



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°150

THÈSE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 5 décembre 2014

par

Mlle DESCOURS Constance

Née le 5 Mai 1989

Au Creusot (71)

**ALZHEIMER : REVUE DES THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET
PERSPECTIVES FUTURES**

JURY

M. LE BORGNE Marc, Professeur des Universités

M. ETTOUATI Laurent, Maitre de Conférences des Universités

Mme DESROYS Marie, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Germain GILLET
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques VINCIGUERRA	Directrice : Mme Christine
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P.

NEBOIS, Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)

Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)

Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU – PH)

Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU-HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU – PH - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU - PH)
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU – HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU) 5

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85ème section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87ème section
Madame Mylène HONORAT 85ème section
Monsieur Abdalah LAOUINI 85ème section
Madame Marine CROZE 86ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

A Monsieur Laurent ETTOUATI

Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter la présidence de mon jury.

Merci de votre confiance et de votre disponibilité.

A Monsieur Marc LE BORGNE

Pour avoir accepté d’être mon directeur de thèse.

Merci pour vos conseils qui ont permis à cette thèse de voir le jour, pour la patience dont vous avez fait preuve, la confiance que vous m’avez accordée, l’autonomie que vous m’avez laissée et le soutien que vous m’avez apporté pour la réalisation de ce travail.

Merci d’avoir consacré un temps précieux à la lecture et à la correction de cette thèse.

A Madame Marie DESROYS

Qui me fait l’immense plaisir d’avoir accepté de siéger dans ce jury.

Merci pour ton amitié, ton expérience, ton soutien, tes conseils tout au long de ce travail mais également de ces 7 dernières années.

A mon maître de stage, Livio BERTON

Pour m’avoir fait confiance au point de me confier d’importantes responsabilités et ainsi avoir rendu mon premier stage en production très enrichissant tant professionnellement que personnellement.

Un très grand merci également pour votre soutien lors de ma recherche d’emploi.

A tous le corps enseignant de la Faculté de Lyon et de l’Ecole Polytechnique de Montréal

Pour la qualité de la formation que vous m’avez apportée.

A titre personnel, je tiens à adresser mes remerciements:

A mes parents

Merci de m'avoir permis de faire de si belles études, de m'avoir encouragée tout au long de celles-ci et de m'avoir accordé votre confiance lors de mes choix. Merci d'avoir toujours été présents, même à distance. Considérez ce travail comme l'aboutissement de mes études et mon départ dans la vie active. Vous avez toujours su m'encourager, me soutenir et m'inculquer des valeurs. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour que vous me portez.

A mes frères, belles-sœurs, neveux et nièces.

Merci pour ces belles années passées avec vous.

A toute ma famille et aux amis de ma famille,

Pour leur soutien et leur affection.

A Yoann :

Pour avoir été là pour moi, dans les bons moments comme dans les plus difficiles.

A Marjolaine :

Merci d'être là depuis tant d'années ma quasi sœur! Passé le quart de siècle on ne compte plus!

A mes amis de longue date, Marie-Neiges, Pauline, Mélanie :

Je garderais toujours en souvenir nos escapades à l'improviste souvent tumultueuses! On repart quand?

A mes amis de fac Marie, Bénédicte, Laurence, Manon, Laure, Cyril et Alban

Merci pour ces années passées à Lyon en votre compagnie, pour vos sourires votre bonne humeur, nos soirées, votre accueil parfois...

J'espère que notre amitié résistera aux aléas de la vie, et j'ai bon espoir puisque deux années au Canada ne nous ont éloignés que physiquement!

A mes amis québécois et expatriés

Un grand merci pour votre accueil, pour nous avoir intégrés et fait partager vos connaissances sur les dessins de pompes et vannes, vos passions pour le brassage, les soirées à thème, la cuisine ou encore le vernis! Merci aux membres du COPEC de nous avoir fait découvrir et partager tant de choses! Merci aux hispanophones de m'avoir permis de pratiquer et améliorer mon espagnol!

A mes colocataires Clémence, Anne-Charlotte, Coline, Ségolène, Anne-Laure pour tous les bons moments passés ensemble, les soirées craquages, les frayeurs au moment de rendre les projets, les lâchés prises de veille d'examen autour d'un Cranium québécois et bien d'autres souvenirs vécu en votre compagnie à jamais gravés dans ma mémoire!

Aux « maudits français » rencontrés là-bas et revenus en France, Romaric, Alex, Romain, continuez à prendre bien soin de mes amies!

A mes collègues stagiaires de Sanofi :

Pour avoir rendu Compiègne vivante et fait revivre le Silver!

A ma colocataire Clara pour ta bonne humeur au quotidien qui a éclipsé le mauvais temps environnant.

A Flavie et Pauline pour nos discussions profondes sur le sens à donner à nos existences!

Et à toutes les personnes ayant contribué à ce projet, ainsi qu'à celles qui y sont sensibles.

Sommaire

INTRODUCTION :	21
PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITÉS.....	23
1 HISTORIQUE.....	23
1.1 Période Gréco-Romaine.....	23
1.2 Du Moyen-âge au XIX ^{ème} siècle	23
1.3 Le XX ^{ème} siècle et la découverte d'Alois Alzheimer	25
2 EPIDÉMIOLOGIE.....	29
2.1 Transition démographique et vieillissement des populations	29
2.2 Au niveau mondial.....	29
2.3 Europe	30
2.4 France.....	32
2.4.1 Données de prévalence	34
2.4.2 Données d'incidence	35
2.4.3 Impact sur la mortalité	36
3 CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE	37
3.1 Les symptômes	37
3.1.1 Les troubles cognitifs.....	37
3.1.2 Les troubles du comportement	39
3.1.3 Évolution tardive de la maladie	39
3.2 Le diagnostic.....	40
3.2.1 Critères de classification.....	40
3.2.2 Tests neuropsychologiques et fonctionnels	41

3.2.3	Imagerie.....	43
3.2.4	Bilan biologique.....	44
4	ÉTIOLOGIE	44
4.1	Formes familiales.....	45
4.2	Facteurs de risques :	46
DEUXIÈME PARTIE : LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DISPONIBLES ET LEURS LIMITES		48
1	PHYSIOPATHOLOGIE	48
1.1	Caractéristiques des lésions neuropathologiques	48
1.1.1	Au niveau macroscopique	48
1.1.2	Au niveau microscopique	49
1.2	Conséquences synaptiques	55
2	AUTRES HYPOTHÈSES ÉMISES.....	56
2.1	Hypothèse cholinergique	56
2.2	L'hypothèse glutamatergique/calciq.....	57
2.3	L'hypothèse du stress oxydatif.....	58
2.4	L'hypothèse d'une perturbation de l'homéostat des métaux.....	59
2.5	L'hypothèse inflammatoire	59
3	L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ACTUEL	60
3.1	Les inhibiteurs de l'Acétylcholine estérase : IAChE	60
3.1.1	Modalité d'action	60
3.1.2	Molécules disponibles	62

3.1.3	Efficacité et tolérance.....	63
3.1.4	Perspectives futures de la famille des IChE.....	63
3.2	NMDA/glutamate	65
3.2.1	Modalité d'action	65
3.2.2	Molécule disponible	66
3.2.3	Efficacité et tolérance.....	66
3.2.4	Perspectives futures de la famille	67
4	BRÈVE CONCLUSION SUR LES TRAITEMENTS EXISTANTS.....	67
TROISIÈME PARTIE : THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES DE LA MALADIE		
D'ALZHEIMER ACTUELLEMENT EN ESSAIS CLINIQUES.....		68
1	LES STRATÉGIES	68
2	ESSAIS CLINIQUES EN COURS	72
2.1	Cible : Aβ	75
2.1.1	Inhibiteurs de la production de A β	76
2.1.2	Inhibiteurs de l'agrégation de A β	82
2.1.3	L'élimination A β	84
2.2	Inhibiteurs de la toxicité induite par les protéines Tau	94
2.2.1	Tau antiagrégants	94
2.2.2	Inhibiteurs de l'hyper-phosphorylation.....	96
2.2.3	Augmentation de l'élimination des dégénérescences neurofibrillaires.....	98
2.2.4	Stabilisation des microtubules	99
2.3	Amélioration de la neurotransmission	100
2.3.1	Potentialisation des effets de l'Ach par les récepteurs nicotiniques	101
2.3.2	Agir sur les récepteurs sérotoninergiques.....	102
2.4	Le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif.....	103
2.4.1	Améliorer le fonctionnement mitochondrial	103
2.4.2	Le rôle des antioxydants.....	105

2.5	L'inflammation	106
2.6	La dégénérescence neuronale : neuroprotection et neurorestauration	107
2.7	Autres approches et repositionnement de médicaments existants	109
3	RAPIDE REVUE DES INTERVENTIONS NON MÉDICAMENTEUSES.....	113
	CONCLUSION.....	116
	BIBLIOGRAPHIE :	118
	ANNEXES	154

Liste des figures

Figure 1 : À gauche : Alois Alzheimer. À droite : Auguste D. en Novembre 1902. <i>Images du domaine public</i>	25
Figure 2 : Couverture du dossier d'Auguste D admise le 25 Novembre 1901 et décédée le 08 Avril 1906 (8).....	26
Figure 3 : Dessin des dégénérescences neurofibrillaires du cerveau d'Auguste D. (8).....	27
Figure 4 : Graphique du nombre de personnes vivant avec une démence dans les pays à fort revenu (orange) par rapport au pays à faible et moyen revenus (rouge) (20).	30
Figure 5 : La prévalence de la démence en population générale en 2006 pour différents pays de l'UE à 27 est donnée selon les chiffres de 2 études EuroCoDe (23) et EURODEM (24).	31
Figure 6 : Répartition de la population française au 1er Janvier 2014 d'après les chiffres provisoires de l'INSEE (26).....	32
Figure 7 : Répartition des 60 ans et plus, en France, au 1er Janvier d'après les chiffres de l'INSEE (26).	33
Figure 8 : Taux de personnes de 65 ans et plus atteintes de démence par département en France métropolitaine (34).	35
Figure 9 : Taux standardisés de décès imputables à la maladie d'Alzheimer entre 2000 et 2008 (35).	36
Figure 10 : Représentation schématique d'une coupe transversale de cerveau sain (à gauche) et l'atrophie d'un cerveau à un stade avancé d'Alzheimer (à droite) (54).....	48
Figure 11 : Processus enzymatique de clivage de l'APP transmembranaire (56).....	50
Figure 12 : Structure de la γ -sécrétase (56).....	50
Figure 13 : Processus menant à la formation de plaques amyloïdes (54).....	52
Figure 14 : La protéine Tau dans un neurone normal (a) et atteint (b) (57).	53
Figure 15 : Distribution schématique des DNF d'après Braak and Braak. L'intensité de la coloration est représentative de la densité de DNF (59).	54
Figure 16 : APP et Tau (60).	54

Figure 17 : Effet du peptide A β sur le fonctionnement synaptique Normal (à gauche) ou Pathologique(à droite) (60).	56
Figure 18 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'AChE (78).	61
Figure 19 : Vue schématique du site actif de l'Acétylcholine estérase (56).	61
Figure 20 : Structure des différents IACHe (56).	62
Figure 21 : De gauche à droite: huperzine A, structure générale des huprines, huperzine B et berberine (56).	63
Figure 22 : Structure du ladostigil (83).	64
Figure 23 : Structure de la mémantine (77).	66
Figure 24 : Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer (90).	68
Figure 25: Cibles thérapeutiques (78).	71
Figure 26 : Carte représentative des études cliniques sur le thème de la MA dans le monde le 8 Octobre 2014 (93).	72
Figure 27 : Études en cours sur la MA dans le monde en octobre 2014 (93).	72
Figure 28 : Répartition des essais cliniques par type symptomatif (bleu) ou curatif (rouge) durant 10 ans , de 2002 à 2012 (94).	73
Figure 29 : Répartition des thérapies par cible et par phase (94).	75
Figure 30 : Les approches thérapeutiques majeures au niveau de la cascade amyloïde (95).	76
Figure 31 : Les possibles mécanismes d'Action des anticorps A β (140).	85
Figure 32: Immunisation A β , active et passive (141).	86
Figure 33 : Stratégies thérapeutique pour réduire la neurotoxicité induite par les protéines Tau (57).	94

Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés par tranche d'âge et par genre en France (pour 1000 habitants).	35
Tableau 2 : Les stades de Braak et Braak (58).	54
Tableau 3 : Présentation des Inhibiteurs de l'AchE.	62
Tableau 4 : Nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholine estérase.	65
Tableau 5 : Antagoniste du glutamate.	66
Tableau 6 : Différentes stratégies et cibles thérapeutiques pour vaincre la MA (92).	70
Tableau 7 : Mécanisme d'action des composé à l'essai au 27 février 2014 (94).	74
Tableau 8 : Inhibiteurs de la BACE en essais cliniques d'après les bases de données d'Alzforum.org et ClinicalTrial.gov.	77
Tableau 9 : Inhibiteurs de la γ -sécrétase.	78
Tableau 10 : γ -sécrétases modulateurs.	80
Tableau 11 : Les promoteurs de l' α -sécrétase en essais cliniques.	81
Tableau 12 : Petites molécules anti-agrégantes non peptidiques	83
Tableau 13 : Agents complexants des métaux.	84
Tableau 14 : Principaux vaccins candidats en essais cliniques pour l'immunisation active.	88
Tableau 15 : Principaux candidats de l'immunisation passive (153).	91
Tableau 16 : Avantages et inconvénients de l'immunisation active versus passive.	93
Tableau 17 : Inhibiteurs de l'agrégation des protéines Tau.	95
Tableau 18 : Principaux inhibiteurs de la GSK3	97
Tableau 19 : Immunothérapie anti-Tau.	99
Tableau 20 : Stabilisateurs des microtubules.	100
Tableau 21 : Agonistes des récepteurs nicotiniques.	102

Tableau 22 : Agents sérotoninergiques.....	103
Tableau 23 : Thérapie mitochondriale.	104
Tableau 24 : Exemple d'un antioxydant parmi les plus étudiés.	105
Tableau 25 : Quelques anti-inflammatoires étudiés pour lutter contre la MA.....	106
Tableau 26 : NGF pour lutter contre la MA.....	108
Tableau 27 : Autres approches thérapeutiques médicamenteuses au stade d'essais cliniques.	110
Tableau 28 : Les aliments thérapeutiques (286).	114

Abréviations couramment utilisées

A β : peptide β -Amyloïde

Ach : Acétylcholine

ADAM : A Desintegrin And Metalloprotease

ADI : Alzheimer Disease International

ADL : Activities of Daily Living

AFP : Agence France Presse

AICD : APP Intra Cellular Domain

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection Longue Durée

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

ApoE : Apolipoprotein E

APP : Amyloid Precursor Protein

APH-1 : Anterior pharynx defective phenotype 1

BACE1 : Beta-site APP Cleaving Enzyme 1

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CDK5 : Cyclin Dependent Kinase 5

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CRP : C Reactive Protein

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies

DCL : Démence à Corps de Lewy

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder-4th edition-Texte Revised

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

EDF : Échelle de Dysfonctionnement Frontal

EUROCODE : European Cooperation on Dementia

EURODEM : European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia Group

FDA : Food and Drug Administration

FFMA : Formes Familiales de la Maladie d'Alzheimer
GABA : γ -Aminobutyric Acid
GDS : Geriatric Depression Scale
GRECO : Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives
GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase 3
HAS : Haute Autorité de Santé
IACHe : Inhibiteur de l'Acétylcholine Estérase
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IDE : Insulin Degrading Enzyme
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IRM : Imagerie à Résonance Magnétique nucléaire
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
MA : Maladie d'Alzheimer
MAAD : Maladie d'Alzheimer et Autres Démences
MCI : Mild Cognitive Impairment
MIS : Memory Impairment Screen
MMSE : mini mental state examination
NEP : Neprilysin
NIA : National Institute of Aging
NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA : N-methyl D-Aspartate
NPI : NeuroPsychiatric Inventory
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAQUID : Personnes âgées Aquitaine ou QUID des personnes âgées
PAS : Peripheral Anionic Site
PEN-2 : Presenilin Enhancer 2
PHF : Paires Hélicoïdales de Filaments
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PP2A : Protein Phosphatase 2 A

PS1 and 2 : Presenilin 1 and 2

SD : Standard Deviation

SDAT : Démence Sénile de Type Alzheimer

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TEMP : Tomographie d'Émission Monophotonique

TEP : Tomographie à Émission de Positrons

TSH : Thyroestimuline Hypophysaire

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain

Introduction

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative multifactorielle principalement liée au vieillissement. Elle apparaît en général dans sa forme la plus commune après 60 ans et touche plus de 5 millions de personnes en Europe (1). Elle engendre un déclin progressif des facultés cognitives, la personne atteinte à de plus en plus de difficulté à mémoriser les événements, à reconnaître les objets et les visages, à se rappeler la signification des mots, à exercer son jugement et fini par éprouver des difficultés à réaliser des actions de la vie quotidienne. L'importante prévalence chez les seniors et la perte d'autonomie en résultant font de la lutte contre la maladie d'Alzheimer un véritable enjeu sociétal.

