

DIFFÉRENTES FACETTES DE LA MALADIE DE TYPE ALZHEIMER

E. SALMON (1)

RÉSUMÉ : Les maladies de type Alzheimer sont fréquentes. Les efforts réalisés en recherche clinique pour en améliorer le diagnostic précoce sont justifiés par les espoirs de traitements étiologiques. Dès à présent cependant, un diagnostic précoce est justifié par la possibilité de ralentir les conséquences symptomatiques de la maladie. Bien que l'évolution extrêmement variable soit fort préoccupante pour le patient et son entourage, l'objectif thérapeutique est d'adapter les conditions de vie aux capacités du patient (et de ses proches) et de maintenir une qualité de vie optimale.

MOTS-CLÉS : *Démence - Fonction cognitive - Maladie d'Alzheimer - Troubles de la mémoire*

MULTIPLE FACETS OF ALZHEIMER TYPE DEMENTIA

SUMMARY : Alzheimer type dementia is frequent. Clinical research aims at an early diagnosis are justified by promising treatment opportunities. An early diagnosis is also necessary if we want to slow down the consequences of the disease. The evolution is very variable and this is extremely disturbing for patients and their caregivers. Consequently, the therapeutic aim is to adapt daily living activities to the abilities of the patient (and the caregiver), in order to maintain an optimal quality of life.

KEYWORDS : *Alzheimer disease - Cognitive function - Dementia - Memory loss*

INTRODUCTION

La maladie de type Alzheimer est particulièrement hétérogène. Derrière une communauté de façade des symptômes initiaux, fortement dominés par des troubles de mémoire d'événements récemment vécus, il existe dans cette affection une grande variété concernant les capacités perturbées et celles qui restent préservées, les modifications de l'humeur et du comportement, la rapidité d'évolution et la réponse aux approches thérapeutiques.

L'ORIGINE DE LA MALADIE DE TYPE ALZHEIMER

Nous savons que de rares cas de maladie d'Alzheimer sont liés à une mutation génétique, qui peut alors présenter un risque de 50% de transmission familiale. En revanche, l'influence héréditaire est la plupart du temps tellement complexe que, même si l'on évoque une symptomatologie démentielle dans la famille d'une personne qui s'inquiète de sa mémoire, cela ne nous donne pas la possibilité d'évaluer le risque de développer une maladie de type Alzheimer. L'âge est certainement un facteur de risque, et certaines études rapportent que plus de 25% des patients au-delà de 80 ans seraient peu ou prou atteints d'une maladie de type Alzheimer. La présence d'allèle(s) epsilon 4 de l'apolipoprotéine E constitue également un facteur de risque. Le dosage de cette dernière protéine n'apporte cependant pas d'argument suffisant pour calculer le risque de présenter la maladie. L'hypertension artérielle s'est révélée comme un facteur de

risque d'une maladie de type Alzheimer (indépendamment de la présence de lésions vasculaires cérébrales), et son contrôle est la prévention la plus efficace dont nous disposons à l'heure actuelle.

Il est important de noter que des études anatomopathologiques récentes montrent la fréquence d'une accumulation de pathologies différentes dans le cerveau de personnes démentes. Ainsi, une maladie de type Alzheimer serait rarement pure, et c'est la combinaison avec quelques lésions traumatiques, toxiques, infectieuses ou vasculaires qui déterminerait la symptomatologie clinique. On pense aussi qu'il existe un seuil lésionnel critique en deçà duquel le cerveau compense la pathologie. Ce seuil pourrait dépendre d'une «réserve cognitive», reflet de l'adaptation et de la plasticité cérébrale que nous développons au cours d'une vie active.

Sur le plan neuropathologique, la maladie de type Alzheimer est caractérisée par une perte de cellules neuronales et par des dépôts de protéines anormales, la protéine bêta-amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires liées à une phosphorylation anormale de la protéine tau. On ignore encore le mécanisme qui détermine la perte neuronale, tandis que de nombreuses recherches ont porté sur le métabolisme des dépôts protéiques anormaux (permettant d'élaborer des possibilités thérapeutiques). Les mécanismes moléculaires et cellulaires intervenant dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer ont été décrits en détail dans un article récent de la revue (1).

La perte neuronale et les dépôts de protéines anormales sont observés dans des structures cérébrales précises, comme les régions limbiques, les cortex associatifs ou le noyau cholinergique

(1) Centre de la Mémoire, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

de Meynert. Cette distribution caractéristique, mais d'intensité variable selon les individus, détermine la présentation clinique.

LES PREMIERS SIGNES CLINIQUES ET L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

La maladie d'Alzheimer débute plusieurs années avant que la symptomatologie clinique n'apparaisse, et les lésions touchent préférentiellement des structures cérébrales importantes pour la mémoire d'épisodes récemment vécus (les structures temporales médiales, et puis la région cingulaire postérieure du lobe limbique). Les symptômes initiaux les plus fréquents consistent donc en des difficultés pour retrouver l'identité, le lieu, l'endroit ou les caractéristiques propres à des informations ou des activités récentes. Des caractéristiques importantes sont que les oublis surviennent et qu'ils se répètent au fil des semaines malgré les efforts attentionnels des patients (parce que les structures lésées ne peuvent pas être correctement utilisées).

