

Dossier de presse

Maladie d'Alzheimer :

Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux

Une expertise collective de l'Inserm

Assimilée pendant longtemps à un effet du vieillissement, la maladie d'Alzheimer est depuis peu reconnue comme une vraie pathologie. Elle représente un enjeu majeur de santé publique impliquant une solidarité nationale.

En France, on ne dispose pas de registre permettant un recensement exhaustif et pérenne des cas et la maladie est souvent ignorée même à des stades sévères. Les estimations, probablement sous-évaluées, indiquent qu'il y aurait plus de 850 000 cas de démences avérées (70 % sont des cas de maladie d'Alzheimer) dans la population des plus de 65 ans¹ avec quasiment trois fois plus de femmes que d'hommes. Les prévisions actuelles prévoient un doublement du nombre de personnes atteintes d'ici 20 ans si l'augmentation de l'espérance de vie se poursuit au même rythme qu'aujourd'hui. Une connaissance précise du nombre de cas de maladie d'Alzheimer en France apparaît indispensable pour définir l'envergure des actions à mener.

Différentes enquêtes soulignent une méconnaissance de la spécificité de cette pathologie qui retentit sur sa prise en charge médicale et médico-sociale. Les familles et tous ceux qui accompagnent les patients dans la vie de tous les jours souhaitent être mieux soutenus. Les deux premiers plans gouvernementaux (2001-2004 puis 2004-2007) ont permis des améliorations sensibles dans l'offre de soins. Ils visaient en particulier à améliorer la qualité de vie des malades et de leur entourage.

Les progrès des connaissances grâce aux travaux de recherche dans de nombreuses disciplines peuvent avoir des retombées majeures pour mieux comprendre la maladie, la soigner et la prévenir.

La Direction générale de la santé a souhaité disposer, à travers la procédure d'expertise collective Inserm, d'un bilan des avancées de la recherche fondamentale, clinique, en économie de la santé, 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 terme.

En réponse à cette demande, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire de 15 experts qui a réalisé une analyse critique des données actuelles en s'appuyant sur près de 2 000 publications scientifiques ainsi que sur différents rapports nationaux et internationaux. Pour compléter ce bilan, plusieurs intervenants ont été auditionnés et des échanges avec l'association France Alzheimer ont été organisés pour être à l'écoute des patients et de leur famille.

¹ Les données sont issues de l'étude européenne Eurodem, de l'étude française Paquid et du recensement 2004 de l'Insee.

SOMMAIRE

Impulser la recherche aujourd'hui pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de demain 3

S'intéresser aux symptômes psychologiques et comportementaux qui accompagnent le déclin cognitif.....	4
Comprendre l'évolution des lésions cérébrales grâce à la recherche.....	4
S'appuyer sur l'imagerie cérébrale pour identifier les altérations morphologiques et fonctionnelles.....	5
Développer des marqueurs biologiques utiles au diagnostic.....	6
Evaluer la faisabilité d'un diagnostic précoce en recherche clinique.....	6
Promouvoir la recherche de nouvelles pistes thérapeutiques.....	7

Sensibiliser les médecins au diagnostic de la maladie et à une prise en charge adaptée à chaque cas 9

Définir un protocole permettant au médecin généraliste de faire un premier bilan.....	9
Adapter les modalités du traitement médicamenteux à chaque cas.....	9
Renforcer les capacités cognitives du patient.....	9
Mieux repérer et prendre en charge les troubles associés.....	10

Face à l'ampleur du problème de santé publique aménager de nouveaux moyens et dispositifs 11

Reconnaître et soutenir les aidants informels et développer de nouvelles structures d'accueil.....	11
Disposer d'une organisation des soins adaptée à la spécificité des problèmes posés par la maladie d'Alzheimer.....	12
Définir des scénarios d'intervention s'appuyant sur des études économiques.....	12
Promouvoir des actions de prévention.....	12

IMPULSER LA RECHERCHE AUJOURD'HUI POUR AMELIORER LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DE DEMAIN

La recherche fondamentale et la recherche clinique permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie et leurs conséquences. Elles contribuent au développement de stratégies thérapeutiques plus efficaces et à la mise au point des outils de diagnostic précoce. Ces objectifs ne peuvent être atteints que par une recherche pluridisciplinaire.

