

La maladie d'Alzheimer: un défi sociétal et de santé publique

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

Principalement liée à l'âge, la maladie d'Alzheimer représente un vrai défi de santé publique dans nos sociétés où l'espérance de vie est élevée. La plus connue des maladies neuro-dégénératives affecte 2 à 4% des personnes âgées de plus de 65 ans, et 15% des personnes âgées de plus de 80 ans, soit environ 85.000 personnes en Belgique. Elle est liée à une lente dégénérescence des neurones et se caractérise par des troubles de la mémoire, des capacités exécutives, de l'orientation dans le temps et dans l'espace, entraînant une perte progressive des fonctions cognitives et de l'autonomie.

S'il existe des traitements efficaces pour contrer les symptômes cognitifs, une meilleure connaissance de la maladie et le développement de méthodes de diagnostic précoces ouvrent aujourd'hui la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, en particulier dans le domaine novateur de l'immunothérapie.

La maladie d'Alzheimer, du nom du neurologue allemand qui l'a découverte en 1906, consiste en la lente dégénérescence des cellules nerveuses du cerveau. Il s'écoule ainsi parfois plusieurs dizaines d'années avant l'apparition des premiers symptômes. La maladie d'Alzheimer est aussi la forme la plus fréquente de démence. Ce terme désigne non la folie, ou quelque comportement délirant comme on le croit souvent, mais une affection irréversible des facultés mentales et cognitives dont le trait caractéristique est la perte de mémoire et, l'un ou plusieurs des symptômes suivants: l'incapacité à reconnaître des objets, des visages (agnosie), des troubles du langage (aphasie), des difficultés à se repérer dans l'espace et le temps, des troubles du raisonnement, des troubles du comportement et de l'humeur. Tout d'abord insidieuse, la maladie étend son empire sur un nombre croissant de fonctions cognitives, grignotant l'autonomie et l'indépendance des personnes.

Si l'on excepte les rares formes héréditaires de la maladie – environ 2% des cas –, l'âge constitue le principal facteur de risque de la maladie. Toutefois, d'autres facteurs contribuent à son déclenchement tels que l'environnement, les maladies cardiovasculaires (diabète, hypertension, hyperlipidémie), la sédentarité ou les microtraumatismes crâniens répétés. Mais si ces facteurs sont associés à la survenue de la maladie d'Alzheimer, on ne comprend pas pour l'heure, comment et par quels mécanismes s'opère la dégénérescence des neurones.

Cette dégénérescence s'observe à l'imagerie, avec la présence dans le cerveau des patients de

deux types de lésion: les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Ces deux types de lésion sont liés à deux protéines qui signent la survenue et la progression de la maladie: le peptide bêta-amyloïde pour les plaques amyloïdes ou plaques séniles et la protéine tau, pour les dégénérescences neurofibrillaires. Le peptide bêta-amyloïde, naturellement présent dans le cerveau, s'accumule progressivement et forme petit à petit, depuis la région de l'hippocampe jusqu'à l'ensemble du cortex, des plaques dites séniles qui auraient un effet toxique sur les cellules nerveuses. Cette toxicité se traduirait à son tour par l'atteinte (phosphorylation) d'une protéine attachée au cytosquelette même des neurones, la protéine tau, provoquant la désorganisation interne des neurones et leur inévitable étiolement.

L'importance d'un diagnostic fiable et précoce: l'apport des biomarqueurs

Une maladie neuro-dégénérative, telle que la maladie d'Alzheimer, évolue à bas bruits, et ne présente pas les symptômes nets, typiques, immédiatement évocateurs d'une pathologie aiguë.

«Il arrive très souvent», explique le Professeur Patrick Cras (UZA), «que des personnes rendues inquiètes par des troubles de la mémoire viennent d'elles-mêmes à la consultation. Mais, on observe en pratique clinique que ce sont souvent les proches ou la famille qui amènent le patient atteint de la maladie d'Alzheimer. En effet, outre les problèmes de mémoire, ces personnes manifestent des altérations subtiles du comportement, que l'on retrouve d'ailleurs également dans d'autres

formes de démence. Ces modifications ne sont pas suffisamment inquiétantes pour que le patient s'y arrête, mais elles sont assez interpellantes pour que la famille souhaite un diagnostic.

Pour établir celui-ci, on réalise tout d'abord un bilan neuropsychologique. Récemment, les changements de comportement (MBI, Mild Behaviour Impairment) ont été inclus dans les critères de diagnostic les plus récents de la maladie d'Alzheimer. Ce sont des éléments utiles dans l'élaboration du diagnostic, mais ils ne sont pas assez sensibles pour asseoir le diagnostic à eux seuls.

C'est la raison pour laquelle, dans les cliniques de la mémoire, le diagnostic est posé à l'issue d'un bilan neuropsychologique et d'une imagerie par résonance magnétique, ou d'un PET scan.

Dans les grands centres, il est également possible d'effectuer une ponction lombaire, et de tester le liquide céphalorachidien (LCR) avec des biomarqueurs pour l'amyloïde – le composant le plus important des plaques séniles dans la maladie d'Alzheimer – et pour la protéine tau, un autre marqueur de cette maladie ainsi que d'autres formes de démence. Ces biomarqueurs, qui permettent de détecter la maladie à un stade très précoce, ont été développés pour partie en Belgique».

Une prise en charge multidisciplinaire et multidimensionnelle

La détection à un stade encore précoce de la maladie facilite le déploiement des différentes stratégies thérapeutiques à disposition des médecins pour ralentir le cours de la maladie ou en amoindrir les effets.