A l'heure actuelle, les traitements autorisés sont à visée symptomatique et appartiennent à deux familles. Pour les stades légers à modérés de maladie d'Alzheimer, des inhibiteurs de la choline estérase sont prescrits. Trois molécules appartenant à cette première famille sont disponibles sur le marché. Pour les stades plus avancés, de modérés à sévères, il n'existe qu'une molécule disponible : la mémantine de la famille des antagonistes du N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Or ces molécules ne font que ralentir la progression de la maladie sans s'attaquer à ce qui la cause, et leurs effets bénéfiques ne semblent pas perdurer dans le temps.

Pour pallier à ce manque, la recherche s'oriente depuis quelques années vers des traitements à but curatif, qui ne se contenteraient plus de masquer les symptômes. Surnommés « disease-modifying drugs » en anglais, ces nouvelles molécules étudiées ciblent différentes voies de la pathogénèse qui seront détaillées dans ce travail après restitution des connaissances entourant la maladie d'Alzheimer (historique, épidémiologie, physiopathologie et traitements actuels). Seules les molécules les plus avancées dans des études cliniques randomisées en double aveugle chez l'homme seront abordées (phase 2 et 3 principalement) pour chaque cible. Parmi les stratégies adoptées, celles visant la production et l'élimination des protéines β -amyloïdes, appartenant aux lésions caractéristiques de la maladie, sont les plus avancées. La modulation de

l'agrégation anormale de neurofilaments constitués de protéines Tau (une autre lésion caractéristique de la maladie) et l'amélioration du dysfonctionnement métabolique cérébral sont également évalués. Certains échecs récents dans ce domaine seront mentionnés car ils permettent de mieux comprendre la maladie, d'améliorer la conception des futures études cliniques, et soulignent les défis qui restent à relever pour obtenir le candidat idéal.

PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

1 Historique

Bien que le nom de maladie d'Alzheimer n'apparaisse qu'au début du XX^{ème} siècle, la démence sénile est, elle, connue depuis l'Antiquité (2).

1.1 Période Gréco-Romaine

L'une des plus anciennes références au déclin mental relatif à l'âge est attribuée au physicien Grec Pythagore, 7 siècles avant J-C. Celui-ci divisait la vie en 5 paliers correspondants aux âges suivants: 7, 21, 49, 63, et 81ans, les deux derniers désignaient les personnes âgées et étaient associés à un déclin physique et mental du sujet. Cette régression mentale observée chez les personnes âgées conduisit même à une modification de la loi grecque par le juge Solon (500 avant J-C) concernant les héritages. Il y cite l'âge avancé comme facteur à prendre en compte « la décision prise ne doit pas être influencé par la douleur, la violence, les drogues, l'âge avancé ou la persuasion d'une femme » (2). Alors qu'à la suite de Pythagore, Hippocrate (460-377 avant J-C) considéré comme le père de la médecine, ou encore Platon et son étudiant Aristote (384-322 avant J-C), s'accordèrent pour voir le déclin mental comme inévitable à un certain âge, le philosophe Romain Cicéron (II^{ème} siècle avant JC) remarqua que la démence sénile ne touchait pas toutes les personnes âgées mais seulement les « faibles d'esprit ». Le physicien romain Galien (150-200 avant J-C) consigna ses découvertes en ajoutant à la liste des maladies mentales le déclin cognitif lié à l'âge selon le point de vue d'Hippocrate.

1.2 Du Moyen-âge au XIX^{ème} siècle

Après la mort de Galien et jusqu'au XVI^{ème} siècle rares sont les écrits mentionnant une démence liée à l'âge. On peut toutefois citer le Moine Franciscain Frère Roger Bacon

(1214–1294), qui écrivit un travail sur le sujet intitulé « Méthodes pour prévenir l'apparition de la sénilité ».

A partir du XVI^{ème} siècle le corps médical connaît un regain d'intérêt pour les maladies mentales en particulier avec la publication en 1583 du livre de Barrough, traitant des maladies mentales et basé sur l'œuvre de Galien. En 1684, Thomas Willis offre une classification des maladies mentales dans son livre « Pratique de la physique ».

Au cours du XVIII^{ème} siècle, plus précisément en 1776, le pathologiste William Cullen remet en cause les théories d'Aristote sur « la circulation du sang » et d'Hippocrate sur « la nature de humeurs », et classifie en quatre catégories les pathologies mentales dont une nommée névrose qui contient pour la première fois une définition de la démence sénile décrite comme le déclin de la perception et de la mémoire à un âge avancé.

Au début du XIX^{ème} siècle, malgré les résistances rencontrées, Philippe Pinel, considéré comme le fondateur de la psychiatrie moderne, dans son livre « traité sur la folie » imprimé en 1806, réussit à présenter la folie comme une maladie et non comme un crime ce qui rendit possible l'étude des désordres mentaux. C'est lui qui introduisit le terme de démence qui dérive du latin « de » (hors de) et « mens » (esprit). L'un de ses étudiants, Esquirol (1772-1840), créa par la suite les fondations de la classification moderne des maladies mentales en séparant les concepts de démence, arriération mentale et psychoses fonctionnelles. Il proposa une définition de la démence qui reste encore valable de nos jours : « une affection cérébrale [...] caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté » ainsi « l'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois, c'est un riche devenu pauvre » (3).

La première description des plaques séniles remonte en 1892, à Paris sur un cas d'épilepsie par Blocq et Marinesco (4). En 1898 Emil Redlich décrivit ce qu'il appela « miliare sklerose » (sclérose miliaire) sur 2 cas de démence sénile suivis par Arnold Pick à Prague (5).

1.3 Le XX^{ème} siècle et la découverte d'Alois Alzheimer

Finalement la première description de la maladie d'Alzheimer telle qu'on la connaît remonte au XX^{ème} siècle, en 1907 par la publication d'Alois Alzheimer sur le cas d'Auguste D. une femme de 51 ans (6,7). La même année, O. Fischer relata également la présence de plaques chez 12 des 16 cortex cérébraux de personnes atteintes de démence sénile qu'il observa. En revanche, Alzheimer fut le premier à mentionner les dégénérescences neurofibrillaires associées, qui plus est, sur une personne aussi jeune. Fischer ne le fit qu'en 1910 lors d'une analyse rétrospective sur plus de 275 cerveaux, alors qu'Alzheimer les avaient d'ores et déjà décrites en 1907 (5).

Pour relater les faits plus en détails, c'est le 25 Novembre 1901, à l'hôpital de Francfort qu'un neurologue allemand du nom d'Alois Alzheimer examine pour la première fois Auguste D. une femme de 51 ans. Il nota qu'elle présentait de nombreux symptômes allant d'une compréhension et d'une mémoire réduite, jusqu'à l'aphasie, la perte du sens de l'orientation mais également des comportements imprévisibles, de la paranoïa, des hallucinations auditives et un délabrement psychosocial avancé.

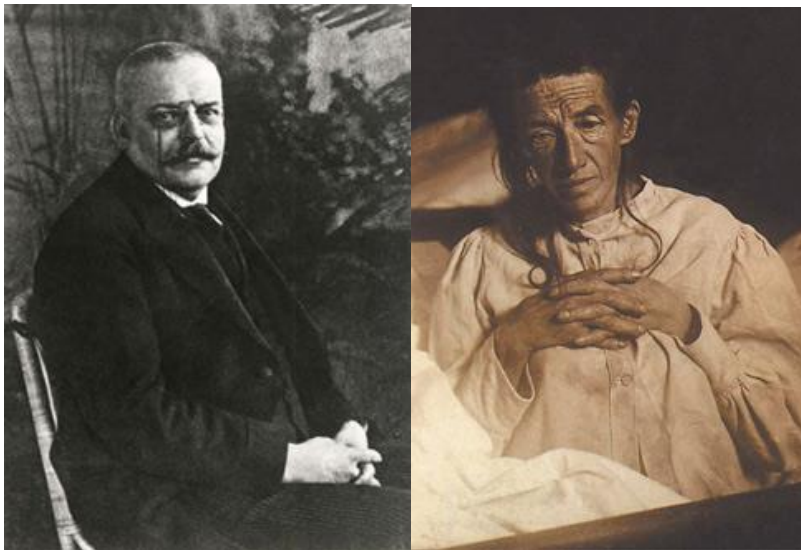


Figure 1 : À gauche : Alois Alzheimer. À droite : Auguste D. en Novembre 1902. Images du domaine public.

Après son installation en 1903 à la clinique psychiatrique royale de Munich dirigée par Emil Kraepelin, Alzheimer continua de suivre le cas d'Auguste D. jusqu'au décès de celle-ci le 8 avril 1906 à Francfort. Pendant toutes ces années, Alois Alzheimer consigna l'ensemble des interrogatoires menés avec la patiente dans son dossier médical. Celui-ci fut égaré en 1909 et retrouvé seulement en 1995.



Figure 2 : Couverture du dossier d'Auguste D admise le 25 Novembre 1901 et décédée le 08 Avril 1906 (8).

Alois Alzheimer obtient de la famille de sa patiente la permission de pratiquer une autopsie et demanda qu'on lui envoie les rapports et le cerveau d'Auguste D. Il constate d'abord une atrophie cérébrale diffuse, particulièrement au niveau du cortex avec un certain degré d'athérosclérose des gros vaisseaux cérébraux. Poursuivant son examen au microscope, il utilise la technique d'imprégnation argentique de Bielschowsky (à base de sels d'argent) pour colorer ses fines tranches de tissu cérébral. L'étude histologique met en évidence des plaques, des enchevêtrements neurofibrillaires : les neurofibrilles sont assemblées en faisceaux épais et des petits foyers miliaires constitués d'une substance anormale apparaissent disséminés dans les couches superficielles du cortex.



Figure 3 : Dessin des dégénérescences neurofibrillaires du cerveau d'Auguste D. (8).

C'est le 4 novembre 1906, lors de la 37^{ème} Conférence des psychiatres allemands à Tübingen, qu'Alois Alzheimer décrit pour la première fois un type de démence suivi d'une publication en 1907 d'un article intitulé : « Une maladie caractéristique grave du cortex cérébral ». À l'initiative d'Emil Kraepelin son collègue, patron du laboratoire de Munich considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique, cette maladie portera le nom de maladie d'Alzheimer. Cet éponyme Alzheimer était utilisé à l'origine pour qualifier la démence présénile puis fut généralisé pour décrire la démence sénile de type Alzheimer (SDAT).

Le cas d'Auguste D. est à nouveau étudié et fait l'objet d'une publication par Perusini en 1909 en Italie. En 1910, ce même cas apparaît dans la huitième édition du livre « textbook of Psychiatry » de Krapelin. En 1911 Alois Alzheimer va publier un second article plus détaillé où il relate entre autres le cas de Johann F., un autre patient décédé à l'âge de 57 ans atteint de ce qui était entre-temps devenu la « maladie d'Alzheimer » (9). De 1907 à 1914, une trentaine de cas de maladie d'Alzheimer sont publiés dont une dizaine par les chercheurs de l'institut de Munich : A. Alzheimer, G. Perusini et F. Nissl. Le 19 décembre 1915, Alois Alzheimer meurt prématurément à l'âge de 51 ans des suites de complications rénales et cardiaques.

S'en suivent 3 phases relatives à la connaissance de la maladie d'Alzheimer :

- Dans un premier temps jusqu'en 1983, on assiste à une phase descriptive, de nombreux scientifiques démontrent la présence de lésions cérébrales spécifiques et tentent de les caractériser. On peut ici citer les travaux du psychiatre Belge Divry en 1927 à l'origine du concept de plaques amyloïdes pouvant être colorées au Rouge Congo. Kidd en 1963, grâce à l'arrivée du microscope électronique pu prouver que les dégénérescences neurofibrillaires sont constituées de paires hélicoïdales de filaments (PHF) (10).
- En 1978, le neurologue Robert Katzman et le neuropathologiste Robert Terry organisent l'une des premières réunions internationales sur la démence à la suite de laquelle la démence sénile et la démence présénile d'Alzheimer se trouvent réunies sous le diagnostic de maladie d'Alzheimer qui devint alors l'une des plus fréquentes maladies neurologiques.
- De 1984 à 1997, de nombreuses précisions moléculaires et génétiques apparaissent avec entre autre la découverte par Glenner et ses collaborateurs du peptide A β (11) et l'identification de la protéine Tau dans les PHF par Brion et ses collaborateurs en 1985 (12). Durant toutes ces années la classification de la maladie évolue également.

En 1994, la première molécule anticholinestérasique contre la maladie d'Alzheimer est autorisé et commercialisé : la tacrine (Cognex[®]), mais fut vite retirée à cause de ses effets indésirables (13), la deuxième génération d'anticholinestérasiques a vu le jour avec Aricept[®] (donépézil) en 1997 (14). En 1999 a lieu le premier essai de vaccination active anti peptide béta-amyloïde sur des souris (15). Il fut stoppé à cause d'effets indésirables graves (encéphalites) dans 6% des cas lors des essais chez l'homme en 2001 (16).

Désormais, la recherche en est à l'amélioration de la compréhension des premiers stades du développement la pathologie et du diagnostic précoce des MCI (troubles légers annonciateurs ou « mild cognitive impairment » en anglais). La seconde phase de

recherche est axée sur la mise en place de stratégies thérapeutiques nouvelles que nous verrons plus en détails par la suite.

2 Epidémiologie

2.1 Transition démographique et vieillissement des populations

Depuis plusieurs années maintenant, grâce au développement socio-économique et à l'amélioration des conditions de santé, le taux de mortalité chute. Mais l'indice de fécondité diminue également au point de passer sous le seuil de remplacement des générations fixées à 2,1 enfants par femme dans certains pays comme par exemple au Japon avec 1,39 enfant par femme (17).

De ce fait, la part des personnes âgées de 80 ans et plus passera de 4% en 2010 à près de 10% de la population pour les pays membres de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économique) en 2050 (17).

Ce constat n'est pas valable uniquement pour les pays membre de l'OCDE. En effet, le doublement de la part des plus de 65 ans, passant de 7% à 14% se fera plus rapidement dans les pays en voie de développement: en 21 ans seulement au Brésil (2011-2032) alors qu'il a fallu à la France 115 ans pour atteindre ce résultat (1865-1980), et 69 ans aux États-Unis (1944-2013) (17).

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les plus de 60 ans représenteront 22% de la population mondiale en 2050 soit environ deux milliards de personnes dont plus 400 millions de personnes âgées de 80 ans et plus (18).

2.2 Au niveau mondial

Il faut savoir qu'à l'heure actuelle, la maladie d'Alzheimer est la démence la plus courante. Elle serait responsable à elle seule de plus de 60% des cas de démence.

A travers le monde, en 2010, on compte 35,6 millions de personnes atteintes de démence, un chiffre qui pourrait atteindre 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050 selon les prévisions de l'OMS(19). Chaque année c'est ainsi plus de 7,7 millions de personnes qui

sont nouvellement touchées par ce fléau (1 cas toutes les 4 secondes). Cette augmentation de la prévalence laisse envisager des coûts considérables en terme de santé publique puisque 604 milliards de dollars sont déjà dépensés pour les démences chaque année en traitements et soins aux États-Unis. Or plus de la moitié des personnes concernées vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (58%) et cette proportion pourrait dépasser les 70% d'ici 2050, comme le projette le graphique ci-dessous.

The growth in numbers of people with dementia in high income countries and low and middle income countries

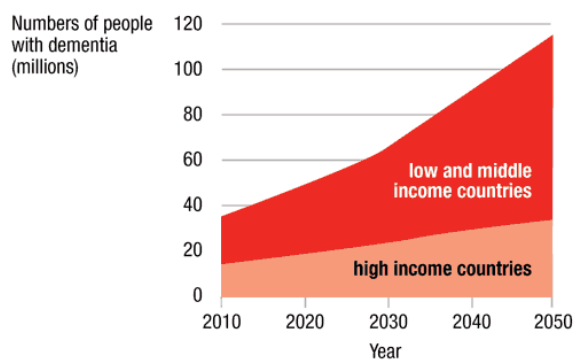


Figure 4 : Graphique du nombre de personnes vivant avec une démence dans les pays à fort revenu (orange) par rapport au pays à faible et moyen revenus (rouge) (20).

Selon le classement international publié par The Lancet, en 2001, la Chine et l'Union Européenne détiennent le record du nombre de personnes souffrant de démences avec 5 millions de personnes atteintes. Viennent ensuite les États-Unis (2,9 millions), l'Inde (1,5 million), le Japon (1,1million), la Russie (1,1 million) et l'Indonésie (1 million) (21).

2.3 Europe

La maladie d'Alzheimer touche plus de 5 millions de personnes en Europe (1).