Les recherches en sciences humaines et sociales, actuellement insuffisantes, sont néanmoins indispensables pour mieux appréhender les aspects psychologiques et sociaux de la maladie. Elles doivent contribuer à changer l'image négative de la maladie dans la population générale, auprès des décideurs et des professionnels de santé.

Reconnaître et analyser les premiers troubles de la mémoire

Les travaux réalisés ces dernières années concernant la maladie d'Alzheimer ont permis une description précise des premières perturbations qui touchent la mémoire.

Ces troubles de la mémoire sont différents de ceux liés au vieillissement. La mémoire regroupe plusieurs fonctions qui sont différemment touchées dans la maladie d'Alzheimer.

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.

La mémoire sémantique stocke les mots, les concepts, les connaissances sur le monde ainsi que les connaissances générales sur soi-même. Elle 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.

La mémoire de travail, quant à elle permet de stocker et manipuler de petites quantités d'informations pendant un bref laps de temps. Elle est également perturbée très tôt dans la maladie d'Alzheimer. Elle se répercute sur de multiples tâches.

Ces trois types de mémoire, affectées en premier dans la maladie d'Alzheimer, peuvent être analysées spécifiquement chez les patients par des épreuves standardisées en neuropsychologie : apprentissage de mots et rappels d'histoires pour la mémoire épisodique ; questionnaires sur les connaissances des concepts ou personnes célèbres pour la mémoire sémantique ; répétition de séries de chiffres à l'endroit et à l'envers pour la mémoire de travail.

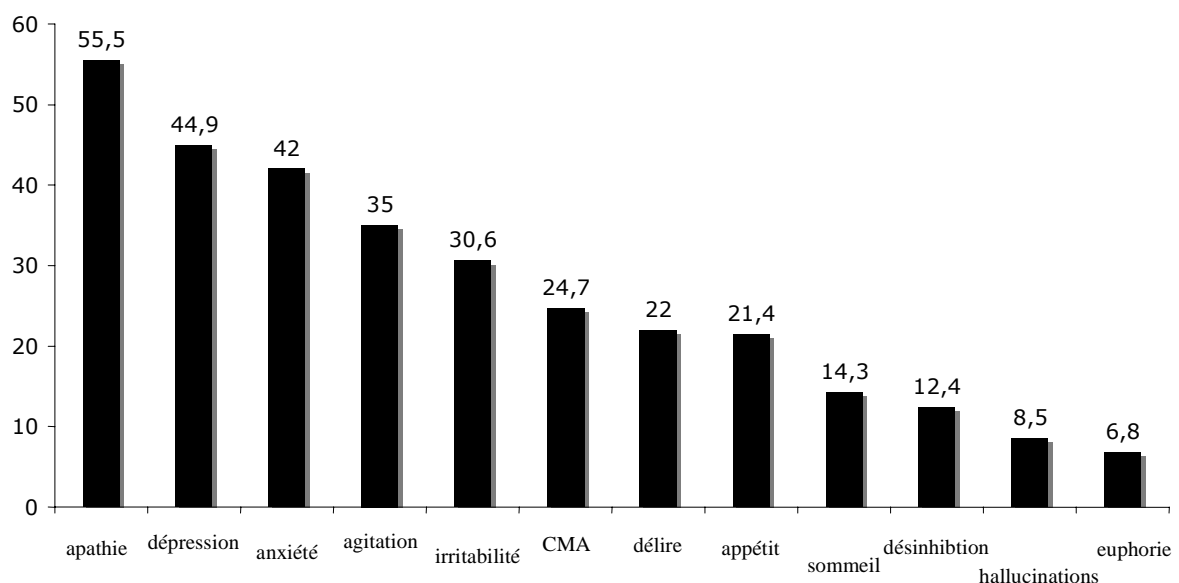
Les symptômes s'étendent ensuite progressivement à des troubles de l'organisation et de la programmation (fonctions exécutives) ainsi que du langage (aphasie). Une maladresse gestuelle (apraxie) et un défaut de reconnaissance des objets, des lieux, des personnes (agnosie) apparaissent. La mise en évidence des troubles exécutifs est un enjeu important compte tenu de leur répercussion dans la vie quotidienne des patients.