La maladie d'Alzheimer en Belgique

- **2-4%** des personnes âgées de **plus de 65 ans**
- **15%** des personnes de **plus de 80 ans**

(Source: Inserm, <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>)

La maladie d'Alzheimer représente **entre 60 et 70% des cas de démence** soit: 85.000 personnes

(source: Ligue Alzheimer)

Ainsi, pour atténuer les symptômes cognitifs et améliorer la qualité de vie des malades et de leurs proches, les spécialistes peuvent recourir à des médicaments tels que les inhibiteurs de la cholinestérase, qui visent à rétablir une concentration plus haute d'acétylcholine dans les zones touchées par la dégénérescence neuronale.

Au sein des cliniques de la mémoire, la prise en charge s'appuie sur la collaboration interdisciplinaire (neurologues, neuropsychologues, logopèdes, ergothérapeutes) pour évaluer l'état d'un patient, exercer ses fonctions cognitives, l'épauler dans sa vie quotidienne et maintenir son autonomie le plus longtemps possible.

«D'autres approches non pharmacologiques ont également été initiées avec des personnes âgées ne souffrant pas encore de la maladie. Il s'agit ici», indique le Pr Cras, *«d'interventions multiples et multidimensionnelles où l'on recourt aux exercices physiques, aux jeux, à l'entraînement cérébral en vue de réduire le risque de développement d'une démence. Selon des études récentes, si ces approches sont adoptées à un stade très précoce, elles peuvent donner de bons résultats. Ceci s'explique par le fait d'une part, que la prise en charge physique diminue les facteurs de risque cardiovasculaire associés à la survenue de la maladie d'Alzheimer. Et, d'autre part, par le fait que la stimulation intellectuelle, le développement ou le maintien d'une vie sociale active, l'implication dans des associations, un bon réseau social, réduisent également les risques de développer la maladie ou en ralentissent la progression si elle a débuté».*

Des stratégies thérapeutiques nouvelles: les enjeux de l'intervention précoce

Tous les spécialistes s'accordent à dire que pour rencontrer le défi médical mais aussi sociétal que représente la maladie d'Alzheimer, il convient, puisqu'il s'agit d'une maladie neuro-dégénérative, d'intervenir à un stade très précoce, lorsque les prémisses de la maladie commencent à peine à être visibles à l'imagerie.

Le développement des connaissances scientifiques et médicales quant à l'étiologie de la maladie et la possibilité de la détecter à un stade pré-symptomatique constitue à ce titre de véritables avancées dont la recherche peut s'emparer pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans cette perspective, les solutions les plus prometteuses s'inscrivent dans le champ en plein essor de l'immunothérapie.

«Les laboratoires s'intéressent aux populations de personnes, âgées entre 65 et 85 ans, chez qui l'on a détecté, par imagerie fonctionnelle ou par dosage LCR, un risque élevé de développer la maladie d'Alzheimer mais qui n'en présentent pour le moment aucun symptôme. La population qui manifeste ce risque n'est donc pas», souligne le Pr Patrick Cras, *«strictement équivalente à la population qui développera effectivement la maladie en prenant de l'âge, puisque la survenue de la pathologie dépend d'un ensemble de facteurs. Cette situation place les médecins et les chercheurs devant des questions éthiques. Par exemple: tout un chacun souhaite-t-il réellement savoir qu'il a une forte probabilité d'être atteint*

La démence en voie de pandémie?

En 2015, la démence touche

46,8 millions de personnes.

Selon les estimations de l'OMS, elle pourrait toucher:

- **75,6 millions** de personnes **en 2030**
- **135,5 millions** de personnes **en 2050**

En 2015, il y a eu

7,7 millions de nouveaux cas au niveau mondial, 1 toutes les 4 secondes.

(Source: OMS, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>)

d'une maladie d'Alzheimer? Qu'en est-il du droit à ne pas savoir? Traitera-t-on ces personnes avec de nouveaux médicaments en contexte de recherche scientifique voire plus tard en routine? Faudra-t-il remonter plus loin encore dans le dépistage précoce, sachant que les signes avant-coureurs de la maladie peuvent être détectés des années avant l'apparition des premiers symptômes?

D'un autre côté, nous savons que le traitement de la maladie nécessite d'intervenir à un stade très précoce, avant même que le diagnostic formel ait été posé. Les initiatives de recherche les plus intéressantes s'orientent précisément dans cette direction puisqu'elles visent à prévenir l'accumulation de la protéine amyloïde dans le cerveau, tantôt en injectant des anticorps spécifiquement dirigés contre elle (immunothérapie passive) tantôt en vaccinant (immunothérapie active). Des pistes similaires sont déployées pour cibler la protéine tau».

In fine, une prise en charge respectueuse des patients et de leurs droits doit prendre appui sur leur autonomie et leur capacité de choix, tant pour initier un traitement adapté à leur situation que pour informer des possibilités en recherche. «Dans la prise en charge de mes patients, je veille à ce qu'ils disposent d'une bonne information sur la maladie même si elle compte parmi les maladies difficiles à accepter; sur les techniques thérapeutiques spécifiques; sur les recherches scientifiques faites avec de nouveaux médicaments; et sur les études cliniques en cours. Je dirige ainsi fréquemment les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'autres formes de démence vers des

sites internet où ils pourront trouver quelles études cliniques sont organisées et celles auxquelles ils pourraient, s'ils le souhaitent, participer».

Les chercheurs continuent à s'engager à trouver de nouvelles solutions thérapeutiques en faveur du maintien et de la prolongation de l'autonomie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Leur engagement s'incarne ainsi dans tous les aspects de la prise en charge, et contient en germe, la promesse de solutions thérapeutiques nouvelles.

* Nous remercions le Pr Patrick Cras, chef du service de neurologie à l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA), pour son aimable collaboration.