La prévalence chez les plus de 60 ans est de 5,4% en Europe de l'Ouest, 3,8% en Europe de l'Est dans les régions à faible mortalité et 3,9% dans les régions à plus forte mortalité chez l'adulte. La prévalence est une donnée épidémiologique prenant en compte le

nombre total de cas d'une maladie par rapport à la population générale à un instant donné.

L'incidence quant-à-elle est estimée à 8,8‰ en Europe de l'Ouest, 7,7‰ en Europe de l'Est dans les régions à faible mortalité et 8,1‰ dans les régions à plus forte mortalité chez l'adulte. L'incidence représente le nombre de nouveaux cas enregistrés sur une période donnée, par rapport à la population moyenne de la période étudiée et est donc toujours plus faible que la prévalence.

C'est en Europe de l'Est, dans les régions où le taux de mortalité est faible, qu'il faudra faire face à la plus grosse augmentation de la proportion de personnes vivant avec une démence, 169% d'augmentation entre 2001 et 2040 (22).

Selon les données de deux études menées au niveau Européen : EuroCoDe (23) de 2006 à 2008 et EURODEM (24) basée sur 12 populations de 8 pays en 1999, les chiffres de prévalence des démences varient mais l'augmentation est bien corrélée à l'âge avancé.

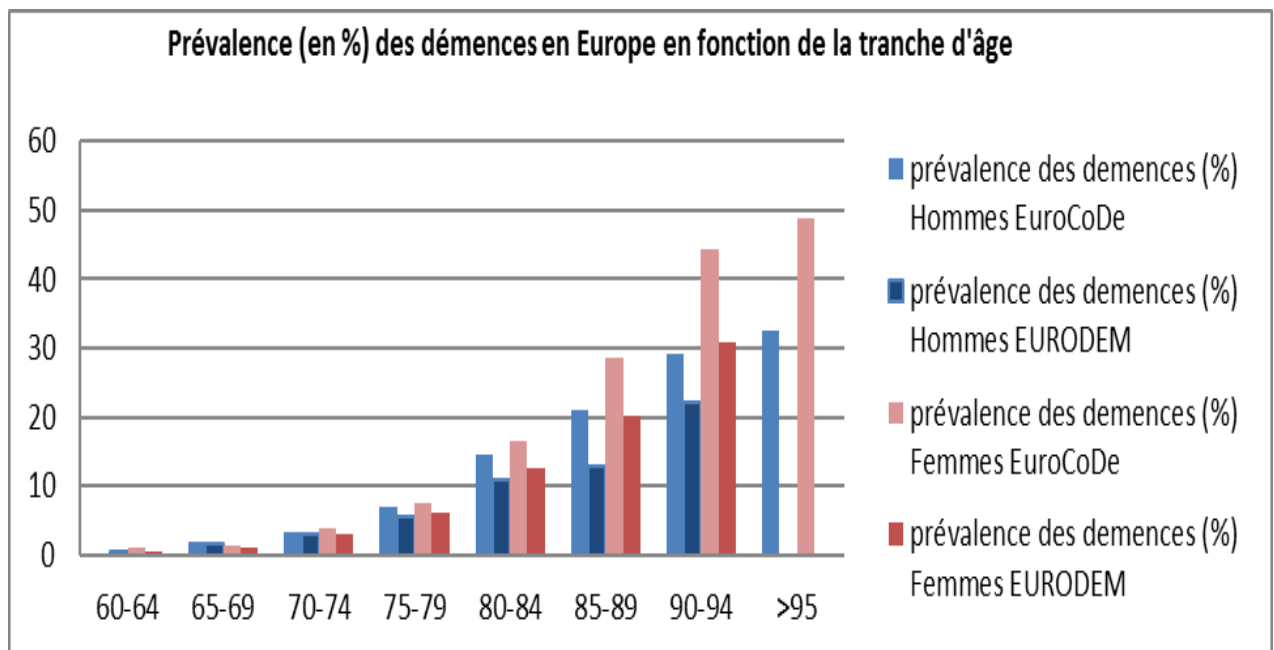


Figure 5 : La prévalence de la démence en population générale en 2006 pour différents pays de l'UE à 27 est donnée selon les chiffres de 2 études EuroCoDe (23) et EURODEM (24).

2.4 France

Avant de donner des chiffres concernant la maladie d'Alzheimer en elle-même, qui sont incertains en raison des difficultés de diagnostic, il est bon d'avoir quelques notions de démographie générale. Ainsi en 2010, plus de 14 millions de français ont plus de 60 ans (25). Ce chiffre est en constante augmentation, d'après les chiffres provisoires de l'INSEE (26) au premier janvier 2014, presque 16 millions de français ont 60 ans et plus, ce qui représente 24% de la population française. Plus de la moitié sont des femmes (56,2%), l'écart homme/ femme se creuse avec l'âge, comme en atteste l'agrandissement de la part des plus de 60 ans.

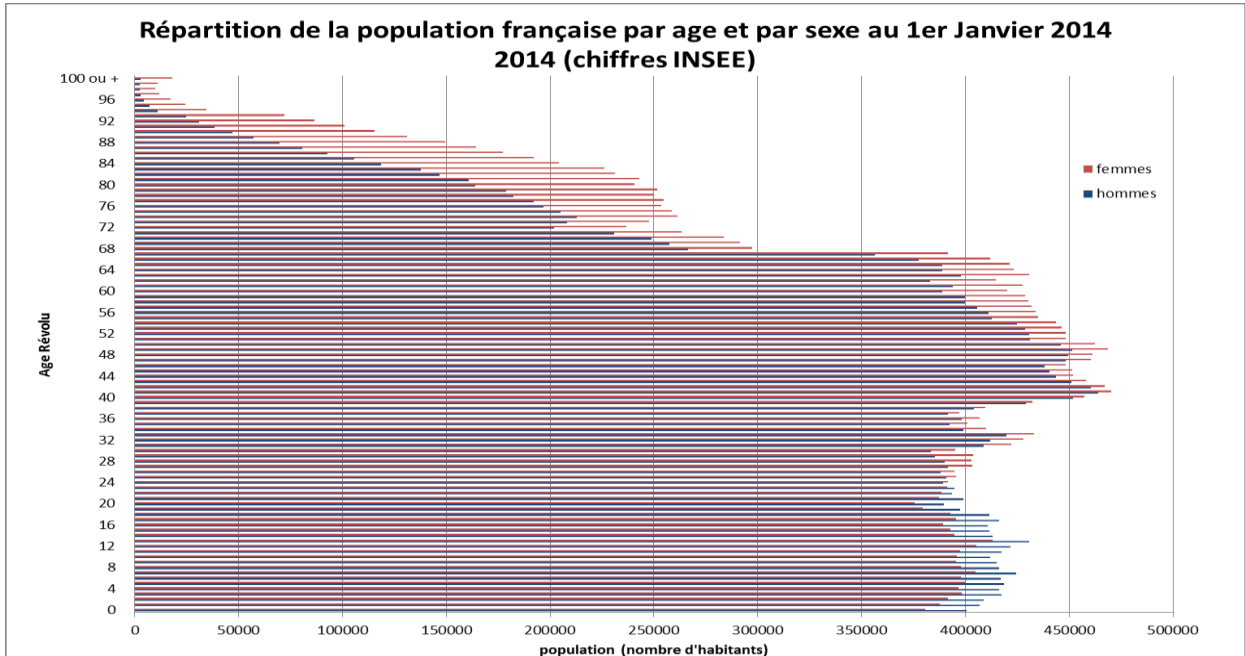


Figure 6 : Répartition de la population française au 1er Janvier 2014 d'après les chiffres provisoires de l'INSEE (26).

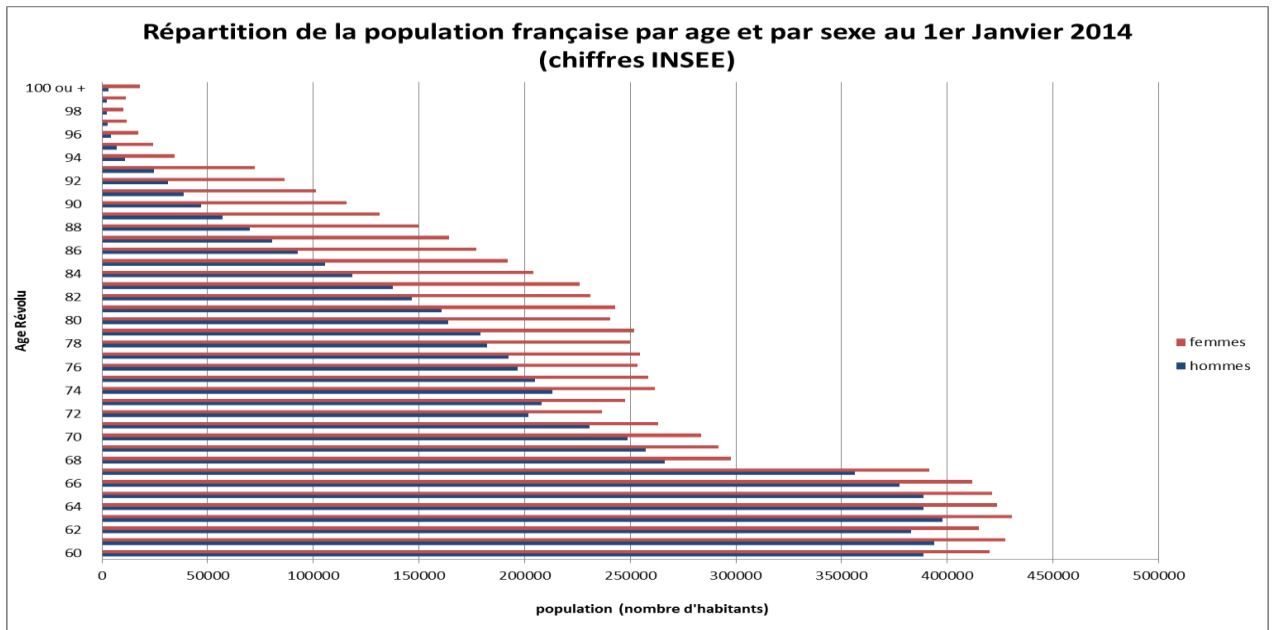


Figure 7 : Répartition des 60 ans et plus, en France, au 1er Janvier d'après les chiffres de l'INSEE (26).

Si la baisse de mortalité enregistrée ces dernières années se poursuit, en 2050 les plus de 60 ans pourraient atteindre 22,4 millions d'individus soit 31,5% de la population française.

Il est très difficile d'obtenir des données d'incidence et de prévalence fiables à l'échelle d'un pays. Les données d'incidence et de prévalence disponibles pour la France proviennent principalement 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 chez des sujets âgés de plus de 65 ans. La prévalence a été estimée une première fois en 1989 et réévaluée en 1999 sur les plus de 75 ans survivants de la cohorte initiale (27). Des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) proposant des résumés de sortie standardisés de 1997 à 2000, maladie d'Alzheimer en cause principale ou associée sont également utiles pour déterminer la prévalence et l'incidence des MAAD (Maladie d'Alzheimer et autres démences).

2.4.1 Données de prévalence

En prenant en comptes les résultats de prévalence de l'étude EuroDem et en les adaptant à la population française, le résultat obtenu donne une estimation de trente-deux mille personnes de moins de 65 ans présentant une démence en 2004 en France (28). Mais ces chiffres proviennent d'extrapolations dont la précision n'est pas suffisante, il n'y a pas de données véritablement fiables pour les moins de 65 ans à l'heure actuelle en France.

D'après l'étude PAQUID, en 1999 la prévalence globale de la maladie d'Alzheimer chez les plus de 75ans était estimée à 17,8% (13,2% pour les hommes et 20,5% pour les femmes) (29), contre 7,7% en 1989 (30). Le détail par tranche d'âge et genre est fourni dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe en France(29,31).

Tranches d'âge	Prévalence (%)	
	Hommes (PAQUID)	Femmes (PAQUID)
75-79	7,7	5,7
80-84	12,5	16,6
>85	23,9	38,4

En rapportant ces chiffres à la population française de 2004 (32), le nombre de personnes démentes de 65 ans et plus en France en 2004 est estimé à 856 662 d'après le rapport ministériel de 2005 sur la maladie d'Alzheimer (33). Ces chiffres ont permis d'établir des projections pour 2020 comme présentés sur la figure ci-dessous établie par l'Agence France Presse (AFP) et montrant les disparités géographiques en France.

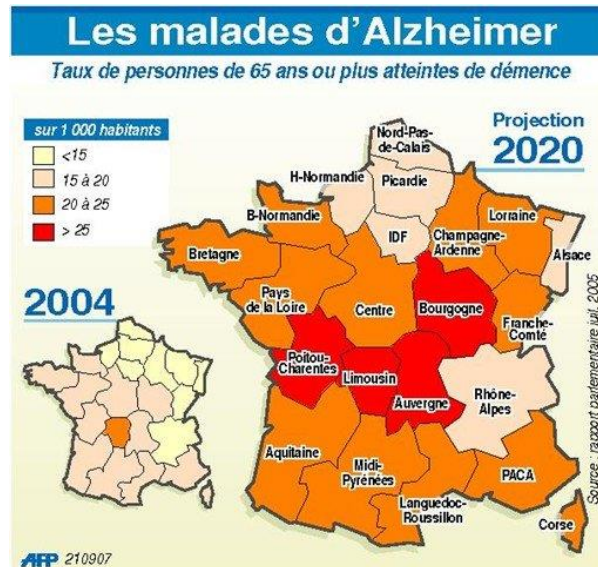


Figure 8 : Taux de personnes de 65 ans et plus atteintes de démence par département en France métropolitaine (34).

2.4.2 Données d'incidence

De la même manière, le nombre de nouveaux cas annuels en 2004 est estimé à 186 586 à partir des données PAQUID et INSEE (33). Les données d'incidence par tranche d'âge et genre sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés par tranche d'âge et par genre en France (pour 1000 habitants).

Tranche d'âge	Incidence (‰)	
	Hommes (PAQUID)	Femmes (PAQUID)
65-69	3,4	1,8
70-74	6,6	4,8
75-79	19,1	18,5
80-84	26,5	36,3
85-89	37,3	53,0
>90	57,0	106,7

D'après PAQUID (sur 10 années de suivi, données non publiées).

2.4.3 Impact sur la mortalité

En 2008, en France, on dénombrait 543 139 décès dont 3,2% (17 283 décès) imputables à la maladie d'Alzheimer. Ces chiffres en font la 4^{ème} cause de mortalité en France tout sexe confondus, après les cancers (29,6%), les maladies de l'appareil circulatoire (27,5%), et les accidents (4,6%). Chez les femmes, la maladie d'Alzheimer se place même en troisième position, devant les accidents, avec 12 282 décès soit 4,6% des décès féminins.

Si on compare l'évolution des décès dus à la maladie d'Alzheimer entre 2000 et 2008, on observe une forte progression de 71,8% alors que la plupart des autres causes de décès montrent une nette diminution durant le même laps de temps. La figure 9 présente l'évolution des taux de décès imputables à la maladie d'Alzheimer entre 2000 et 2008 (35).

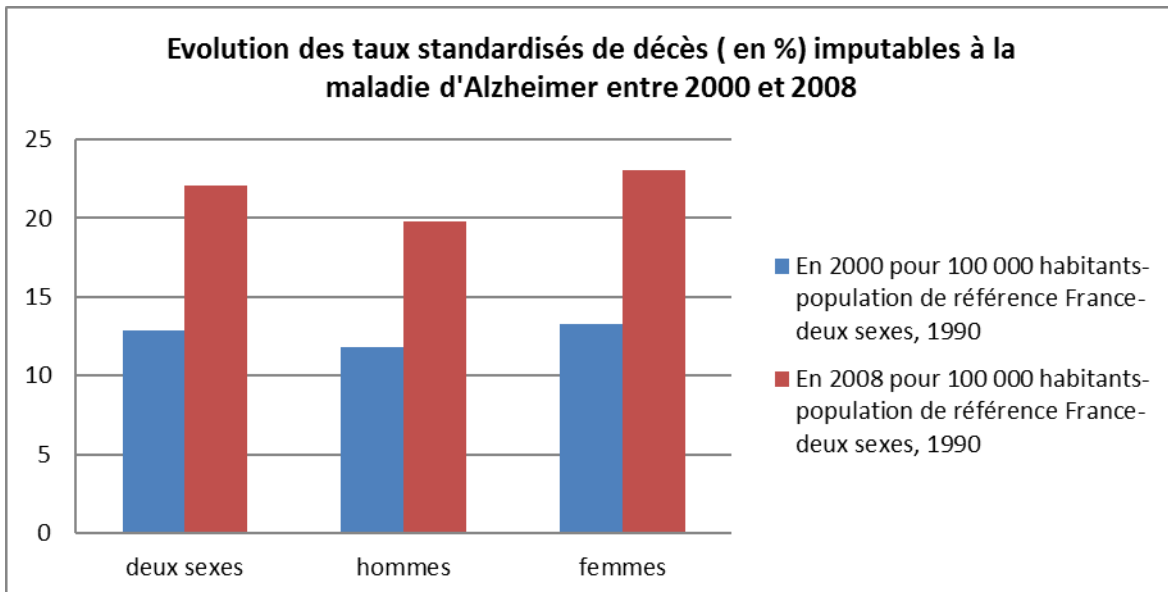


Figure 9 : Taux standardisés de décès imputables à la maladie d'Alzheimer entre 2000 et 2008 (35).