Le groupe d'experts souligne la nécessité de reconnaître et analyser les premiers troubles cognitifs pour un diagnostic de la maladie avant le stade de démence. Pour cela, une formation spécifique en neuropsychologie pourrait aider à la passation et l'interprétation de tests. Cette formation contribuerait à un meilleur fonctionnement des consultations mémoire et des consultations de spécialistes libéraux au niveau local (neurologues, psychiatres, psychologues, gériatres, orthophonistes...).

S'intéresser aux symptômes psychologiques, comportementaux et somatiques qui accompagnent le déclin cognitif

La maladie d'Alzheimer ne se résume pas à des troubles de mémoire. Elle s'accompagne également de divers troubles 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.

Quelle que soit la sévérité de la maladie, les trois symptômes les plus fréquemment rencontrés sont l'apathie (55 %), la dépression (45 %) et l'anxiété (42 %).



Fréquence (%) des symptômes psychologiques et comportementaux dans la maladie d'Alzheimer (études européennes)

CMA : Comportement moteur aberrant

La perte de poids qui affecte 20 à 40 % des patients 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.

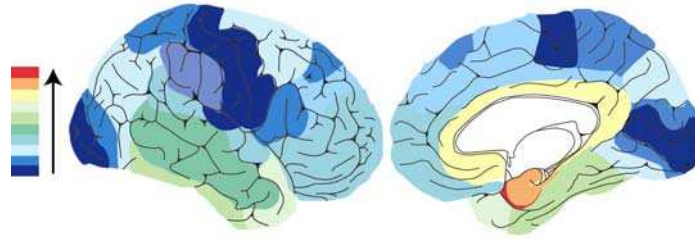
Le groupe d'experts recommande d'évaluer systématiquement tous les symptômes chez les patients afin de distinguer ceux qui sont liés à la maladie d'Alzheimer et ceux qui sont dus à une autre pathologie ou à un environnement inadapté. Il recommande de porter attention à la dénutrition des patients car elle peut être lourde de conséquences.

Comprendre l'évolution des lésions cérébrales grâce à la recherche

L'examen microscopique *post mortem* des cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer a permis de mettre en évidence deux types de lésions –neurofibrillaires et amyloïdes – l'une et l'autre localisées dans des régions spécifiques du cerveau.

La pathologie neurofibrillaire est due à l'accumulation pathologique dans les neurones d'une protéine naturellement présente, la protéine Tau. La pathologie amyloïde est caractérisée par l'accumulation extracellulaire d'un peptide normalement présent à faible concentration, le

peptide β amyloïde ou A β . La plaque sénile est constituée d'un dépôt focal de peptide A β entouré d'une couronne d'axones enrichis en protéine Tau.



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).

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. La progression des lésions neurofibrillaires correspond à la progression des symptômes. En revanche, les dépôts de peptide A β sont moins bien corrélés aux symptômes.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches en neuropathologie pour mieux comprendre l'évolution des lésions. L'examen *post mortem* de cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer et de sujets âgés normaux est indispensable. Pour cela, le don de cerveau doit être encouragé.

