

Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques,
médicaux et sociétaux

Expertise collective

Synthèse et recommandations

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques,
médicaux et sociétaux

© Les éditions Inserm, 2007 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

- 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
 - Déficiences visuelles. 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
 - Déficiences auditives. 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



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.
Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques,
médicaux et sociétaux

Expertise collective

Synthèse et recommandations

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Ce document présente la synthèse et les recommandations 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 neuroanatomie 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 mala-

die 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
Synthèse	1
Recommandations	75
Annexes	
Expertise collective Inserm	105
Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer	113
Modèles de prise en charge hiérarchisée en fonction des besoins des malades.....	117

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.

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.

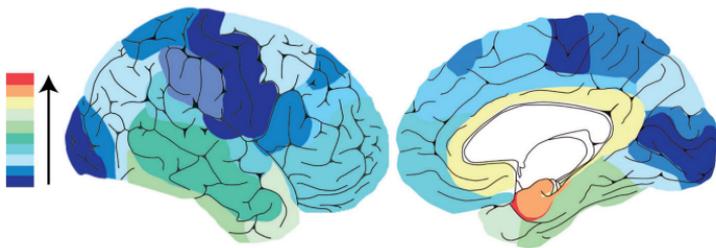
La maladie d'Alzheimer se caractérise par des lésions cérébrales

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 – neuro-fibrillaires 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 $A\beta$. 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 β 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 β 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 β , formant la couronne de la plaque sénile. La plaque sénile est donc constituée d'un dépôt focal de peptide A β 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 coeruleus (innervation noradrénergique) ou les noyaux du raphé (innervation sérotoninergique). Les dépôts diffus et focaux de peptide A β 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 stades. Les lésions neurofibrillaires intéressent successivement la région entorhinal (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 entorhinal 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 $A\beta$ 40/AICDC59 (*Amyloid IntraCellular Domain*) et $A\beta$ 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 $A\beta$ formé, avec une incidence particulière sur la production exacerbée de $A\beta$ x-42 pathogène. D'autre part, l'invalidation du gène codant pour la PS1 diminue drastiquement la production de peptides $A\beta$ 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 nicas-trine (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-isomérases, 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 vul-

néralité 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 $A\beta$ 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 génotypage 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 β , 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 (BAPP) 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 BAPP 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 BAPP 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 néprilysine (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 tramiprosate) 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 AlzhemedTM 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, AlzhemedTM 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	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
	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 TM)	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 amyloïde. 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-amyloïdériques, 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'hippo-

campe 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-isomérases 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'étiopathogénèse 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 simultané 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 neuropsychologique¹ une priorité dans l'établissement

1. 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).

du diagnostic 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 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.

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, otone »).

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 res-

sources 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 sous-tend les effets d'amorçage perceptif, et la mémoire procédurale, qui sous-tend 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 prédéméntiel. 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 fonctions 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.

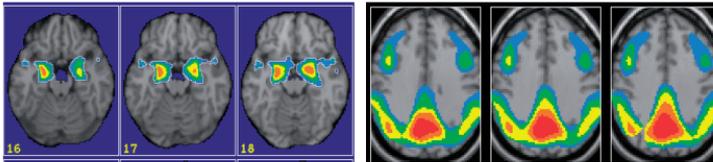
L'imagerie cérébrale apporte des connaissances sur les anomalies structurales et les altérations fonctionnelles

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)

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 soutenir 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 dimi-

nution 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) (annexe 2). 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 diffi-

cile 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-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. De nouveaux critères sont actuellement étudiés pour établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avant le seuil de démence (annexe 2).

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.

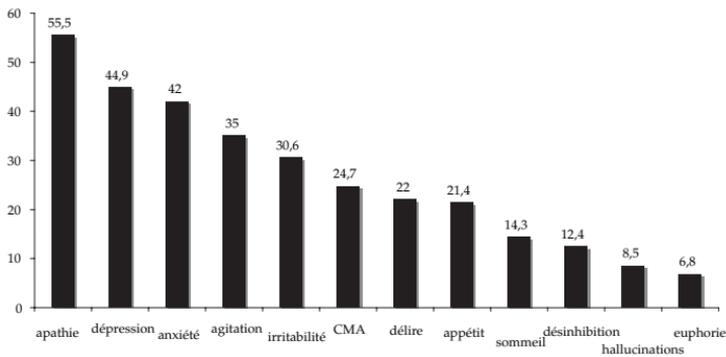
Les symptômes neuropsychiatriques ou symptômes psychologiques et comportementaux des démences appartiennent au tableau clinique de la maladie d'Alzheimer. Ils sont définis comme des manifestations primaires d'un dysfonctionnement cérébral. Ils apparaissent spécifiquement à la suite d'une atteinte d'un 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 neuropsychiatriques, 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-démentielle 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 pré-