Il faut cependant souligner qu'il y a de nombreuses causes de troubles de la mémoire récente, notamment traumatiques (les commotions), métaboliques (comme les troubles du fonctionnement thyroïdien), médicamenteuses (plusieurs calmants) ou infectieuses, sans oublier la fatigue, l'anxiété ou la dépression. Cela oblige à envisager un nombre considérable de diagnostics différentiels.

De nombreuses études ont aussi montré que certains patients avec une maladie de type Alzheimer gardent initialement une assez bonne mémoire, mais présentent des difficultés d'organisation, ou de langage, ou d'orientation dans l'espace. Plus récemment, on a constaté que des troubles de l'humeur ou du comportement peuvent aussi être les premiers symptômes qui révèlent une maladie de type Alzheimer. On sait aussi que certains patients ne se rendent pas compte de la présence ou de l'importance de ces changements, et ce sont alors les proches qui doivent les constater. Cette manifestation d'anosognosie des changements cliniques est relativement fréquente dans les démences dégénératives; elle est d'intensité variable et particulièrement perturbante pour les proches (2).

Il est primordial de constater qu'au début de la maladie d'Alzheimer, de nombreuses capacités restent préservées, de sorte que les patients peuvent encore accomplir de nombreuses activités de la vie quotidienne. On remarque, par exemple, que des activités automatiques sont facilement réalisées, mais des difficultés sur-

viennent lorsque les fonctions cognitives doivent être mieux contrôlées (3).

En revanche, avec la progression de la maladie, les difficultés cognitives et comportementales vont s'accroître et se diversifier, le patient va perdre progressivement son autonomie (au stade modéré de l'affection), jusqu'à devenir quotidiennement dépendant de la présence d'une autre personne pour l'organisation de ses activités (au stade sévère). Avec l'évolution, le patient peut même devenir grabataire. A un moment (variable) de son évolution, le patient n'est plus capable de juger adéquatement de sa situation, ce qui posera des problèmes juridiques (concernant la gestion des biens) et éthiques.

LES EXAMENS DIAGNOSTIQUES

Les renseignements concernant l'apparition des symptômes peuvent être fournis par le patient ou par ses proches. Au stade débutant de la maladie, il est souvent indispensable de réaliser un bilan neuropsychologique pour caractériser les difficultés cognitives. Certains tests de mémoire s'avèrent particulièrement intéressants pour fournir des arguments diagnostiques (4). Un bilan biologique est souvent nécessaire pour chercher une carence, un trouble métabolique ou une infection, par exemple.

Un examen par imagerie structurelle du cerveau permet de rechercher une atrophie des régions temporales médianes (parmi les plus atteintes par les lésions de la maladie d'Alzheimer), mais aussi d'autres lésions, par exemple vasculaires, qui pourraient expliquer ou accentuer les symptômes. Un examen par imagerie fonctionnelle de l'encéphale peut montrer la distribution de la perte d'activité cérébrale et donner un argument en faveur du diagnostic. On observe une relativement bonne corrélation entre la diminution des performances aux tests neuropsychologiques et la diminution de métabolisme cérébral mesurée par la tomographie à émission de positons (5).

Une ponction lombaire peut donner des renseignements sur les protéines anormalement déposées dans le cerveau. Des études sont en cours pour caractériser des combinaisons de modifications biochimiques dans le sang, qui pourraient être en faveur d'un diagnostic de maladie de type Alzheimer.

Le diagnostic ne peut être certain que dans de rares cas familiaux, lorsqu'on sait mettre en évidence une mutation génétique. Dans ce cas, une décision difficile va se poser dans la famille pour savoir si des parents asymptomatiques

désirent passer un test de dépistage qui dira s'ils sont porteurs de la lésion génétique. Cette démarche lourde de conséquences demande un accompagnement psychologique bien structuré. Dans les autres cas, on pose un diagnostic de probabilité, qui peut cependant atteindre plus de 90% de concordance avec le diagnostic neuropathologique lorsque plusieurs arguments diagnostiques sont réunis.

LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs médicaments à visée symptomatique existent ou sont à l'étude. Le but de ces traitements n'est pas d'arrêter la progression de la maladie (nous n'en avons pas actuellement la possibilité), mais de diminuer les symptômes comme les troubles d'attention ou l'apathie notamment (6). Les médicaments déjà commercialisés agissent essentiellement comme inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, permettant de corriger partiellement le déficit cholinergique mis en évidence dans cette pathologie (Tableau I). Ils sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. La mémantine, un antagoniste des récepteurs glutaminergiques (type NMDA), est proposée dans le traitement des formes modérément sévères à sévères. On peut aussi employer des médicaments «classiques», par exemple des hypnotiques en cas d'insomnie, mais en cherchant toujours à limiter l'impact sur les fonctions cognitives. Les statines ont également été évaluées dans leur capacité de prévenir ou de ralentir la maladie d'Alzheimer, mais avec des résultats finalement peu spectaculaires et assez controversés, comme discuté par ailleurs (7).