S'appuyer sur l'imagerie cérébrale pour identifier les altérations morphologiques et fonctionnelles

L'IRM anatomique permet d'identifier les altérations morphologiques qui touchent les différentes régions du cerveau, en accord avec la distribution des dégénérescences neurofibrillaires

Dans le cadre de la recherche, l'imagerie cérébrale fonctionnelle est précieuse pour comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Elle met en évidence des anomalies très précoces chez des sujets qui vont par la suite développer la maladie.

Ces altérations cérébrales morphologiques et fonctionnelles sont très différentes de celles liées au vieillissement.

La distribution des anomalies cérébrales rend compte des troubles cognitifs, notamment de la mémoire épisodique. Les données d'imagerie cérébrale permettent également de suivre l'évolution des altérations et de visualiser les régions impliquées dans les mécanismes compensatoires qui se mettent en place.

L'imagerie cérébrale constitue une aide efficace au diagnostic précoce. Pour cela, il faut former les praticiens 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 de certaines régions d'intérêt sera applicable en routine. Une harmonisation de la procédure (orientation des coupes, séquence...) sera alors nécessaire. En cas de diagnostic difficile, par exemple une démence atypique, la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou la tomographie par émission de positons (TEP) peuvent être utiles

Le groupe d'experts recommande la poursuite des recherches en imagerie cérébrale, dans la perspective de faciliter le diagnostic précoce, mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et participer à l'évaluation des effets thérapeutiques.

Développer des marqueurs biologiques utiles au diagnostic

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes biologiques de la maladie d'Alzheimer ont permis d'identifier des marqueurs biologiques de la pathologie.

Les dosages dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de trois biomarqueurs pourraient apporter une aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer :

- les protéines Tau totales ;
- les protéines Tau hyperphosphorylées (phospho-Tau) ;
- le peptide A β 1-42.

Des études ont montré que les altérations de ces marqueurs lorsqu'elles étaient associées permettaient de prédire chez des patients atteints de troubles cognitifs légers l'évolution vers une maladie d'Alzheimer. Une application en pratique clinique courante de tels dosages n'est cependant pas actuellement validée. Ces biomarqueurs restent insuffisants pour faire le diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer avec un autre syndrome démentiel. Pour cela, d'autres marqueurs devront être développés.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches sur les biomarqueurs utiles au diagnostic de la maladie d'Alzheimer en privilégiant ceux qui pourront être dosés par une simple prise de sang.

Evaluer la faisabilité d'un diagnostic précoce en recherche clinique

Les éléments évoqués ci-dessus permettent aujourd'hui d'envisager la possibilité d'un diagnostic à la phase pré-déméntielle. 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.

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel, peuvent être diagnostiqués sur la base de troubles mnésiques vérifiés et des données de neuro-imagerie ou de marqueurs biologiques. Cette perspective doit faire l'objet d'une recherche clinique qui repose sur les axes suivants :

- la mise au point de tests cognitifs à la fois sensibles et spécifiques. Dans le domaine de la mémoire épisodique, dont les troubles sont 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 évaluant les symptômes psychologiques et comportementaux présentant une bonne sensibilité dès les stades les plus précoces, et permettant d'évaluer l'évolution des symptômes 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 ces 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 la recherche clinique se développe en liaison étroite avec la recherche fondamentale pour progresser dans l'identification précoce de la maladie.

Promouvoir la recherche de nouvelles pistes thérapeutiques

Les causes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas connues. Les facteurs susceptibles de favoriser son développement sont de nature génétique et environnementale. De leurs interactions dépend ainsi une prédisposition à développer l'affection. Moins de 1 % des cas sont des formes familiales monogéniques pour lesquelles trois gènes ont été identifiés (*APP*, *PS1* et *PS2*), mais ces gènes n'expliquent pas toutes les formes monogéniques. La recherche en génétique 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 la meilleure réponse de certains patients aux médicaments (pharmacogénétique).

Même si les causes de la maladie ne sont pas connues, les mécanismes, eux, sont bien établis. Les deux voies métaboliques majeures altérées dans la maladie d'Alzheimer sont l'hyperphosphorylation des protéines Tau et la production anormale du peptide β -amyloïde.