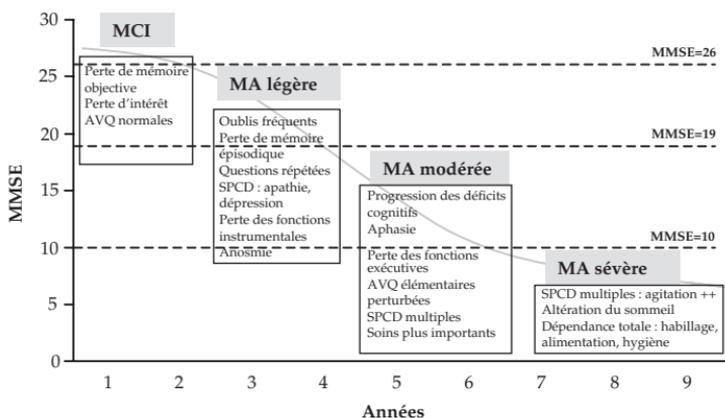
senterait une incontinence après 6 ans d'évolution et 80 % après 8 ans. Une incontinence doit toujours faire rechercher une cause potentiellement réversible, *a fortiori* en l'absence de réflexes archaïques. La pression artérielle tend à diminuer, ceci d'autant que la démence est sévère.

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 « décliveur rapide » un patient qui perd 3 points de MMSE ou plus par an et un « décliveur 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
Mini Mental State Examination (MMSE)	Folstein et coll., 1975
Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale (ADAS-Cog)	Rosen et coll., 1984
Mattis Dementia Rating Scale (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 surve-

nue 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.

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>

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...

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 compose de trois molécules : le donépézil², la rivastigmine³, la galantamine⁴. Un autre médicament, la mémantine⁵ apparue depuis 2000, appartient à la classe des anti-glutamatergiques 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-acétylcholinestérasés 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.

2. Aricept®, autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1997

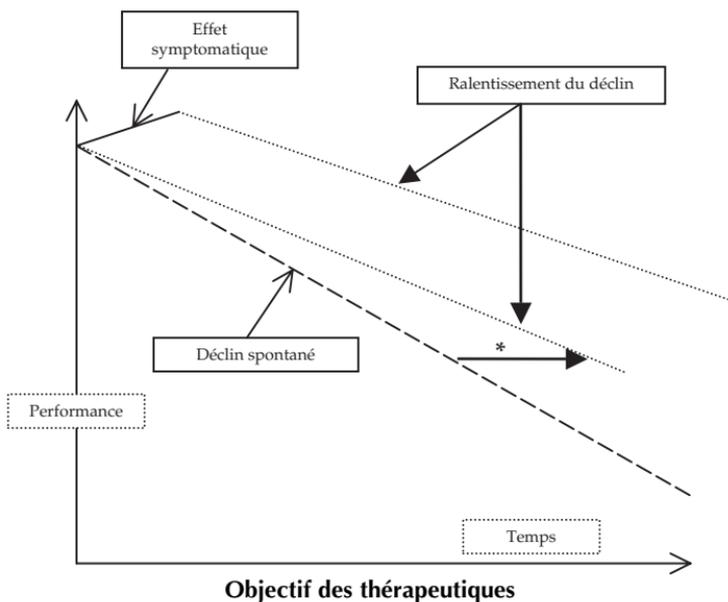
3. Exelon®, AMM 1998

4. Rémintyl®, AMM 2001

5. Ebixa®, AMM 2002

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.



* 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 Santé⁶ 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.

6. www.has-sante.fr

Selon le rapport parlementaire de 2005⁷, 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, 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

7. GALLET 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

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.

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

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 pré-

servation 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, 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 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 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
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 différaient 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)⁸ 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.FR⁹, 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 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.

8. 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.

9. 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.

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 1954 pour la période 2001-2006¹⁰. 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.

10. 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.