Outre les décès, les MAAD conduisent à des affections longues durées (ALD) et donc à des hospitalisations. Ainsi, entre 2007 et 2010, le nombre de patients hospitalisés en lien

avec une MAAD a augmenté de 7,8% (316 364 en 2007 contre 341 058 en 2010) avec une durée moyenne de 9 jours (36).

3 Clinique et diagnostique

Il est difficile de repérer les premiers symptômes de la MA. Ils apparaissent progressivement sur des mois voire même des années. La maladie d'Alzheimer peut débuter de façon insidieuse, par un épisode de dépression par exemple. Cependant les troubles de la mémoire sont le plus souvent les premiers signes de la maladie. Ce qui amène généralement à consulter c'est l'inquiétude de l'entourage au vu d'un proche qui ne se souvient pas d'un événement récent, comme ce qu'il a fait la veille par exemple. Comme nous allons le voir, les symptômes cliniques retrouvés chez le malade sont peu spécifiques, ce qui rend le diagnostic clinique compliqué et incertain. Les recommandations établies sont celles de la Haute Autorité de Santé (HAS) formulées par un groupe d'experts sous formes de *guidelines* européens (37,38).

3.1 Les symptômes

3.1.1 Les troubles cognitifs

3.1.1.1 *Fonctionnement de la mémoire*

Quand un souvenir se met en place, plusieurs neurones du cerveau sont activés en même temps. Ainsi la transmission du message de l'un à l'autre est facilitée. Pour rappeler un souvenir, le même réseau de neurones est réactivé.

Il existe deux types de mémoire :

La mémoire à court terme (aussi nommée mémoire de travail) permet de retenir une information pendant une courte durée. Par exemple, elle permet de retenir un numéro avant de le noter. Elle utilise une région située dans le cortex préfrontal.

La mémoire à long terme peut être sous divisée entre mémoire implicite (ou procédurale) et explicite (ou déclarative). La mémoire implicite est la mémoire des processus inconscients, comme les capacités motrices (faire du vélo, nager...). La

mémoire explicite est séparée entre la mémoire épisodique (ou autobiographique) et la mémoire sémantique (culture générale). La mémoire épisodique utilise un circuit de réseaux neuronaux (circuit de Papez) situé dans la partie médiane du cerveau. L'hippocampe est le principal élément de ce circuit. L'acétylcholine et le glutamate sont deux neuromédiateurs essentiels au fonctionnement de l'hippocampe. La mémoire implicite est quant à elle indépendante de ce réseau (39).

3.1.1.2 *L'amnésie*

L'évaluation des troubles de la mémoire est un point fondamental pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Pour tester la mémoire de travail des patients, différents tests existent comme par exemple l'épreuve de rappel des 5 mots, le Memory Impairment Screen (MIS). Ces tests permettent de mesurer l'atteinte sur la mémoire à court terme (40).

Les malades d'Alzheimer conservent la mémoire implicite, alors que leur mémoire explicite est touchée. La mémoire épisodique fait défaut, d'où une désorientation dans le temps et l'espace observée chez de nombreux patients (oublier une date, se perdre...) La mémoire sémantique est elle aussi touchée.

3.1.1.3 *L'aphasie*

Le malade à tendance à chercher ses mots, prend un mot pour un autre ou utilise fréquemment les mots "truc" et "machin". Les mots abstraits disparaissent souvent en premier.

3.1.1.4 *L'apraxie gestuelle*

On observe que certains gestes du quotidien sont perturbés chez les malades d'Alzheimer. Par exemple le patient ne sait pas comment se servir d'un nouvel ustensile ménager. A la longue, l'utilisation des objets de tous les jours tels que le téléphone, la brosse à dents, les couverts, devient de plus en plus difficile, d'où une incapacité à se laver, se nourrir ou s'habiller seul.

3.1.1.5 *L'agnosie :*

La personne atteinte de MA a de plus en plus de difficultés à reconnaître ou identifier des objets ou ses proches.

3.1.2 **Les troubles du comportement**

Les troubles du comportement peuvent être une conséquence des troubles cognitifs. Le malade peut présenter des signes d'**agitation** voire d'**agressivité**. Il est plus irritable, se dispute avec ses proches ou répète inlassablement les mêmes gestes. Les oublis peuvent conduire certains malades à accuser leurs proches de leur voler des objets, alors qu'en réalité ils ne se souviennent plus où ils ont rangé leurs affaires. Des comportements de **désinhibition** peuvent également apparaître comme se déshabiller en public. Enfin, des **hallucinations visuelles et auditives** interviennent tardivement dans l'évolution de la maladie.

3.1.3 **Évolution tardive de la maladie**

L'évolution de la maladie et sa rapidité varient d'un patient à l'autre. A un stade avancé, d'autres signes peuvent s'ajouter à la perte d'autonomie: syndrome extrapyramidal, myoclonies, crises d'épilepsie. Au stade terminal de la maladie, le patient est incapable de communiquer et reste confiné dans son lit ou son fauteuil. Totalement dépendant d'un aidant pour les gestes du quotidien, le malade peut souffrir de malnutrition et même refuser de s'alimenter. Des complications de la maladie peuvent apparaître, liées à l'immobilisation par exemple (escarre, maladie veineuse thromboembolique). On observe parfois des crises d'épilepsie chez les patients.

En l'absence de thérapeutique, l'évolution de la maladie conduit au décès environ 3 ans à 10 ans après l'apparition des premiers symptômes. Les chiffres sont très variables car ils dépendent de l'âge d'apparition des premiers symptômes. Le décès est généralement causé par une infection secondaire dans les stades tardifs. Une des cause de décès les plus fréquentes est la pneumonie engendrée par de la salive ou de la nourriture que le patient, qui a de la difficulté à avaler, laisse entrer dans ses voies respiratoires.

3.2 Le diagnostic

Le diagnostic de certitude de la MA repose sur l'examen anatomopathologique qui met en évidence les lésions caractéristiques de la maladie dans le cerveau des malades (voir la physiopathologie). Cependant un diagnostic probabiliste peut être établi en suivant les critères de classification du DSM IV et du NINCDS-ADRDA et en effectuant les examens complémentaires biologiques et d'imagerie qui permettent essentiellement d'exclure d'autres causes de démence.

3.2.1 Critères de classification

De très nombreux critères de diagnostic de la MA ont été proposés (40). Parmi ceux-ci, nous citerons : les critères du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR, « : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, Fourth Edition » texte révisé de l'American Psychiatric Association, 2000) (41), du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, 1984) (42) qui sont les plus utilisés. L'OMS propose également sa classification internationale des maladies (CIM-10, Organisation Mondiale de la Santé, 1993) (43) qui demeure cependant peu utilisé. Depuis 2007, une version améliorée du NINCDS-ADRDA est proposée (44) et une nouvelle classification émerge (45).

Ces tests s'effectuent en 2 temps, d'abord le diagnostic de démence, puis la probabilité qu'il s'agisse d'une MA.

3.2.1.1 *Le DSM IV-TR :*

D'après le DSM IV-TR (41), le syndrome démentiel correspond à la définition médicale suivante : troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives, etc.) suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne et qui durent depuis au moins 6 mois. Une fois ce diagnostic de démence établi, le diagnostic de la MA repose sur l'exclusion des autres causes de démences possible par

des tests biologique et d'imagerie. Il faut être capable de distinguer la maladie d'Alzheimer (2/3 des cas) des autres démences :

- démence vasculaire.
- démence à corps de Lewy.
- démence compliquant la maladie de Parkinson.
- dégénérescence lobaire fronto-temporale.

3.2.1.2 *NINCDS-ADRDA*

La classification NINCDS-ADRDA (42,44) se base sur la probabilité d'une MA suivant différents critères. Les différentes catégories proposées sont les diagnostics de :

- MA probable.
- MA probable renforcé par différents items.
- MA probable après exclusion d'autres causes.
- MA incertaine ou improbable.
- MA possible.
- MA certaine (uniquement obtenue après diagnostic probable confirmé par une preuve histologique lors de l'autopsie).

D'une façon générale, les critères du NINCDS-ADRDA de McKhann et coll. ont une sensibilité globalement satisfaisante pouvant atteindre jusqu'à 100 % (en moyenne 81 % sur l'ensemble des études), mais une spécificité plutôt faible (avec une moyenne sur l'ensemble des études de l'ordre de 70 %) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation *post mortem* (46).

3.2.2 **Tests neuropsychologiques et fonctionnels**

Des outils sont à la disposition des praticiens pour quantifier les impacts de la maladie sur les activités de la vie quotidienne.

3.2.2.1 *Évaluation fonctionnelle*

Le retentissement de la MA sur la vie quotidienne peut être apprécié à l'aide d'échelles simplifiées.

Voici deux exemples actuellement utilisés :

- -IADL (Instrumental Activities of Daily Living) en français, l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne.
- -ADL (Activities of Daily Living) pour les activités de la vie quotidienne.

L'échelle IADL comporte 4 items considérés comme particulièrement sensibles :

- utilisation du téléphone.
- utilisation des transports.
- prise de médicaments.
- gestion des finances.

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

L'échelle ADL est quant à elle plus globale. Elle explore six items :

- hygiène corporelle.
- habillage.
- aller aux toilettes.
- locomotion.
- continence.
- repas.

Elle est surtout utilisée pour évaluer l'autonomie des personnes âgées déjà dépendantes.

3.2.2.2 *Évaluation cognitive*

Le bilan neuropsychologique permet d'évaluer la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, communication, praxies, gnosies, fonctions visio-constructives, calcul) du patient.

La HAS (Haute Autorité de santé) recommande d'effectuer une évaluation cognitive globale de manière standardisée à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE) (établi pour la première fois en 1975 (47)), dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO) (48,49) car celle-ci ne préjuge d'aucune étiologie. . Il s'agit d'une échelle simple, comportant 30 questions qui prend seulement 10 à 15 minutes environ à réaliser. Il permet une évaluation objective de l'orientation spatio-temporelle, d'une tâche de calcul mental, de l'apprentissage de trois

mots, d'une évaluation simple du langage et de la reproduction d'un dessin complexe pour détecter une apraxie constructive. Plus le score est faible, plus le patient est atteint. Les facteurs extérieurs tels que l'âge, le niveau socio-culturel, l'activité professionnelle et sociale, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) et le niveau de vigilance du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation du résultat de ce test.

Il existe d'autres tests rapides moins fréquemment employés :

- des tests de mémoire : épreuve de rappel des 5 mots, Memory Impairment Screen (MIS), etc...
- des tests de repérage : test de l'horloge, tests de fluence verbale (mesure la capacité du sujet à s'exprimer facilement), etc...

3.2.3 Imagerie

Une imagerie cérébrale systématique est recommandée lors de la découverte récente d'un trouble cognitif. Elle permet entre autres d'écarter d'autres causes possibles de démence visibles à l'IRM (imagerie à résonance magnétique nucléaire) ou à défaut par tomodensitométrie cérébrale telles que :

- un processus extensif intracrânien (tumeur, hématome...).
- un trouble de la circulation du LCR (hydrocéphalie...).
- des lésions vasculaires (séquelles d'infarctus cérébral...).

Si l'imagerie morphologique à l'IRM et l'évaluation neuropsychologie laissent place au doute, une technique d'imagerie fonctionnelle cette fois peut être envisagée. Par exemple, en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale une imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), voire une imagerie par tomographie à émission de positrons (TEP), peut être demandée. De la même manière, un DATscan® (qui est une scintigraphie cérébrale réalisée avec comme marqueur le ¹²³I) peut être proposé s'il existe un doute sur une démence à corps de Lewy (DCL).

3.2.4 Bilan biologique

Le bilan biologique sert à éliminer les autres causes responsables d'un déclin cognitif.

Il peut s'agir par exemple d'un trouble métabolique ou carenciel (hyponatrémie, hypercalcémie, hypothyroïdie, hyperglycémie chronique, hypovitaminose B1 et B12), d'un processus expansif intracrânien (hématome sous dural, hydrocéphalie...), d'une complication iatrogène, d'une maladie infectieuse (type SIDA, syphilis), sans oublier les prises de substances toxiques, les maladies inflammatoires etc...

Selon l'HAS(38) il est recommandé de prescrire en systématique :

- un dosage de la TSH (thyroïdostimuline hypophysaire) pour détecter une hypothyroïdie.
- un hémogramme pour détecter une anémie inflammatoire ou macrocytaire par carence en vitamine B12 ou B9.
- une CRP (C réactive protéine, marqueur de l'inflammation).
- un ionogramme comprenant natrémie, calcémie pour détecter une hypocalcémie ou hyponatrémie.
- une glycémie : hypoglycémie ou diabète sucré.
- une albuminémie et un bilan rénal (créatinine et sa clairance) pour écarter une insuffisance rénale.

En fonction des résultats obtenus, il peut être prescrit :

- un dosage de vitamine B12/B9.
- un bilan hépatique.
- une sérologie (syphilis, VIH, maladie de Lyme...).

4 Étiologie

A l'heure actuelle, l'étiologie précise de la maladie d'Alzheimer est encore méconnue. Les scientifiques tendent à penser qu'il n'existe pas une cause unique à l'origine de cette maladie chronique mais plutôt une combinaison de facteurs de risques génétique et environnementaux influencés par le mode de vie de chaque individu. La recherche a permis de mettre en évidence certains facteurs de risque, en particulier d'un point de vue

génétique, la maladie est de mieux en mieux connue. On sait désormais qu'il existe 2 catégories de gènes pouvant conduire une personne à développer la maladie. La première catégorie est celle des gènes dit déterministes qui conduisent à des formes familiales, la seconde comporte différents gènes connus suggérant un risque accru de développer une MA. La plupart des cas de MA sont dus à la forme sporadique de la maladie. Les formes familiales ou sporadiques présentent les mêmes symptômes, anomalies biochimiques et lésions cérébrales.

4.1 Formes familiales

L'hérédité de la maladie d'Alzheimer est complexe : 20% (50) des formes de début précoce (avant 60 ans) sont des formes génétiques à transmission autosomique dominante. C'est-à-dire qu'un seul allèle du gène défectueux suffit à développer la maladie. Sur la totalité des malades, ces formes familiales ne représentent que 5 à 7% des cas.

Trois gènes sont impliqués dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer (FFMA). Ils sont situés sur 3 chromosomes différents.

Le premier, le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) est situé sur le chromosome 21.

Le second, le **gène de la préséniline 1 (PS1)** est situé sur le chromosome 14.

Enfin le troisième et dernier, le **gène de la préséniline 2 (PS2)** est localisé sur le chromosome 1.

Un seul de ces gènes rendus défectueux par une mutation suffit pour qu'une personne développe une FFMA. Il s'agit d'une transmission autosomique dominante. Ces gènes ont pour particularité d'engendrer la formation de protéines défectueuses conduisant à une augmentation des A β 42. Si un parent est atteint de la FFMA, chacun de ses enfants aura une probabilité de 50% d'être atteint à son tour.

4.2 Facteurs de risques :

Outre les FFMA, il existe de nombreux facteurs de risque augmentant la probabilité de développer une MA de forme sporadique. Parmi ces nombreux facteurs de risque probables, certains ne sont pas encore identifiés avec certitude, aussi les facteurs présentés ci-dessous sont restreints aux plus fréquemment cités et qui font l'unanimité. Ils augmentent le risque mais ne sont ni nécessaires ni suffisants pour déclencher une MA.

Il est impossible de parler de facteur de risque de la MA sans mentionner **l'âge**. En effet, comme le prouve les données épidémiologiques, plus l'âge augmente plus le risque de développer une MA est élevé. Il existe très peu de cas de moins de 65 ans. Il semble qu'en vieillissant, les mécanismes naturels de réparation cérébraux deviennent moins efficaces.

Il existe également des **facteurs génétiques à risque** pour la forme sporadique. Ceux-ci ne causent pas directement la maladie comme dans le cas des FFMA, mais ils sont plus fréquents dans la population atteinte de MA que dans la population générale. Le plus connu et le plus documenté est **l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E (APOE4)** situé sur le chromosome 19 qui sert à la fabrication d'une protéine impliquée dans le transport du cholestérol (51). Posséder une copie de l'APOE augmenterait par 3 le risque de développer une MA et dans le cas des 2 copies du gène le risque est multiplié par 11 environ. Par conséquent, environ 50% des plus de 65 ans possédant les 2 copies de l'allèle APOE4 développeront une MA.