Il est possible d'envisager de bloquer cette cascade biologique 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 :

- **Immunothérapie**

L'immunothérapie² est sans doute l'innovation thérapeutique qui porte le plus d'espoir dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de désagréger les dépôts amyloïdes par des anticorps injectés (immunisation passive) ou développés après injection de peptide amyloïde (immunisation active). La plupart de ces approches sont en phase d'essai clinique, certaines sont déjà en phase III.

- **Inhibition des enzymes responsables de la formation du peptide A β**

Le peptide A β 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. Ces deux enzymes sont des cibles théoriques primordiales si l'on veut bloquer la surproduction de ce peptide.

- **Blocage de l'agrégation du peptide A β**

Le tramiprosate (AlzhemedTM) qui bloque l'agrégation du peptide A β est un des candidats les plus avancés puisqu'il est actuellement en phase III mais son efficacité n'est pas encore avérée. Dans la maladie d'Alzheimer, les processus d'agrégation sont amplifiés par les ions métalliques lourds (cuivre et zinc). Le Clioquinol qui est un chélateur de ces ions peut retarder cette agrégation.

- **Blocage de l'hyperphosphorylation des protéines Tau**

La phosphorylation anormale des protéines Tau, sous l'influence de certaines kinases, favoriserait leur agrégation en filaments. L'utilisation d'inhibiteurs de kinases est donc une voie prometteuse pour ralentir la progression de la dégénérescence neurofibrillaire. Des essais thérapeutiques en cours testent cette approche. De même, d'autres régulateurs de la phosphorylation (phosphatases, prolyl-isomérases) sont des pistes à explorer.

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

² Cette technique consiste à stimuler le système immunitaire de l'organisme pour favoriser la production d'anticorps. Il s'agit d'aider l'organisme des personnes déjà infectées à lutter contre la maladie en restaurant ses défenses immunitaires.

impliquées. Ces travaux permettent de concevoir des agents intercalants et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

- **Autres stratégies moins avancées**

De nombreux travaux suggèrent que des processus de stress oxydant interviennent avant le début des symptômes de la maladie. 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.

Des premiers résultats de thérapie génique (application *ex vivo* de *Nerve Growth Factor*) sont encourageants mais demandent à être confirmés.

Les œstrogènes sont des hormones 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 .

Dans certains modèles animaux, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, indométhacine) peuvent réduire la production de peptide A β . Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont été réalisés mais n'ont pas donné de conclusions consensuelles.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches s'appuyant sur les progrès en génomique, transcriptomique, protéomique, biochimie structurale, biologie cellulaire et de nouveaux modèles expérimentaux, pour une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie et l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques.

SENSIBILISER LES MEDECINS AU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE ET À UNE PRISE EN CHARGE ADAPTEE À CHAQUE CAS

La maladie d'Alzheimer demeure sous-diagnostiquée en France. Selon les données épidémiologiques disponibles, la moitié seulement des patients souffrant de cette maladie sont aujourd'hui identifiés. De plus, lorsque le diagnostic est porté, il l'est tardivement, au stade de démence avérée. L'intérêt d'une prise en charge de la maladie d'Alzheimer reste à promouvoir auprès des médecins.

Définir un protocole permettant au médecin généraliste de faire un premier bilan

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.

Les médecins généralistes pourraient disposer d'un protocole clairement défini pour faire un premier bilan, dans les meilleurs délais, à l'aide d'outils adaptés et rapides. Ce protocole pourrait s'appuyer sur des tests comme le MMSE (*Mini Mental State Examination*), pour apprécier la détérioration cognitive ; l'épreuve des 5 mots pour évaluer le déficit mnésique ; l'IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) pour définir le retentissement sur la vie quotidienne.

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 qui aura, au préalable, été validé.