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 sociale 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. 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

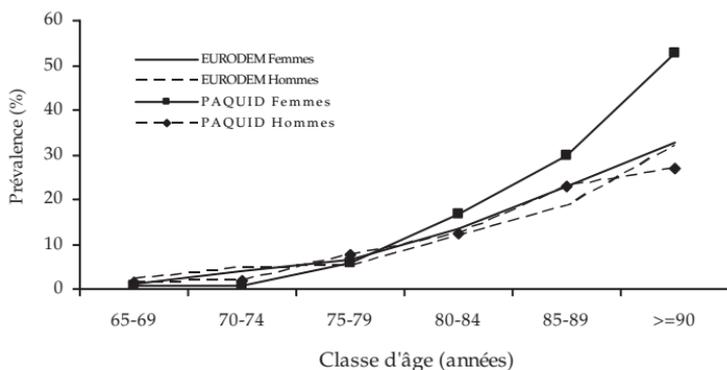
sur la prévalence des démences en France provient de l'étude Paquid (Personnes âgées aquitaine ou QUID des personnes âgées), étude de cohorte menée en population générale depuis 1989 en Gironde et Dordogne. La prévalence a été estimée en 1989 puis réévaluée en 1999 sur les plus de 75 ans survivants de 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 mon-

dial, 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 difficile-

ment 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 ω3

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 modifications 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-Bretagne (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 2005¹¹ 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 Alzheimer¹².

11. 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

12. 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/

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	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
Services d'aide à domicile		
	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/>

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 répon-

dre 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. Certaines 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'anti-glutamatergique (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 développements économiques (OCDE) avan-

çait le chiffre de 19 581 € pour le coût total par patient en 2000. Le rapport de l'Opeps¹³, 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 indivi-

13. GALLET 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

duel 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 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 infé-

rier 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

Sentinelles¹⁴. 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.

14. 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 théra-

peutiques 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 régionale des dégénérescences neurofibrillaires. Le groupe d'experts recommande, pour l'aide au diagnostic et l'évaluation d'une éventuelle pathologie cérébro-vasculaire 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'amé-

liorer, 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'amaigrisse-

ment 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 »¹⁵ (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 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

15. Les résultats sont obtenus à partir d'un échantillon de 8 800 personnes âgées de 60 ans et plus vivant à domicile en 1999.

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*¹⁶...) 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.

16. Désigne la stratégie par laquelle l'individu cherche à s'adapter à une situation problématique.

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 une 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 fondamentale 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 thérapeutiques, 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'ana-

lyse des résultats (attachés de recherche clinique, techniciens pour les Centres de ressources biologiques, statisticiens...). La création d'une société savante dévouée 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 APP) 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.

POURUIVRE LES RECHERCHES SUR LES BIOMARQUEURS ET EN IMAGERIE CÉRÉBRALE

La compréhension des mécanismes impliqués dans l'étiopathogénèse 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-démontiel 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'intervention 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 « gestionnaire 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 personnes 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).

ANNEXE 1

Expertise collective Inserm : éléments de méthode

L'Expertise collective Inserm¹⁷ 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.

17. Label déposé par l'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 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

Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après la CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé, 1993)

A-Présence d'une démence

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 démence (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)

**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 :

Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)

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 un 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

(ex : trouble dépressif majeur, schizophrénie)

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* (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 certaine sont :

Les critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable

Et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie

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 contrôlés 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 FLAIRr 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

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).

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 2006¹⁸.

18. Rapport RM2006-136P présenté par Pierre-Louis Bras, Gilles Duhamel et Etienne Grass (IGAS, 2006).

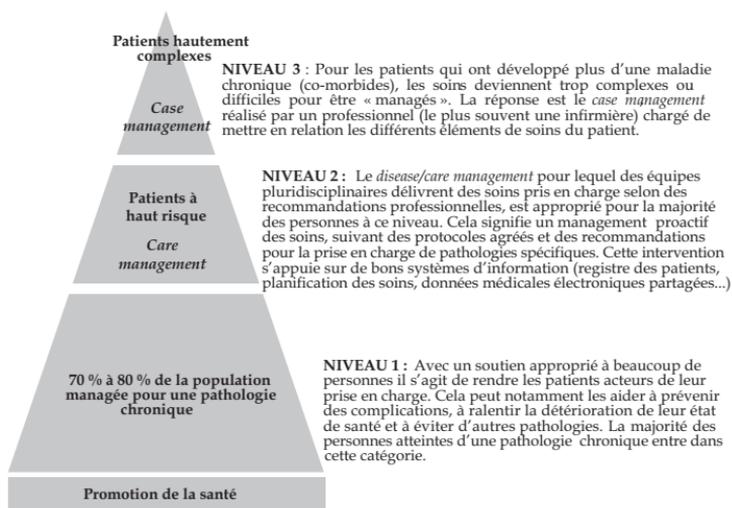


Figure 1 : Modèle d'intervention « population management » du National Health Service (NHS)

Source : http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Longtermconditions/DH_4130652

Imprimé par JOUVE, 11, boulevard de Sébastopol, 75001 PARIS
N° 433603L — Dépôt légal : Octobre 2007

Expertise collective

Synthèse et recommandations

Inserm

www.inserm.fr

ISBN 9782-85598-859-4

Expertise collective

Maladie d'Alzheimer

Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux

Inserm