Le **sexe** est aussi considéré comme un facteur de risque. Au-delà de 65 ans, les **femmes** sont 2 fois plus nombreuses à être atteintes que les hommes. Ce chiffre s'explique en partie par l'espérance de vie plus longue chez les femmes, elles vivent plus longtemps donc plus vieilles, or l'âge est le principal facteur de risque. Une autre explication avancée pour cette différence homme femme serait la perte du rôle protecteur des œstrogènes sur le cerveau chez les femmes suite à la ménopause. Après la ménopause le taux d'œstrogène chute considérablement, les effets protecteurs de l'hormone au niveau

cérébral sont donc fortement amoindris. En 2009, une variante du gène de la protéine PCDH11X situé sur le chromosome sexuel X a également été mise en cause. Posséder les 2 copies de ce gène muté augmenterait les risques de développer une MA, or seules les femmes peuvent posséder les 2 copies de ce gène.

Beaucoup d'autres facteurs ont été répertoriés comme favorisant la survenue de MA, pour n'en citer que quelques-uns : **les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, le stress** (par l'intermédiaire du cortisol qui a un effet délétère sur les neurones), **les perturbations des rythmes circadien, les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou traumatismes crâniens...**

D'autres études voient également une influence de l'**alimentation** sur la survenue de MA. Les toxines environnementales, les prions, et les radiations sont parfois mentionnés.

De manière plus générale **le manque de stimulation intellectuelle et/ou d'activité physique** ont aussi un effet aggravant.

DEUXIÈME PARTIE : LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DISPONIBLES ET LEURS LIMITES

1 Physiopathologie

Bien que provoquant des modifications de la mémoire et des comportements comme certaines maladies psychiatriques, la maladie d'Alzheimer est bien une maladie neurologique avec la présence visible de changement structuraux au niveau cérébral (52).

1.1 Caractéristiques des lésions neuropathologiques

1.1.1 Au niveau macroscopique

Une atrophie cérébrale apparaît au cours de la maladie d'Alzheimer et concerne principalement les régions de l'hippocampe, de l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal mais n'est pas spécifique de cette pathologie (53).

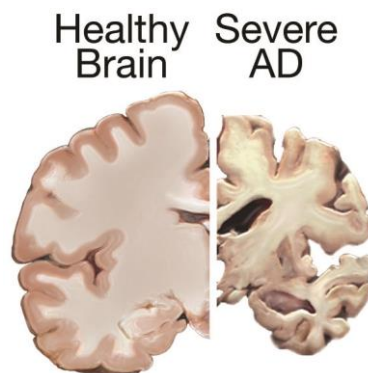


Figure 10 : Représentation schématique d'une coupe transversale de cerveau sain (à gauche) et l'atrophie d'un cerveau à un stade avancé d'Alzheimer (à droite) (54).

1.1.2 Au niveau microscopique

Grâce aux développements de techniques argentiques à la fin du XIX^{ème} siècle puis à l'apparition du microscope électronique, photonique et de l'immunohistochimie, l'étude des lésions microscopiques de la maladie d'Alzheimer est rendue possible.

D'un point de vue morphologique, on observe 2 types de lésions :

1.1.2.1 Au niveau extracellulaire

Il y a apparition de plaques séniles. Biochimiquement, les plaques séniles sont composées majoritairement d'un noyau de peptides β -amyloïde ($A\beta$) (parfois appelé dépôt focal) entourée d'une couronne de prolongements nerveux, axonaux pour la majorité, contenant des protéines Tau (Unité d'association de la Tubuline) sous forme de paires hélicoïdales de filaments (PHF).

L'hypothèse la plus communément admise concernant l'apparition d'une accumulation de peptides $A\beta$ est celle de la cascade amyloïde.

Pour bien comprendre le fonctionnement il est important de rappeler le processus normal (partie A de la figure 11) : au sein des neurones, une enzyme appelée alpha-sécrétase (qui est en réalité une métallo protéase de type ADAM9, ADAM10 ou ADAM 17) clive le précurseur de la protéine amyloïde (APP), qui est une glycoprotéine transmembranaire, en libérant un fragment nommé $sAPP\alpha$, la partie restante au niveau membranaire est appelée C83. $sAPP\alpha$ a pour rôle de promouvoir la croissance et la survie neuronale.

Puis, une seconde enzyme la gamma-sécrétase, constituée de 4 sous-unités (figure12, PS1 ou PS2, nicastrine, APH1 et PEN), intervient. Elle clive la partie restante de la protéine (C83) encore ancrée dans la membrane, à la fin du segment β -amyloïde (partie rouge sur la figure 11). Le plus petit des deux fragments obtenus (p3) est libéré dans les espaces inter-neuronaux où il est soumis à divers systèmes d'élimination (biologique, enzymatique ou cellulaire) tandis que le plus grand (C59 aussi nommé AICD pour «APP Intra Cellular Domain») reste à l'intérieur du neurone pour ensuite interagir avec des

facteurs nucléaires. Ce fragment intracellulaire subit un clivage par une caspase pour donner un nouveau fragment (C31) qui pourrait participer à la toxicité induite par les A β ou agir indépendamment (55).

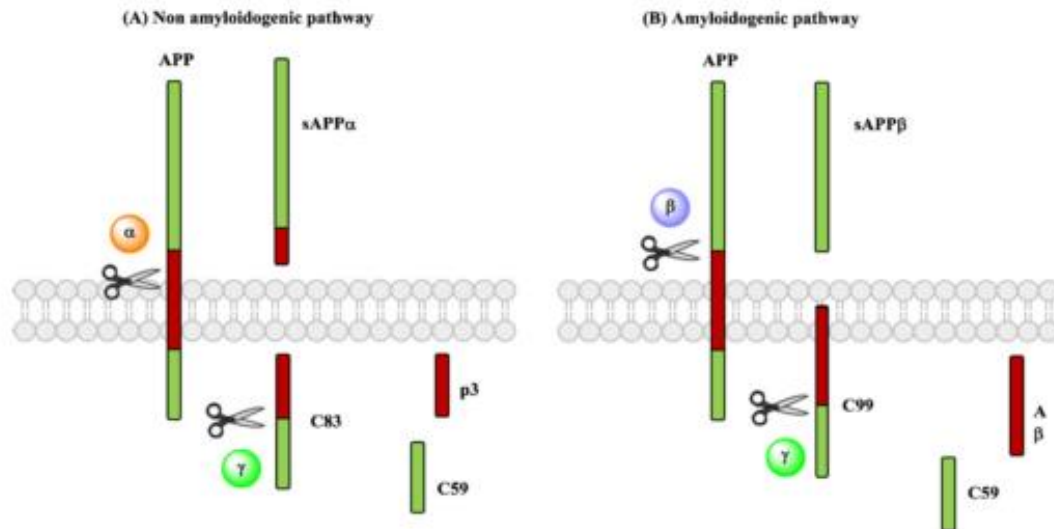


Figure 11 : Processus enzymatique de clivage de l'APP transmembranaire (56).

Légende : (A) voie non amyloïdogène, (B) voie amyloïdogène, α : α -sécrétase, β : β -sécrétase, γ : γ -sécrétase

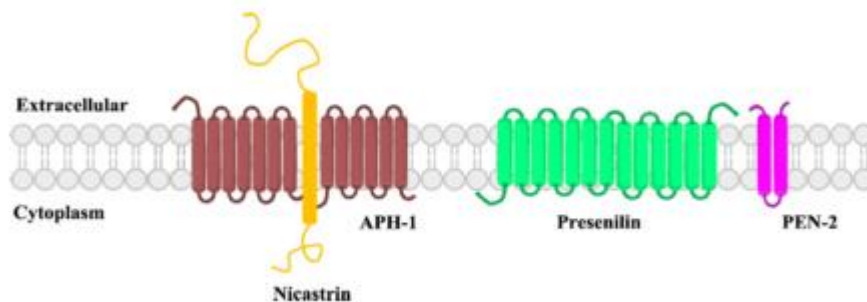


Figure 12 : Structure de la γ -sécrétase (56).

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer ce n'est plus une α -sécrétase qui intervient mais une β -sécrétase nommée BACE1 (β site APP cliving enzyme 1) qui clive le précurseur de la protéine amyloïde au mauvais endroit (40^{ème} ou 42^{ème} acide aminé) c'est-à-dire à l'une des extrémités du peptide β -amyloïde. Le fragment libéré est appelé sAPP β et le fragment restant C99 (contenant 99 acides aminés contre 83 dans le processus classique). Comme dans le processus normal, la γ -sécrétase intervient ensuite pour libérer le deuxième

fragment de l'APP, or c'est ce deuxième fragment plus long que celui issu du processus non pathologique qui est appelé bêta amyloïde ($A\beta$). Le domaine intracellulaire restant (C59) peut moduler l'expression des gènes et les signaux calciques. Les $A\beta$ sont présents sous 2 formes ($A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$) selon l'emplacement du clivage par la β -sécrétase. Le fragment $A\beta_{40}$ est plus fréquent que le fragment $A\beta_{42}$ cependant c'est ce dernier qui a la plus forte propension à s'agréger. En effet, ces fragments ne sont pas suffisamment éliminés par les systèmes de dégradation neprilysin (NEP) et insulin degrading enzyme : (IDE). Ils s'agglomèrent ensemble pour former des oligomères constitués de 2 à 12 $A\beta$. C'est à partir de ce moment qu'ils deviennent toxiques et interfèrent avec les fonctions des neurones. Ils sont considérés comme toxiques pour les synapses, bloquent les fonctions du protéasome, agissent sur l'activité des mitochondries en l'inhibant, provoquent des changements de taux intracellulaire de Ca^{2+} et stimulent le processus inflammatoire. Ce sont également ces $A\beta$ qui en interagissant au niveau de voie de signalisation, régulent la phosphorylation des protéines Tau. $A\beta$ inhibe les phosphatases: protéine phosphatase 2 A et calcineurine. Cette inhibition conduit à l'hyperphosphorylation des protéines Tau avec les conséquences en découlant citées dans le paragraphe suivant. L'accumulation des oligomères d' $A\beta$ forme des fibrilles, auxquelles s'ajoutent d'autres protéines et du matériel cellulaire pour former les désormais bien connues plaques amyloïdes.

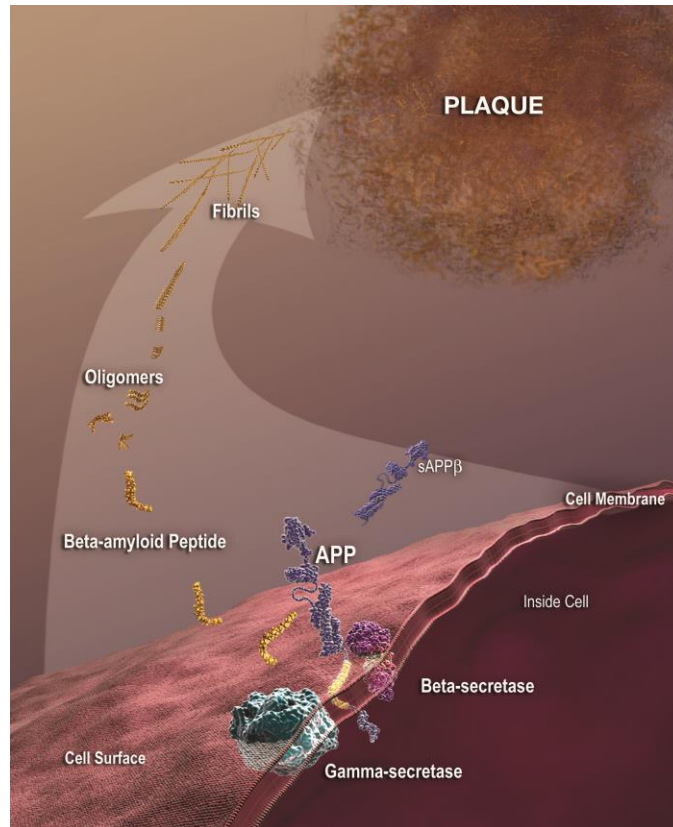


Figure 13 : Processus menant à la formation de plaques amyloïdes (54).

1.1.2.2 *Au niveau intracellulaire*

Au cours de la MA, on observe des amas de filaments du cytosquelette appelés enchevêtrements neurofibrillaires ou dégénérescences neurofibrillaires (DNF ou NTF en anglais) à l'intérieur des corps cellulaires des neurones. Biochimiquement, les DNF sont constituées d'une accumulation de protéines Tau (isoformes 3R ou 4R) anormalement phosphorylées.

Les protéines Tau phosphorylées de façon normale stabilisent les microtubules. Ces microtubules servent de support structural pour aider les nutriments et autres composants cellulaires telles que les vésicules contenant les neurotransmetteurs, à se déplacer le long de l'axone. Dans la MA, les protéines Tau sont hyperphosphorylées par des kinases (principalement CDK5 « kinase dépendante des cyclines » et GSK3 β « glycogène synthétase kinase 3 β ») ce qui conduit à un détachement de la protéine Tau et entraîne

une désagrégation des microtubules. Suite à la désintégration des microtubules, les transports à l'intérieur du neurone sont fortement perturbés et causent une incapacité pour le neurone à communiquer avec les neurones aux alentours. De plus l'accumulation de protéines tau libres forme des paires de filaments hélicoïdaux qui s'agglomèrent en un enchevêtrement nommé dégénérescence neurofibrillaire. La dégradation des protéines Tau solubles hyperphosphorylées n'est plus assurée par le protéasome du fait de l'action inhibitrice des A β sur celui-ci.

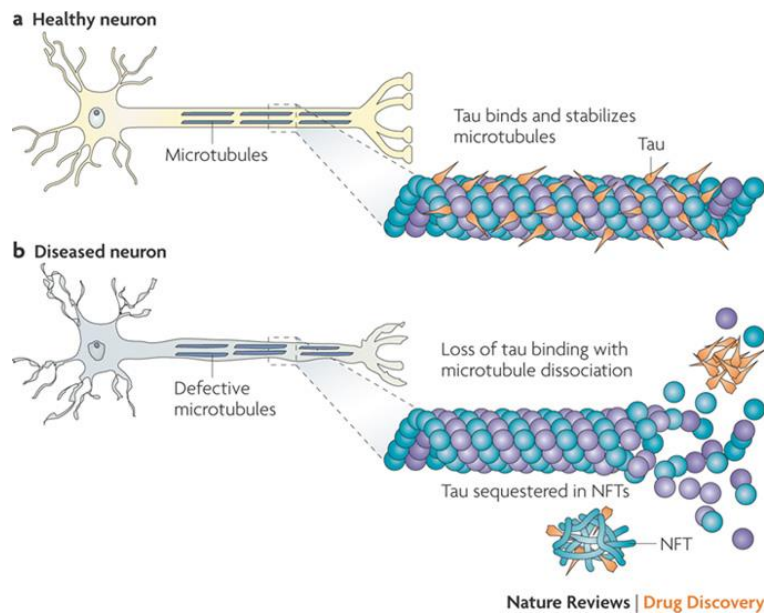


Figure 14 : La protéine Tau dans un neurone normal (a) et atteint (b) (57).

Abréviations : NFTs: neurofibrillary tangles ou dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

L'évolution des DNF selon une topographie particulière a permis l'élaboration d'une classification: les stades de Braak et Braak. Les plaques et enchevêtrements neurofibrillaires apparaissent dans les régions cérébrales impliquées dans l'apprentissage, la mémorisation et les comportements émotionnels: le cortex entorhinal (zone du cerveau, impliquée dans les mécanismes de l'olfaction et de la mémoire.), l'hippocampe, le proencéphale et les amygdales.

Tableau 2 : Les stades de Braak et Braak (58).

Stade de Braak et Braak	Localisation des DNF	Clinique
I/II	Enthorinale	État normal
III/IV	Limbique	Détérioration cognitive
V/VI	Néocorticale	Alzheimer

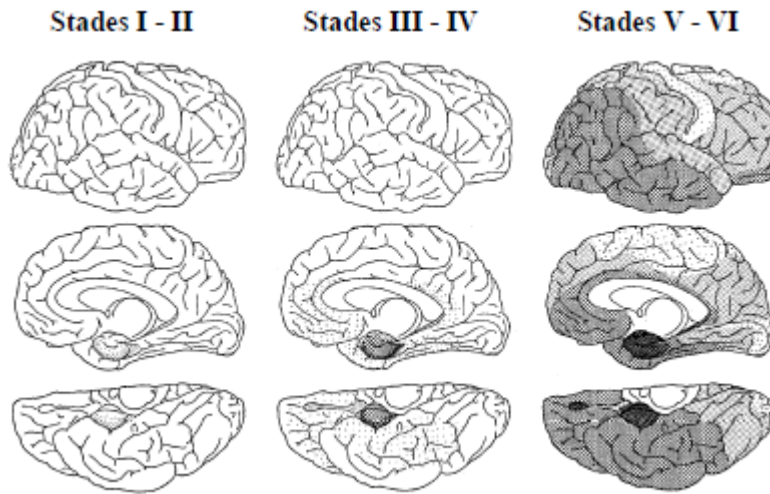


Figure 15 : Distribution schématique des DNF d'après Braak and Braak. L'intensité de la coloration est représentative de la densité de DNF (59).