Des recherches ont montré qu'il était possible, à l'aide d'un vaccin, de diminuer la densité des plaques amyloïdes déposées dans le cerveau de patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Cependant, il y a eu des problèmes d'inflammation au niveau du cerveau et des méninges, et de nouvelles pistes sont explorées, par exemple l'administration passive d'anticorps, comme déjà discuté dans un article de la revue (1).

Il y a aussi des pistes thérapeutiques pour diminuer la production de protéines anormales dans le cerveau des patients, qui sont à un stade d'essais cliniques contrôlés (1).

LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

La plus complète des aides non médicamenteuses pour le patient est la réhabilitation cognitive

TABLEAU I. MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE AVEC COMME INDICATION LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

<u>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</u>	
Donézépil	Aricept®
Galantamine	Reminyl®
Rivastigmine	Exelon®
<u>Antagoniste des récepteurs glutaminergiques</u>	
Mémantine	Ebixa®

(8). Celle-ci se repose sur plusieurs principes. On cherche d'abord à définir les capacités préservées du patient, et à bien comprendre ses difficultés. On identifie ensuite les activités de vie quotidienne qui sont importantes pour le patient et ses proches, qui seraient valorisantes pour le patient, et qui sont plus difficiles à poursuivre qu'auparavant. On observe alors quelles sont les étapes difficiles dans la réalisation de l'activité, et on tente de l'adapter aux capacités préservées de l'individu. Cette adaptation passe souvent par un aménagement de l'environnement, et parfois par une aide partielle des proches. L'important est que l'activité puisse être poursuivie et maintienne l'intégration dans le réseau familial et social. La réhabilitation cognitive demande du temps, et les programmes doivent être menés avec des intervenants (neuropsychologues et ergothérapeutes) bien formés. Cependant, la philosophie de cette adaptation peut être expliquée au patient et à ses accompagnants, et peut être adoptée par du personnel d'aide et de soins formé et informé.

Une deuxième intervention importante consiste à expliquer aux proches comment comprendre la maladie et comment réagir. Il est évident que la maladie d'Alzheimer retentit sur tous les proches et leur demande une adaptation importante, qui nécessite un soutien de la part des professionnels, de l'aide et des soins.

A côté de ces grandes approches, plusieurs initiatives sont possibles, qui visent tantôt à procurer des occupations aux patients (et du répit aux familles), tantôt à diminuer l'anxiété ou l'agitation (par la musique, par exemple). On conseille aussi de discuter au fil de la maladie des désirs particuliers du patient, notamment en ce qui concerne la gestion ultérieure de ses biens.

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est inéluctablement progressive. Elle fait peur à juste titre parce que le malade perd au fur et à mesure ses capaci-

tés cognitives et son autonomie sociale, et que des modifications comportementales importantes peuvent survenir. Cependant, l'évolution est fort variable, et elle reste très difficilement prévisible. Il est souvent possible d'adapter la vie quotidienne à la situation clinique, en augmentant les aides pour le patient. Le premier but de l'approche thérapeutique est ainsi de maintenir aussi longtemps que possible des activités valorisantes. Le deuxième objectif est d'offrir une qualité de vie satisfaisante du point de vue du patient (et cette subjectivité, cette prise de perspective de l'avis du patient est souvent très difficile à considérer). Le rôle des accompagnants est primordial, et loin d'être facile. Ils ressentent directement les conséquences de la maladie, et il est indispensable qu'ils reçoivent de l'aide aux différentes étapes d'évolution de la maladie car l'adaptation demande d'importantes ressources.

BIBLIOGRAPHIE

1. Govaerts L, Schoenen J, Bouhy D.— Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 209-215.
2. Salmon E, Perani D, Collette F, et al.— A comparison of unawareness in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, **79**, 176-179.
3. Adam S, Van der Linden M, Collette F, et al.— Further exploration of controlled and automatic memory processes in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2005, **19**, 420-427.
4. Adam S, Van der Linden M, Ivanoiu A, et al.— Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD : The RI-48 task. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2007, **29**, 477-487.
5. Salmon E, Lespagnard S, Marique P, et al.— Cerebral metabolic correlates of four dementia scales in Alzheimer's disease. *J Neurol*, 2005, **252**, 283-290.
6. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al.— Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2008, **148**, 379-397.
7. Scheen AJ, Radermecker RP, Sadzot B.— Des statines pour le cerveau : le point en 2008. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 287-292.
5. Adam S, van der Linden M, Juillerat AC, Salmon E. — The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day care centre: a case report. *Neuropsychol Rehab*, 2000, **10**, 485-509.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. E. Salmon, Centre de la Mémoire, Service de Neurologie, CHU centre-ville, 4000 Liège, Belgique.