Adapter les modalités du traitement médicamenteux à chaque cas

Aujourd'hui en France, seulement 30 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont traités. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) sont indiqués dans la maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés (score au MMSE compris entre 10 et 26 inclus) et la mémantine (antiglutamatergique) aux stades modérés à sévères (score au MMSE compris entre 19 et 3 inclus). Ces deux types de traitement ont montré un bénéfice modeste mais significatif sur les performances cognitives et le fonctionnement global.

Dès lors que le diagnostic est porté, le groupe d'experts recommande d'envisager un traitement spécifique adapté à chaque patient en prenant en compte les bénéfices thérapeutiques attendus et les éventuels effets secondaires.

Renforcer les capacités cognitives du patient

Pour les patients aux stades légers à modérés de la maladie, il est préconisé l'évaluation de leurs capacités cognitives conservées afin de mettre en place un travail de renforcement cognitif ciblé sur les capacités disponibles (plutôt que sur les capacités déficitaires). Il s'agit de 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 en neuropsychologie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie..., et relayés par un accompagnant en fonction des besoins du patient.

Concernant les nombreuses techniques préconisées pour l'amélioration de l'état des patients (le fonctionnement cognitif, les troubles du comportement, l'autonomie ou le bien-être), le groupe d'experts recommande leur évaluation. En attendant, il recommande en premier lieu les approches ayant un fondement rationnel, comme par exemple les techniques de revalidation cognitive³ et la thérapie par réminiscence⁴.

Mieux repérer et prendre en charge les troubles associés

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.

Le groupe d'experts recommande une meilleure formation des personnels soignants et encadrants des lieux d'hébergement (institutions et EHPAD⁵) aux troubles associés à la maladie d'Alzheimer. Il recommande d'appliquer des traitements adaptés (pharmacologiques et non pharmacologiques) à ces troubles dans le cadre de la prise en charge globale du patient. Il préconise en particulier de lutter contre la perte de poids par un diagnostic précoce de l'amaigrissement et une sensibilisation à une augmentation des apports caloriques.

³ La revalidation cognitive consiste à contourner les déficits cognitifs du patient faisant obstacle à la réalisation d'une tâche en exploitant ses capacités cognitives résiduelles.

⁴ La thérapie par réminiscence repose sur l'évocation de souvenirs autobiographiques anciens du sujet.

⁵ Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FACE A L'AMPLEUR DU PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE AMENAGER DE NOUVEAUX MOYENS ET DISPOSITIFS

Il est temps d'appréhender l'ampleur du problème et, par une meilleure connaissance des aspects sociologiques, de favoriser le recours aux soins de la population générale ainsi que le diagnostic et la prise en charge de cette maladie par les médecins.

Il s'agit d'une maladie ruineuse pour le patient : 12 146 € en moyenne par famille et par an en 2004 alors que la retraite moyenne était de 10 800 € pour les femmes et de 18 600 € pour les hommes. Le rapport de l'Opeps⁶, estime le coût annuel moyen par patient à 22 099 €, dont 5 791 € de dépenses médicales et 16 307 € de dépenses médico-sociales. C'est au niveau médico-social que la collectivité dépense le plus pour la maladie d'Alzheimer (90 % de la dépense). La part actuelle de la dépense en médicaments est de 369 € en moyenne par patient et par an.

Reconnaître et soutenir les aidants informels et développer de nouvelles structures d'accueil

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. En France, d'après plusieurs enquêtes, 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. Les pouvoirs publics reconnaissent en la famille une ressource essentielle et différentes mesures ont été prises récemment pour soutenir et valoriser la place des aidants familiaux.

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 effets sur la santé physique de l'aidant ne sont pas négligeables et seraient secondaires au stress ou liés à un moindre recours au soin. Il est nécessaire d'évaluer périodiquement les problèmes rencontrés par les aidants et de développer des stratégies de soutien (gestion du stress, *coping*⁷...).