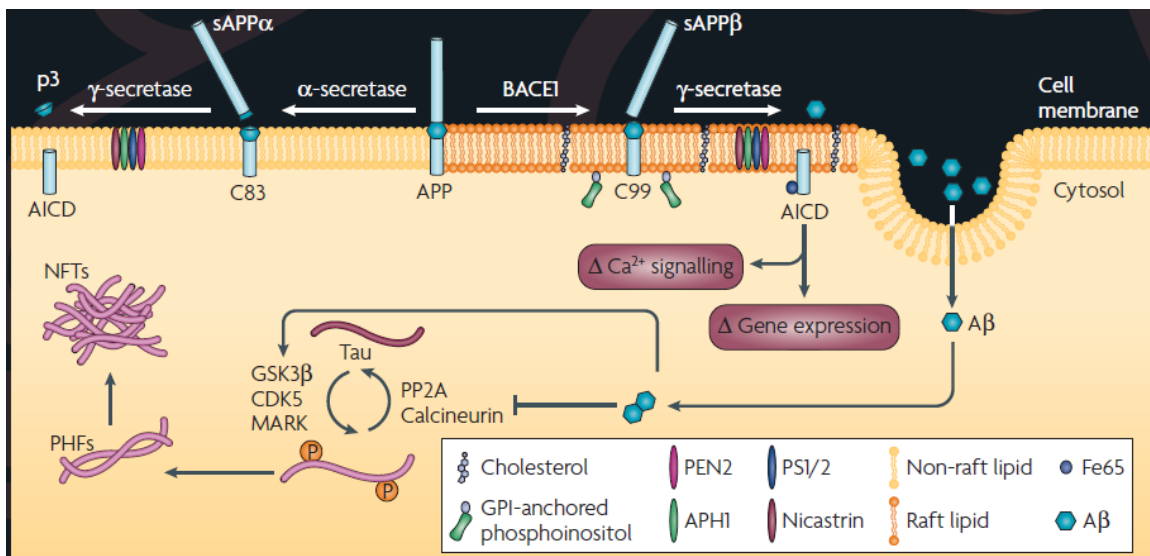


Figure 16 : APP et Tau (60).

L'ensemble de ces changements s'accompagne d'une perte diffuse des neurones. Celle-ci intervient de manière tardive lorsque les symptômes sont déjà constatés. Elle pourrait être une conséquence des DNF.

1.2 Conséquences synaptiques

La maladie d'Alzheimer est à l'origine de changements structuraux comme la perte d'épines dendritiques mais d'autres changements neurochimiques interviennent également au niveau des synapses. En effet, on pense à l'heure actuelle que les peptides A β sont capables de moduler l'activité synaptique. Or c'est cette activité synaptique qui est à l'origine des fonctions cognitives. En effet les neurones utilisant l'acétylcholine et le glutamate comme neuromédiateurs sont particulièrement touchés, ce qui n'empêche pas les neurones sérotoninergiques ou noradrénergiques d'être également affectés.

L'accumulation d'A β dans la fente synaptique conduit à l'internalisation et l'inhibition des récepteurs du glutamate (AMPA et NMDA) et des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nACh). Une transition s'effectue alors avec une plus forte activation des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (M1) qui activent des processus intracellulaire de la voie non pathologique et diminuant ainsi la production de A β . Cependant dans le cerveau de patients atteints de MA, le taux d'acétylcholine demeure fortement diminué en partie à cause de la diminution de l'activité de l'acétylcholine transférase. La libération excessive de glutamate quant à elle cause une dégénérescence neuronale par le phénomène de l'excito-toxicité.

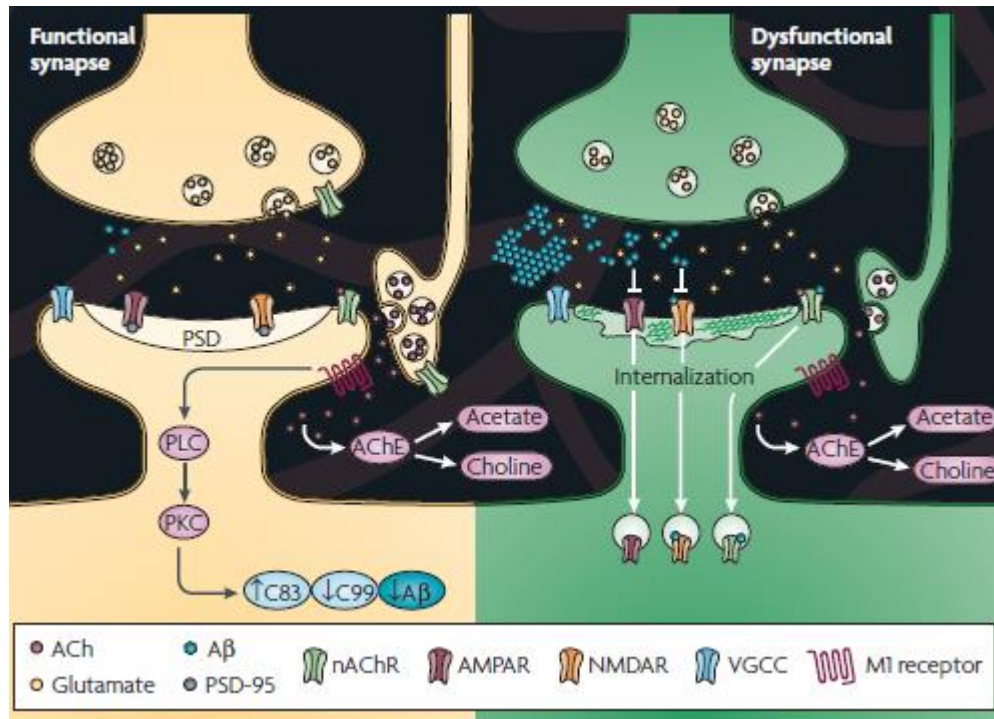


Figure 17 : Effet du peptide Aβ sur le fonctionnement synaptique Normal (à gauche) ou Pathologique(à droite) (60).

2 Autres hypothèses émises

Plusieurs hypothèses sont émises concernant le mécanisme d'apparition de la maladie d'Alzheimer. La plus commune est celle de la cascade amyloïde préalablement décrite, mais ne serait pas la seule impliquée dans les dérèglements de la MA.

2.1 Hypothèse cholinergique

L'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer, plaçant la diminution en acétylcholine comme l'une des causes fondatrice de l'apparition de la maladie a récemment été revue et corrigée (61). Il semblerait en effet que l'acétylcholine ne soit pas la cause de la maladie, mais plutôt un facteur compensateur des différentes agressions que peut subir le cerveau. D'après Craig et al (61), le système cholinergique fourni une protection aux neurones de l'hippocampe et /ou agit comme médiateur des mécanismes

compensatoires aux diverses agressions subies par cette partie du cerveau. Ainsi une diminution de la transmission cholinergique conduit à une réduction de la capacité du cerveau à faire face à des agressions secondaires (stress, attaques, perturbation des rythme circadiens, inflammation, AVC...). C'est donc l'accumulation de ces diverses agressions ne pouvant être réparées qui conduirait à l'apparition de la maladie.

2.2 L'hypothèse glutamatergique/calciqque

Les ions calcium (Ca^{2+}) jouent un rôle fondamental dans les processus de mémoire et d'apprentissage. Ils sont également impliqués dans la survie et la mort neuronale. L'incapacité des neurones à maintenir l'homéostat calciqque est un aspect de la pathologie d'Alzheimer qui semble être intimement lié aux dysfonctions et mort neuronale.

Il semblerait que les formes toxiques du peptide $\text{A}\beta$ puissent induire un influx de calcium dans les neurones en créant un stress oxydatif membranaire ou en formant un pore membranaire constitué d'oligomères. Et inversement, le calcium pourrait lui aussi agir en amont sur la production de peptides $\text{A}\beta$. Cette hypothèse pourrait expliquer qu'une ischémie, par exemple, qui engendre une élévation du calcium intracellulaire puisse induire une augmentation de peptides $\text{A}\beta$ et être classé parmi les facteurs de risque de la MA. L'existence d'un lien entre calcium intracellulaire et taux de peptide $\text{A}\beta$ est soupçonné de par ces exemples, mais la relation de cause à effet n'est pas encore clairement établie tant le mécanisme est complexe (62–64).

Les neurones touchés par un dérèglement de l'homéostat calciqque sont vulnérables à l'excitotoxicité (hyperactivation des neurones par l'acide glutamique et ses analogues conduisant à la dégradation des structures cellulaires) et à l'apoptose (mort cellulaire programmée).

D'autre part, les protéines Tau pourraient elles aussi augmenter l'influx de Ca^{2+} intracellulaire en altérant la fonction des canaux calciqques voltage dépendant (VDCC).

Le rôle du calcium dans la maladie d'Alzheimer ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques ayant pour cible le maintien de l'homéostat calcique.

2.3 L'hypothèse du stress oxydatif

Depuis plus de 10 ans, une addition de preuves démontre que le stress oxydatif fait partie des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer en plus des plaques séniles et des DNF. De nombreuses études prouvent que différents biomarqueurs du stress oxydatif sont augmentés au niveau cérébral (65–67). Ainsi le taux de protéines carbonyles et de 3-nitrotyrosine résultant de l'oxydation des protéines, et des marqueurs des lésions de l'ADN et de l'ARN tels que la 8-hydroxydesoxyguanosine (8-OHdG) et la 8-hydroxyguanosine mais également d'autres marqueurs de peroxydation lipidique sont plus élevés au niveau cérébral et du fluide cérébrospinal chez les personnes atteintes de MA.

En revanche le mécanisme par lequel la balance d'oxydoréduction est altérée et la provenance des radicaux libres demeurent non élucidés. Il est possible que l'accumulation A β et Tau induise un déséquilibre d'oxydoréduction et génère des radicaux libres par défaillance des mitochondries et/ou un déséquilibre de l'homéostat des métaux de transition (cf paragraphe suivant).

Il semblerait même que le stress oxydatif augmente la production et l'agrégation de peptides A β et facilite la phosphorylation et polymérisation des protéines Tau. L'ensemble forme alors un cercle vicieux qui facilite l'initiation et la progression de la maladie d'Alzheimer.

Des études d'antioxydants sur modèles animaux reportent des résultats encourageants au niveau de l'amélioration des symptômes. Les études épidémiologiques réalisées chez l'homme montrent également qu'une alimentation riche en antioxydants réduit le risque de développer une MA. Cependant, les véritables essais cliniques menés sur ce sujet présentent uniquement des résultats peu significatifs, voir aucun effet, ce qui a conduit une remise en cause de l'hypothèse du stress oxydatif, ou du moins de la façon dont les

études ont été réalisées. Il reste un gros travail à fournir pour créer des études cliniques appropriées qui pourront établir le rôle du stress oxydatif dans la MA (66).

2.4 L'hypothèse d'une perturbation de l'homéostat des métaux

Les métaux de transition tels que le cuivre (Cu), le zinc (Zn) et le fer (Fe) jouent un rôle important comme catalyseur dans de nombreuses réactions enzymatiques, et sont essentiels dans de nombreux processus biologiques, dont les fonctions cérébrales. Le cuivre et le zinc participent à la régulation synaptique en agissant sur les récepteurs NMDA. Le Fe, quant à lui, intervient dans les processus de myélinisation, synaptogénèse et plasticité synaptique.

Les taux et le transport de ces métaux sont strictement régulés.

Cependant, un excès de Cu ou Fe peut directement interagir avec un atome d'oxygène pour produire un ion superoxyde, du peroxyde d'hydrogène et un radical hydroxyle ce qui conduit à un stress oxydatif entraînant une cascade de mécanismes biochimiques qui peuvent causer la mort neuronale par stress oxydatif (cf paragraphe précédent).

La présence de métaux de transition au niveau des plaques séniles suggère que ces métaux pourraient agir directement avec les protéines A β (66–68).

Concernant cette hypothèse les espoirs thérapeutiques s'orientent vers des chélateurs de métaux qui cibleraient les premières perturbations de l'homéostat des métaux de transition. Pour faciliter le passage de la barrière hématoencéphalique et cibler les déséquilibres neuronaux sans effets secondaires, et permettre une élimination facilitée, la conjugaison de ces chélateurs à des nanoparticules est envisagée (69).

2.5 L'hypothèse inflammatoire

L'inflammation neuronale est connue pour jouer un rôle important dans de nombreuses maladies neurodégénératives dont la MA. Plusieurs études (70–72), démontrent la présence de médiateurs de l'inflammation dans le cerveau des patients : augmentation des cytokines et chemokines et activation de la microglie à proximité des lésions de la maladie (73).

De plus, la plupart des études épidémiologiques réalisées sur le sujet montre que la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur le long terme réduit le risque ou retarde l'apparition des symptômes de la démence sénile de type Alzheimer (74,75). Il existe donc une relation entre neuroinflammation et MA. Or, ce risque relatif plus faible est observé lors d'un traitement par AINS classiques à posologie anti-inflammatoire (inhibition des cyclooxygénases COX-1 et COX-2) alors que l'aspirine, à posologie antiagrégante plaquettaire (inhibition sélective de COX-1) ne présente aucun bénéfice, ce qui suggère l'intérêt de l'inhibition sélective de COX-2 dans cette pathologie (76).

Les études cliniques associées sont détaillées dans la troisième partie de cette thèse.

3 L'arsenal thérapeutique actuel

3.1 Les inhibiteurs de l'Acétylcholine estérase : IAChE

3.1.1 Modalité d'action

La transmission cholinergique joue un rôle vital dans le développement et l'activité de la région cortical du cerveau, régulant le flux sanguin cérébral, et participant entre autres aux activités d'apprentissage de mémorisation.

Comme nous l'avons vu au cours de la MA, on observe un déficit cholinergique central principalement causé par une diminution de l'activité de l'acétylcholine transférase.

Les anticholinestérasiques agissent en augmentant la quantité d'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique et ce, en bloquant le mécanisme de dégradation de l'ACh en Choline par une enzyme appartenant à la famille des sérines protéases qui hydrolyse l'ACh en choline et acétate : l'acétylcholine estérase (AChE) (77).

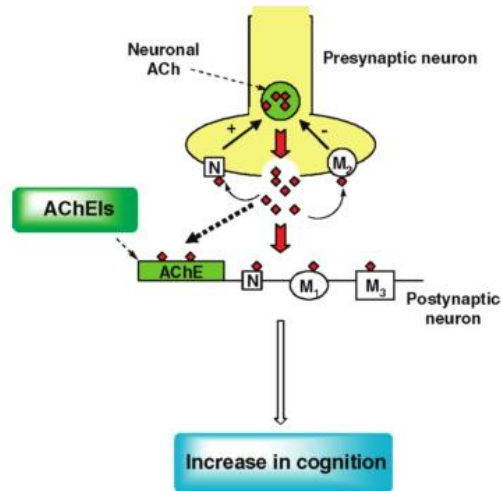


Figure 18 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'AChE (78).

Il a été démontré que l'AChE agissait également en promouvant l'agrégation de protéines A β grâce à son site d'action périphérique anionique (78,79) représenté ci-dessous.

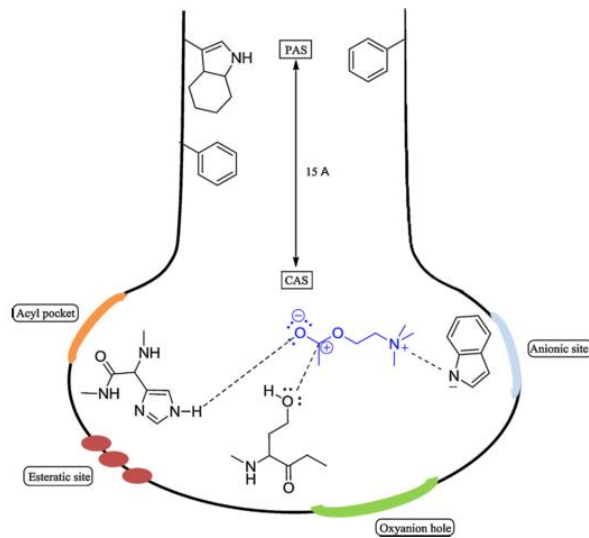


Figure 19 : Vue schématique du site actif de l'Acétylcholine estérase (56).

Abréviations : CAS : site catalytique anionique, PAS : site périphérique anionique

Les anticholinéserasiques sont également nommés inhibiteurs de l'Acétylcholine Estérase (IACHÉ). L'inhibition est réversible.

