>Tc

**Tomographie par émission de positons (PET-scan)**

- Fonctionnalité cérébrale avec 2-déoxy D glucose marqué au <sup>18</sup>Fluor
- Utilisation du Pittsburgh compound B marqué au <sup>11</sup>C qui se lie à la protéine beta amyloïde

## 5 Traitement

Principaux traitements :

| Stade<br>Médicaments                    | Léger | Modéré | Modérément sévère | Sévère |
|-----------------------------------------|-------|--------|-------------------|--------|
|                                         |       |        |                   |        |
| Donépézil (Aricept®)*                   | •     | •      | •                 |        |
| Galantamine (Reminyl®) et Reminyl® LP)* | •     | •      | •                 |        |
| Rivastigmine (Exelon®)*                 | •     | •      | •                 |        |
| Mémantine (Ebixa®)                      |       | •      | •                 | •      |

\* médicaments anticholinestérasiques

## **5.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :**

### **5.1.1 Le Donépézil ARICEPT**

Traitement des formes légères à modérément sévères

#### **Pharmacocinétique :**

Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). Aricept doit être administré par voie orale, le soir, avant le coucher.

#### **Absorption :**

La demi-vie d'élimination est d'environ 70 heures.

L'état d'équilibre est atteint en 3 semaines environ après l'instauration du traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de donépézil et l'activité pharmacologique qui lui est associée présentent une faible variabilité au cours de la journée.

L'alimentation n'a pas d'influence sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil.

#### **Distribution :**

Le donépézil est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 95 %

#### **Élimination :**

Le donépézil est excrété dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action du cytochrome P450 qui n'ont pas tous été identifiés.

**Effets indésirables :** Fréquent : rhume.

Métabolisme et nutrition : Fréquent : anorexie.

Psychiatrie : Fréquent : hallucinations<sup>\*\*</sup>, agitation<sup>\*\*</sup>, agressivité<sup>\*\*</sup>.

Système nerveux : Fréquent : syncope, vertiges, insomnie.

Cardiaque : Peu fréquent : bradycardie.

Gastro-intestinal : Très fréquent : diarrhée, nausée, vomissements, troubles abdominaux.

Peau et phanères : rash, prurit.

Musculosquelettique : crampes musculaires.

Urogénital : incontinence urinaire.

Généraux : Très fréquents : céphalée, fatigue, douleurs.

#### **Intéractions :**

Le kétoconazole et la quinidine, inhibiteurs du CYP3A4 et 2D6 respectivement, inhibent le métabolisme du donépézil.

Les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent diminuer les concentrations de donépézil.

Le donépézil peut modifier l'activité d'autres traitements anticholinergiques.

#### **Contre indications :**

Grossesse et allaitement

Hypersensibilité connue au chlorhydrate de donépézil, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients du produit.

Surveillance des posologies en cas d'insuffisance hépatique.

### **5.1.2 Galantamine REMINYL**

Traitement des formes légères à modérément sévères

#### **Pharmacocinétique :**

Reminyl doit être administré deux fois par jour, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner. Un apport liquidien adéquat est nécessaire pendant le traitement

La posologie initiale recommandée est de 8 mg/j (4 mg, 2 fois par jour) pendant au moins 4 semaines.

#### **Absorption :**

L'absorption est rapide, la biodisponibilité absolue de la galantamine est élevée, 88,5 %, la présence de nourriture retarde l'absorption.

#### **Distribution :**

La liaison aux protéines plasmatiques est faible, 18 %.

#### **Métabolisme :**

Jusqu'à 75 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites. Les études in vitro montrent que le CYP2D6 est impliqué dans la formation de la O-desméthylgalantamine et le CYP3A4 dans la formation du N-oxyde-galantamine.

#### **Élimination :**

La T1/2 est de 7 à 8h. L'élimination est majoritairement urinaire.

#### **Effets indésirables :**

Fréquent : infections du tractus urinaire, rhinite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Anorexie, perte de poids.

Troubles psychiatriques :

- Fréquent : Confusion, dépression (très rarement associée à une tendance suicidaire), insomnie.

Troubles du système nerveux :

- Fréquent : Somnolence, syncope, tremblements, vertiges.

Troubles vasculaires : Fréquent : Hypertension.

Troubles gastro-intestinaux : Très fréquent : Nausées, vomissements.

- Diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie.
- Fréquent : Asthénie, céphalée, fatigue, fièvre, malaise.

#### **Interactions :**

Du fait de son mécanisme d'action, la galantamine ne doit pas être administrée simultanément avec d'autres agents cholinomimétiques

La prudence est nécessaire avec les médicaments pouvant induire des torsades de pointes

Attention avec les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, paroxétine ou fluoxétine) ou du CYP3A4 (par exemple kétoconazole ou ritonavir)

#### **Contre indications :**

Hypersensibilité

Insuffisance rénale

Insuffisance hépatique

Allaitement et prudence lors de la grossesse

### **5.1.3 Rivastigmine EXELON**

Traitement des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

#### **Pharmacocinétique**

La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour.

La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas.

#### **Absorption :**

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète

La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ 36 %

La prise de rivastigmine simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption

#### **Distribution :**

La liaison de la rivastigmine aux protéines est approximativement de 40 %

#### **Métabolisme :**

La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'une heure environ), essentiellement par hydrolyse en son métabolite décarbamylé grâce à la cholinestérase

#### **Élimination :**

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites.

#### **Effets indésirables**

agitation, confusion, vertiges.

céphalée, somnolence, tremblements.

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale et dyspepsie. anorexie.

augmentation de la sudation

fatigue et asthénie, malaise.

insomnie, anxiété, agitation.

tremblements.

vertiges, somnolence, céphalée, aggravation d'une maladie de Parkinson, bradykinésie, dyskinésies.

bradycardie.

#### **Intéractions :**

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques.

#### **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation.

Insuffisance hépatique sévère,

## Antagoniste au NMDA

### 5.2 Mémantine EBIXA :

Traitement des formes modérées à sévères

#### Pharmacocinétique

Ebixa doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés ou les gouttes peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

La dose maximale est de 20 mg par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, cette dose est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines.

#### Absorption :

La mémantine présente une biodisponibilité absolue d'environ 100 %.

#### Distribution :

Environ 45 % de la mémantine est liée aux protéines plasmatiques.

#### Interactions :

L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches.

Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine.

#### Métabolisme :

Chez l'homme, environ 80 % de la dose est présente sous forme inchangée.

#### Élimination :

Rénale avec t<sub>1/2</sub> de 60 à 100 heures.

#### Effets indésirables :

Sensations vertigineuses (6,3 % vs 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % vs 3,9 %), constipation (4,6 % vs 2,6 %), somnolence (3,4 % vs 2,2 %) et hypertension (4,1 % vs 2,8 %)

#### Contre indications :

Hypersensibilité  
Grossesse et allaitement  
Insuffisance hépatique sévère