Tenant compte des évolutions démographiques et sociologiques qui entraîneront une pénurie d'aidants naturels, il est important d'envisager de nouvelles formes de prises en charge tout en maintenant la relation d'aide de la famille. Il faut donc poursuivre l'adaptation des EHPAD à la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et développer dans ces structures des unités de soins spécialisées pour les personnes présentant des troubles du comportement importants.

Pour les sujets plus jeunes, le groupe d'experts recommande de prévoir des filières de soins spécifiques et adaptées (unités spécifiques dans les établissements, structures de type « appartements thérapeutiques »...) encadrées par des professionnels de santé spécialement formés, tout en veillant à privilégier le lien familial.

⁶ 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

⁷ Désigne la stratégie par laquelle l'individu cherche à s'adapter à une situation problématique.

Disposer d'une organisation des soins adaptée à la spécificité des problèmes posés par la maladie d'Alzheimer

La fréquence de la maladie, sa complexité, la variété des modes de prises en charge et l'hétérogénéité dans l'offre de soins sur le territoire imposent une organisation et une coordination.

La mise en place d'une gestion des soins (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). 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). Il souligne également le rôle primordial que peuvent jouer les associations de patients

Pour coordonner le parcours de soins de façon personnalisée, il faut un professionnel formé à la maladie d'Alzheimer (par exemple une infirmière) défini comme un « gestionnaire de cas » qui mobilise tour à tour les différentes ressources en fonction de la complexité de la situation, du contexte familial, social, et des étapes auxquelles doivent faire face le patient et sa famille.

Le groupe d'experts recommande une organisation des soins cohérente répondant à un souci d'efficacité et d'équité. Il souligne la nécessité de poursuivre la mise en place des gestionnaires de cas et d'évaluer à grande échelle ce mode de coordination des soins et des services.

Définir des scénarios d'intervention s'appuyant sur des études économiques

Les stratégies économiques familiales face à la maladie sont rarement étudiées. On ne dispose pas non plus 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.

Des études traitant des conséquences économiques voire de l'efficacité des différentes formes de soutien proposées aux aidants (répit apporté par des accueils temporaires, exonérations de cotisations sociales ou exonérations fiscales...) seraient utiles en appui aux politiques publiques.

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.

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.

Promouvoir des actions de prévention

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. Il serait important en particulier de connaître les facteurs de risque et de protection qui sont susceptibles de moduler la durée de la longue phase asymptomatique avant l'apparition des troubles. Retarder l'apparition de la maladie, ne serait-ce que d'un an, entraînerait des économies de plusieurs milliards d'euros pour la collectivité.

Les facteurs de risque susceptibles de conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent intervenir à des périodes précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci. On commence donc à s'intéresser à la vie entière du sujet, en particulier à la période 40-50 ans. Les études de cohortes (les cohortes françaises déjà existantes) contribueront à l'identification de facteurs de risque, en particulier ceux liés au mode de vie. Les études sur de larges échantillons pourraient tester l'intérêt des traitements hypertenseurs ou de 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, la promotion de l'activité physique, des activités intellectuelles ou cognitives, l'élargissement ou le maintien du réseau social.

Sans attendre les résultats des études, 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 retarder l'expression de la maladie voire peut-être à la prévenir.

Qui a réalisé cette expertise ?

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 BUEE, 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 CLEMENT, 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/U923, 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, EA 2691, centre mémoire de Ressources et de Recherche CHRU de Lille, Lille

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

Coordination scientifique

Centre d'expertise collective Inserm, Paris, sous la responsabilité de Jeanne ETIEMBLE

Cette expertise collective est publiée sous le titre :

« *Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux* »

Editions Inserm 2007, 672 pages, 50€ (diffusion-vente : Librairies spécialisées ou Lavoisier tel 01 42 65 39 95)

Contact presse Inserm

Priscille Rivière

Tél : 01 44 23 60 97

Fax : 01 45 70 76 81

Mél : presse@tolbiac.inserm.fr