3.1.2 Molécules disponibles

A l'heure actuelle seules 4 molécules ont obtenues le statut de médicament par la Food and Drug Administration (FDA) et l'agence européenne du médicament (EMA).

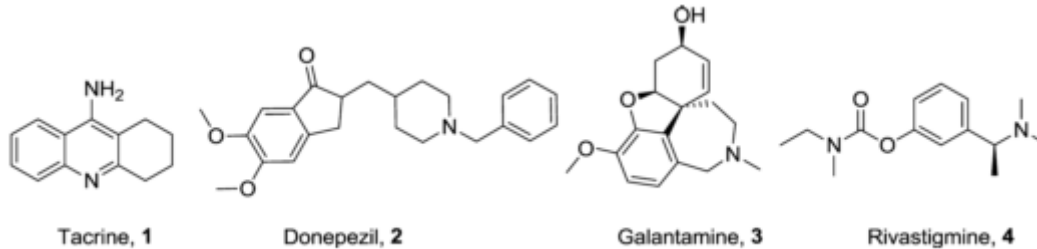


Figure 20 : Structure des différents IACHÉ (56).

Tableau 3 : Présentation des Inhibiteurs de l'AchE.

Spécialité	DCI	Dosage	Indications	Principaux effets secondaires
Cognex®	Tacrine			Hépatotoxique conduisant à l'arrêt de la commercialisation en 2000
Aricept®	Donepezil	5mg/J au début 10mg/j ap 6 semaines	Stades légers et modérés de la MA (MMS≥10)	Diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées vomissements, insomnie
Exelon®	rivastigmine	1,5mg 2x/j pendant 2 semaines puis 3mg 2x/j puis 4,5mg 2x/j enfin 6mg 2x/j	Stades légers et modérés de la MA (MMS≥10) Démence chez le patient avec une maladie de Parkinson	nausées (38%) et vomissements (23%), vertiges, anorexie.
Reminyl® Razadyne®(US)	galantamine	8mg/j puis 16mg/j	Stades légers et modérés de la MA (MMS≥10)	Nausées, vomissements

3.1.3 Efficacité et tolérance

Globalement ces médicaments ont démontré une efficacité limitée puisqu'ils sont incapables de stopper la dégradation des fonctions cognitives et retarde le déclin d'environ 6 mois, parfois jusqu'à 24 mois (56). Une méta analyse de 29 études cliniques randomisées IChE versus placebo démontre une amélioration de 0,1 « standard deviations (SDs) » sur l'échelle « activity of daily living (ADL) », et 0,09 SDs sur l'échelle « instrumental ADL » par comparaison au placebo. Ces chiffres reviennent à ralentir d'environ 2 mois par an le déclin lié à la maladie et aucune différence notable n'a été révélée entre les différents IChE (80). De plus, ils présentent des effets indésirables de type cholinomimétiques, à savoir des troubles digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées) mais également neurologiques (agitation, confusion).

3.1.4 Perspectives futures de la famille des IChE

Ainsi la recherche d'un nouvel IChE plus puissant (meilleure affinité et sélectivité) est à l'étude car l'AChE demeure une cible intéressante pour l'amélioration des symptômes dans la MA (56,81).

Parmi les pistes intéressantes on peut citer les composés d'origine naturelle, qui sont des alcaloïdes présents dans des plantes médicinales traditionnelles utilisées en Chine et en Inde : l'huperzine A et huperzines (composés hybrides tacrine-huperzine A) (82), l'huperzine B, la berberine et leurs dérivés obtenus par héli-synthèse.

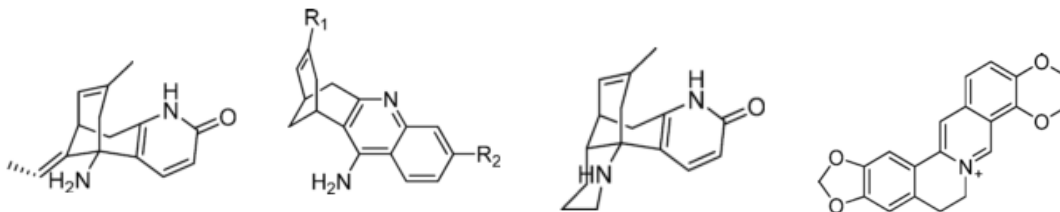


Figure 21 : De gauche à droite: huperzine A, structure générale des huperzines, huperzine B et berberine (56).

Outre ces composés d'origine naturelle, il existe également quelques composés synthétiques présentant un intérêt thérapeutique. La plupart sont des dimères ou des hybrides de la tacrine conçus pour interagir avec les sites périphériques et centraux de l'enzyme.

D'autres IChE de nature variée constituent aussi des candidats sérieux pour combattre la MA.

Le PMS777 est un dérivé tétrahydrofurane qui possède en plus de son activité inhibiteur enzymatique, une action bloquante sur le PAF (plaquette activating factor). Le PAF est un puissant neuromédiateur pro-inflammatoire. Or l'inflammation cérébrale contribue à l'installation de la MA. Ce composé inhibe également l'inflammation et l'apoptose induite par l'accumulation A β . Il est donc considéré comme prometteur.

Le BXYZ est un hybride entre donépézil et rivastigmine.

Il démontre une activité anti AChE puissante et sélective et donne des résultats comparables aux effets de la rivastigmine et du donépézil sur les fonctions cognitives in vivo. Il améliore également de façon remarquable les détériorations de mémoire induits par l'éthanol, le nitrite de sodium, la scopolamine ou encore l'eau oxygénée chez les rongeurs.

Actuellement 2 inhibiteurs de l'AChE sont en essais cliniques : le ladostigil et l'huperzine A. Le ladostigil est en fait un dérivé de la rivastigmine et de la rasagiline, utilisée comme antiparkinsonnien

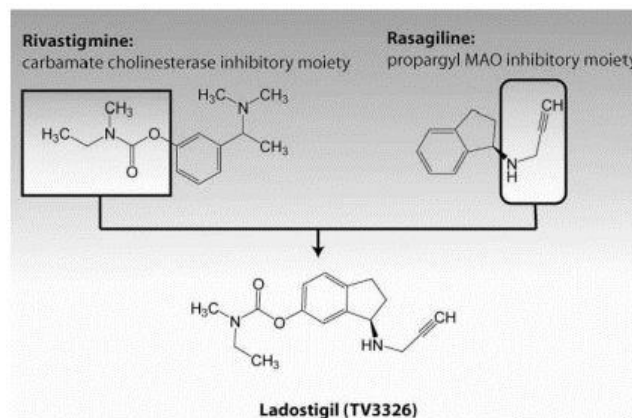


Figure 22 : Structure du ladostigil (83).

Tableau 4 : Nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholine estérase en essais cliniques.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
<u>ladostigil</u> <u>hemitartrate</u>	TV-3,326	2	Avraham Pharmaceuticals Ltd	Inhibiteur de la monoamine oxydase B et de l'acétyl cholinestérase. Possède également des effets antioxydants et neuroprotecteurs à plus faible dose.		(84) (85)
<u>huperzine A</u>	ZT-1, DEBIO 9902, Qian ceng ta, Cerebra capsule, Pharmassure	2/3	Debiopharm Group™, Neuro-Hitech, Inc.	IChE possédant des propriétés antioxydantes et neuroprotectrices		(86)

3.2 NMDA/glutamate

3.2.1 Modalité d'action

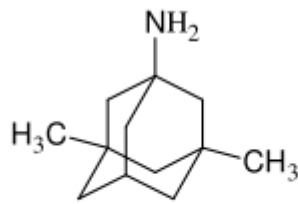
Le glutamate est le neurotransmetteur cérébral le plus abondant. Il intervient dans le processus de mémorisation et sa dérégulation a donc des conséquences. Le dysfonctionnement de la transmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA est responsable en partie de la progression de la MA. L'Aβ 42 entraîne l'endocytose des récepteurs NMDA post synaptique et réduit la densité de ces récepteurs dans la synapse (87). Ceci conduit à un taux élevé de glutamate dans la synapse. Or, le glutamate en excès est un facteur de dégénérescence neuronale en laissant entrer dans la cellule trop de calcium (40,77).

La mémantine (Ebixa®) (87) est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif d'affinité modérée des récepteurs NMDA capable de prévenir l'activation pathologique

sans bloquer les fonctions physiologiques du récepteur. En effet un blocage des fonctions physiologiques (blocage de l'influx calcique), entraîne des effets secondaires de type hallucinations, ataxie et perte de mémoire. Ce phénomène a conduit à l'arrêt des deux premiers antagonistes testés au préalable : MK-801 et phencyclidine (88).

3.2.2 Molécule disponible

La mémantine a été synthétisée pour la première fois par Eli-Lily en 1968.



chlorhydrate de
3,5-diméthyl-1-adamantamine

Figure 23 : Structure de la mémantine (77).

Tableau 5 : Antagoniste du glutamate.

Spécialité	DCI	Dosage	Indications	Principaux effets secondaires
Ebixa®	mémantine	10 à 20mg/j	Formes modérées à sévères de la MA	Vertiges, céphalées, constipation, somnolence, hypertension

L'instauration du traitement par Ebixa® doit se faire progressivement. La dose maximale à atteindre est de 20mg/jour. Cette dose est atteinte par pallier de 5mg par semaine sur 4 semaines.

3.2.3 Efficacité et tolérance

Bien qu'ayant obtenu une ASMR de niveau 2, la mémantine présente une tolérance acceptable mais n'apporte des résultats qu'au bout de 6 mois pour des formes modérées (89). De plus elle est déconseillée aux personnes ayant subi un infarctus du myocarde

récent ou présentant une hypertension artérielle non contrôlée. Il en va de même chez les personnes à tendance épileptiques.

3.2.4 Perspectives futures de la famille

Quelques études récentes suggèrent qu'une seconde génération d'analogues de la memantine : les nitroménantines pourraient se révéler être de meilleurs neuroprotecteurs à plus faible dose à la fois *in vitro* et *in vivo* sur animaux (88). En plus de bloquer les récepteurs NMDA, ces nouveaux composés sont capables de nitrosyler plusieurs cystéines du récepteur NMDA ce qui entraîne une modulation de son activité. De nouvelles études sont nécessaires concernant ces molécules avant de pouvoir conclure à leur efficacité.

4 Brève conclusion sur les traitements existants

A l'heure actuelle, d'après la Haute Autorité de Santé (HAS) (38), il n'y a pas d'arguments pour recommander une bithérapie, ni en faveur d'une association d'un IAChE avec un antiglutamate ni de deux IAChE ensemble (ce qui serait totalement inutile vu que leur mécanisme d'action est semblable). De plus il faut attendre plusieurs mois (en général 6 mois) pour voir les premiers effets positifs du traitement apparaître et le ralentissement du déclin perdure rarement plus de 2 ans. De plus il s'agit uniquement de traitements symptomatiques, qui pallient les dysfonctionnements existants. C'est pourquoi la recherche s'oriente désormais vers de nouvelles molécules ne traitant plus seulement les effets mais plutôt les causes de la maladie.

TROISIÈME PARTIE : THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ACTUELLEMENT EN ESSAIS CLINIQUES

1 Les stratégies

La compréhension de la physiopathologie de la maladie permet d'établir une liste de cibles thérapeutiques. La figure ci-dessous résume les principaux désordres observés au cours de la maladie d'Alzheimer.

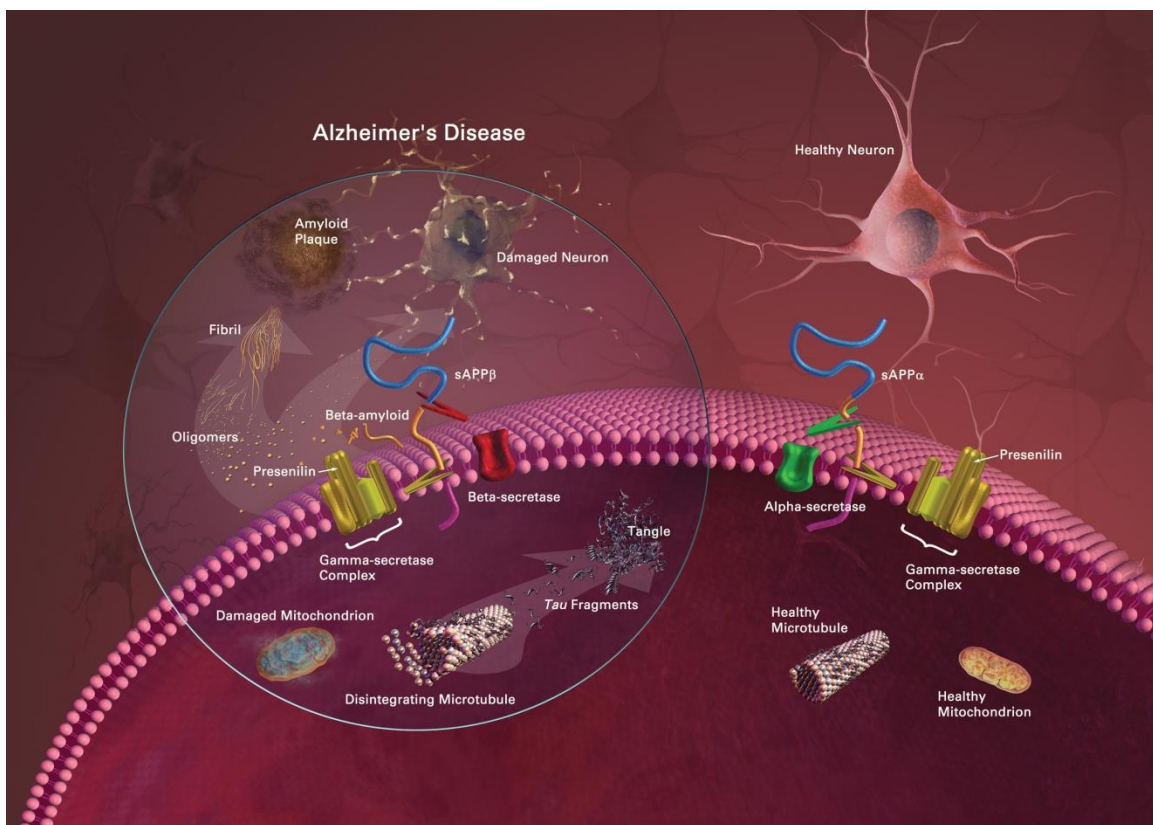


Figure 24 : Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer (90).

L'accumulation de peptides A β reste l'une des cibles incontournables de la maladie d'Alzheimer car elle entraîne de nombreuses conséquences néfastes.

L'hyperphosphorylation des protéines Tau conduit à la désintégration des microtubules et donc entraîne des problèmes d'acheminement de molécules intra-axonales. Les accumulations de DNF engendrent également des pertes neuronales. Il s'agit donc d'une autre cible majeure.

Le dysfonctionnement synaptique, et en **particulier les voies de signalisation de l'acétylcholine et du glutamate** sont également perturbées dans la MA. Ceci a pour conséquence une mauvaise transmission de l'information et mène donc à l'observation de dysfonctionnements cognitifs associés à la maladie.

D'autres récepteurs de neuromédiateurs (GABA, sérotonine) et des systèmes de transporteurs ioniques (Ca^{2+}) sont également perturbés et peuvent faire l'objet de recherches thérapeutiques.

Comme vu précédemment, **l'activité mitochondriale** est également touchée ce qui mène à la production de radicaux libres néfastes pour le cerveau. Il s'agit du phénomène de **stress oxydatif**.

L'inflammation accompagnant les lésions neurologiques peut aussi représenter une cible thérapeutique potentielle. En effet on constate dans la MA une augmentation de cytokines pro inflammatoires dans le liquide céphalo rachidien (LCR) des patients ainsi qu'une activation microgliale et astrocytaire dans les cerveaux autopsiés (91).

Enfin, **la perte neuronale** en elle-même peut être une piste intéressante, pour diminuer les conséquences de la maladie.

Les différentes approches possibles face à ces cibles identifiées seront étudiées par catégorie dans la partie suivante concernant la thérapeutique.

Un exemple de classement des thérapeutiques par cible est donné dans le tableau ci-dessous (tableau 6) et le schéma suivant présente également différents moyens d'action identifiés (figure 25).

Tableau 6 : Différentes stratégies et cibles thérapeutiques pour vaincre la MA (92).

Strategy	Target
A β production	<ul style="list-style-type: none"> α-secretase activation β-secretase inhibition γ-secretase inhibition γ-secretase modulation APP modulation
A β degradation	<ul style="list-style-type: none"> Neprilysin activation Insulin-degrading enzyme activation ApoE
A β removal	<ul style="list-style-type: none"> Vaccination Passive immunization General immune system modulation Microglial activation Receptor-mediated removal from CNS to periphery Prevent entry from periphery to CNS Modulation of Aβ balance between CNS and periphery
Preventing A β toxicity	<ul style="list-style-type: none"> Aggregation inhibition by binding Aβ Oligomerization inhibition through metal protein attenuation Prevent formation of pyroglutaminyl Aβ
Tau	<ul style="list-style-type: none"> Tau aggregation inhibition Prevent tau hyperphosphorylation Facilitate tau phosphatase Microtubule stabilization Increase tau clearance
Neuroprotection	<ul style="list-style-type: none"> Neuronal growth factor Anti-apoptotic agents Mitochondrial improvement Anti-inflammation BBB integrity Neuronal metabolism

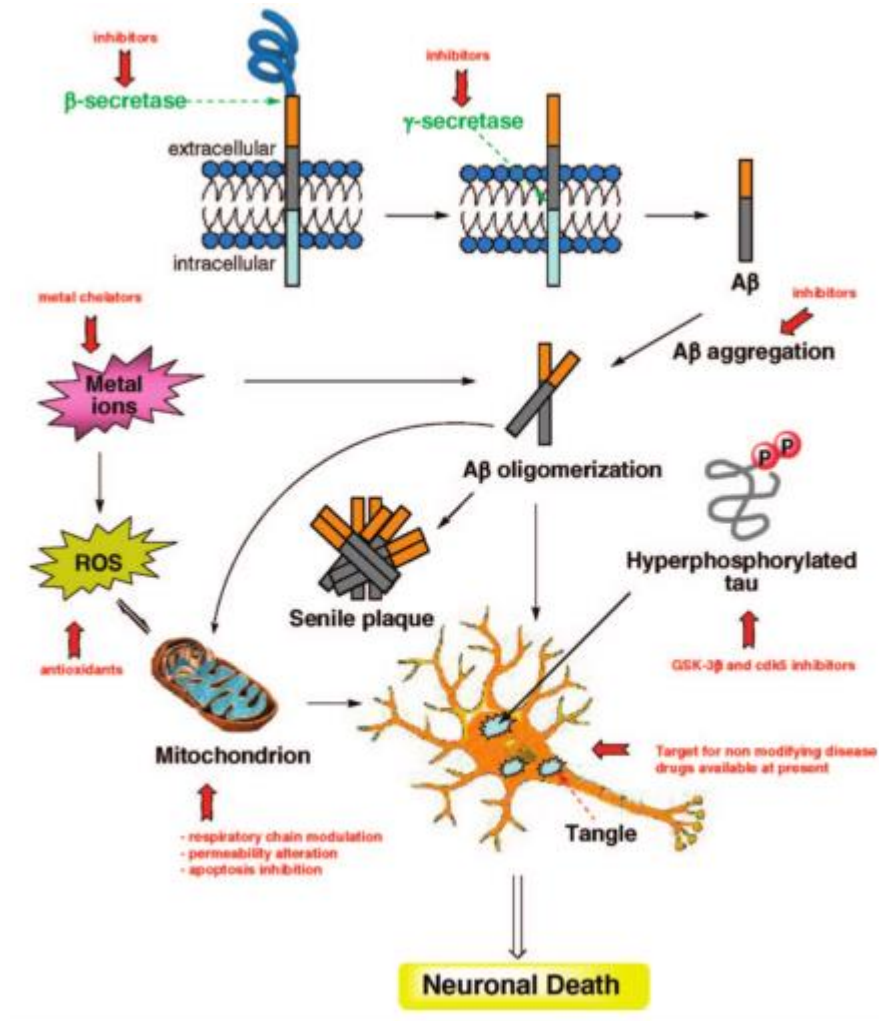


Figure 25: Cibles thérapeutiques (78).

Les nouvelles cibles thérapeutiques identifiées permettent de lutter non plus uniquement contre les symptômes mais désormais contre les causes de la maladie. Les traitements d'avenir de la maladie d'Alzheimer s'orientent vers ces nouvelles molécules qualifiées de « disease modifying drugs » en anglais.

2 Essais cliniques en cours

Selon le site « Clinical Trials » du gouvernement des Etats Unis du 8 Octobre 2014, 1484 essais cliniques sur le thème de la maladie d'Alzheimer ont lieu, ont eu lieu ou vont avoir lieu dans le monde.

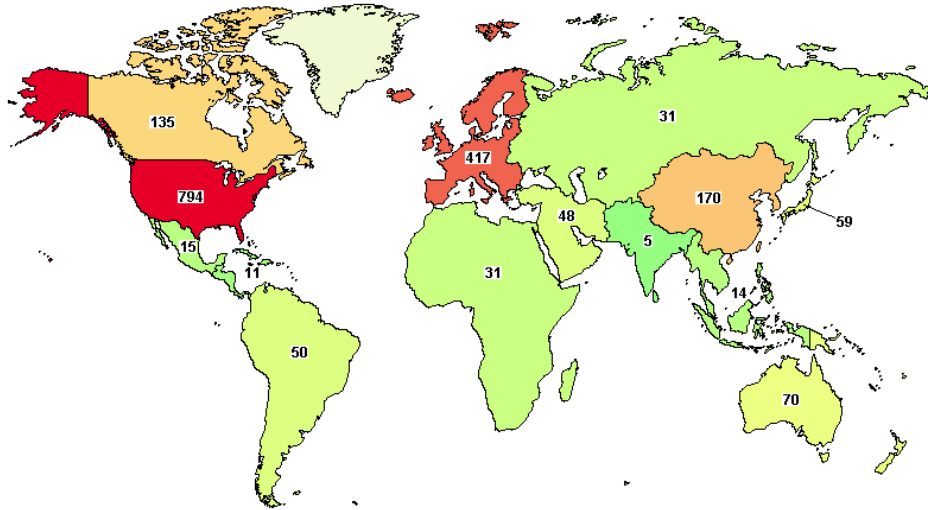


Figure 26 : Carte représentative des études cliniques sur le thème de la MA dans le monde le 8 Octobre 2014 (93).

Parmi celles-ci, 111 sont en actuellement en cours, dont 69 aux États-Unis.

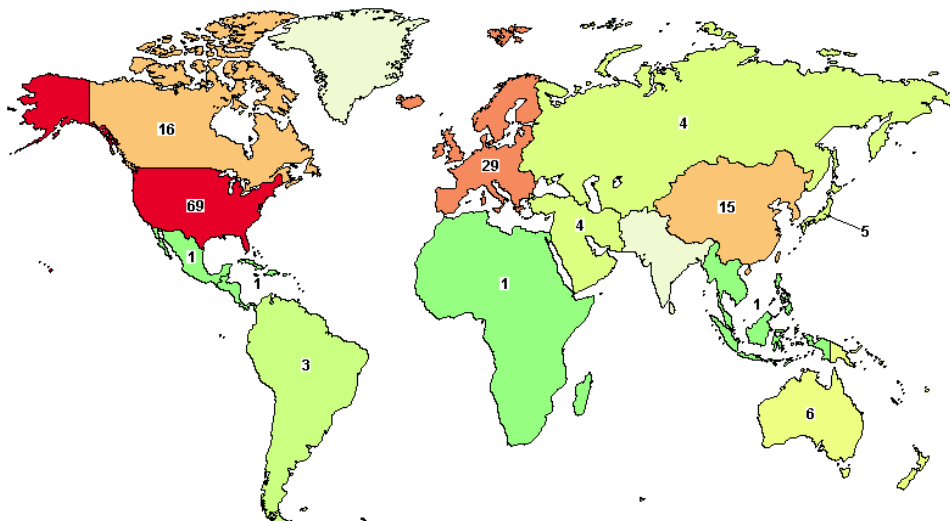


Figure 27 : Études en cours sur la MA dans le monde en octobre 2014 (93).

310 études sont en cours de recrutement dont 73 en France, ce qui en fait le pays d'Europe le plus actif actuellement en terme de recrutement de patients. La recherche est donc très active, et l'enrôlement, c'est-à-dire le recrutement de volontaires, représente une étape clé. Des appels pour recruter des volontaires sont lancés à travers plusieurs médias ciblés (site des associations, magazines seniors...).

Les études interventionnelles représentent plus de 60% des études actuellement réalisées. On dénombre 68 études cliniques de ce type en cours (actives) dans le monde en octobre 2014 (en phase 1,2 ou 3). En parallèle, 241 études sont en train de recruter des participants pour tester des molécules thérapeutiques (plus de 77% des futures études sont de type interventionnel).

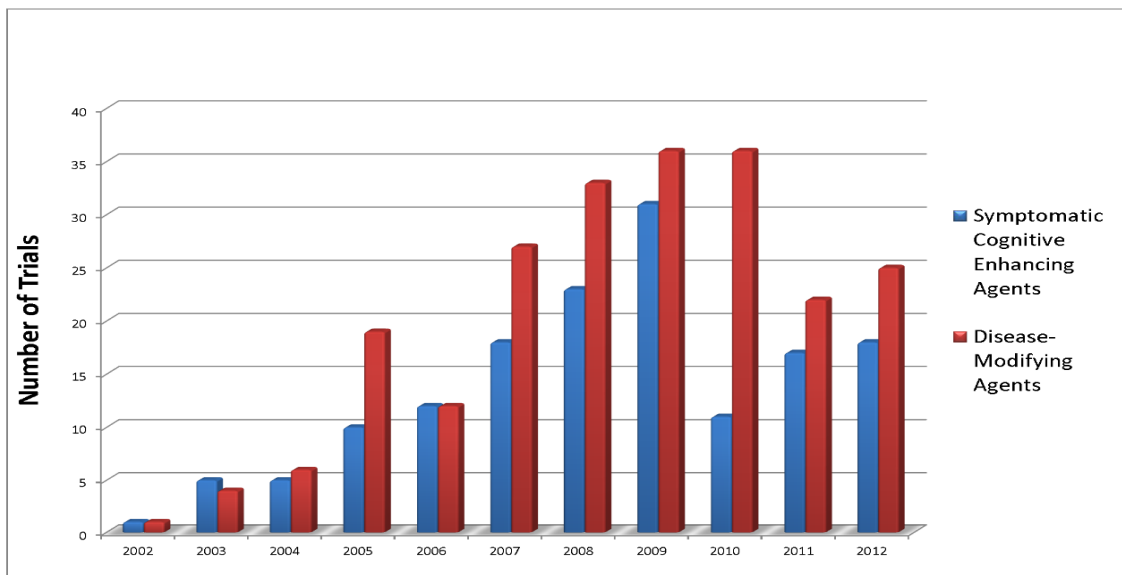


Figure 28 : Répartition des essais cliniques par type symptomatif (bleu) ou curatif (rouge) durant 10 ans , de 2002 à 2012 (94).

D'après la figure précédente, on note que les essais cliniques depuis une dizaine d'années évoluent vers des traitements s'attaquant directement aux lésions de la maladie qualifiés

en anglais de « disease modifying ». Durant cette période 244 composés testés ont été répertoriés sur un total de 413 essais cliniques.

En excluant les 14 composés en cours de phase 3, le taux de succès est de seulement 0,4%. Ce chiffre est parmi les plus faibles dans l'ensemble des domaines thérapeutiques faisant l'objet d'essais cliniques. Les échecs sont dus soit à un manque d'efficacité, soit à des effets secondaires importants ou encore à une remise en question du déroulement de l'essai (94).

Tableau 7 : Mécanisme d'action des composé à l'essai au 27 février 2014 (94).

Table 3

Mechanisms of action of drugs currently in Phase 1, Phase 2, and Phase 3 clinical trials (as of February 27, 2014)

Unique compounds per MoA (current pipeline 02-27)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Total
Symptomatic for cognition	5	10	10	25
Symptomatic for behavior	2	3	4	9
Disease-modifying small molecule (amyloid-related)	4	5	1	10
Disease-modifying small molecule (tau-related)	3	0	1	4
Disease-modifying small molecule (neuroprotector)	2	19	4	25
Disease-modifying immunotherapy	4	8	3	15
Therapeutic device	2	4	0	6
Stem cells	0	1	0	1
Total	22	50	23	95

Cummings *et al.*

Cummings *et al. Alzheimer's Research & Therapy* 2014 6:37 doi:10.1186/alzrt269

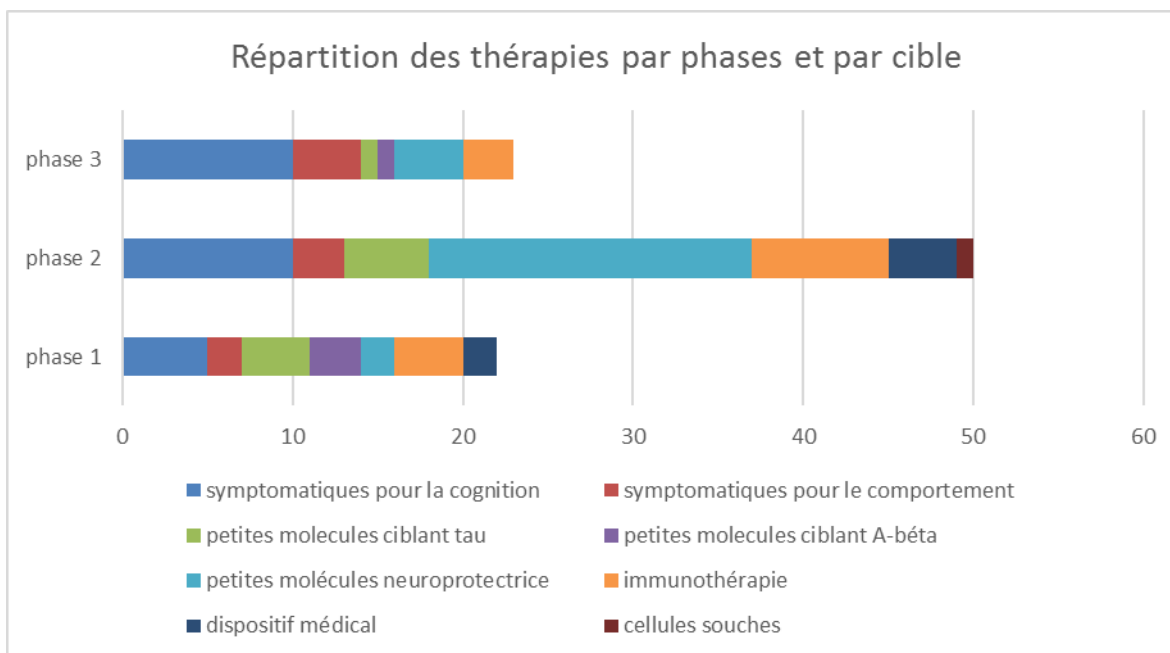


Figure 29 : Répartition des thérapies par cible et par phase (94).

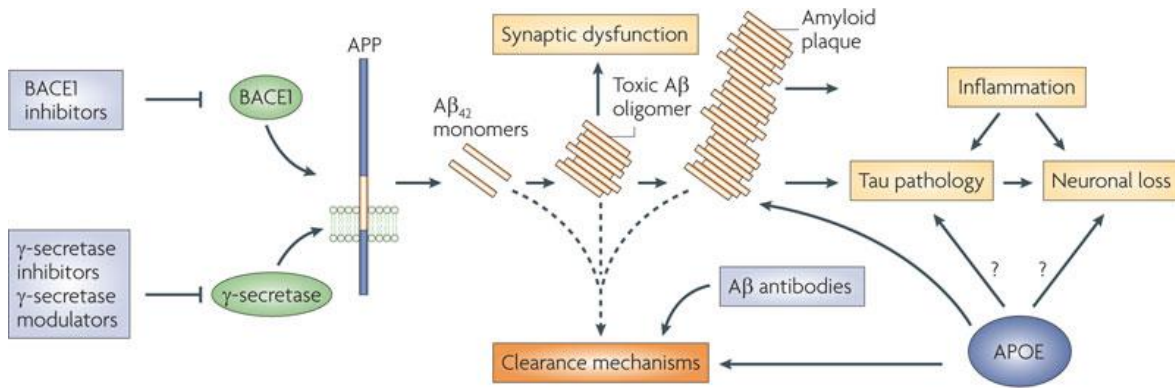
Sur les 95 essais en cours le 27 février 2014, 23 sont en phase 3, 50 en phase 2 et 22 en phase 1. Sur l'ensemble des 3 phases, ce sont les petites molécules protectrices (en bleu clair) et les thérapeutiques symptomatiques pour améliorer la cognition (bleu) qui sont les plus étudiées avec 25 représentants chacune.

Seuls les résultats de phase 2 ou 3 et échecs récents seront détaillés dans la suite de ce document. Les essais de phase 1 seront seulement listés dans des tableaux récapitulatifs.

2.1 Cible : A β

Le rôle crucial des protéines A β ayant été démontré. Plusieurs approches thérapeutiques incluant la **modulation de la production de A β , inhibition de l'agrégation et l'amélioration de l'élimination des plaques** avec dans ce derniers cas des stratégies de type immunothérapie sont envisagées.

Les principaux éléments ciblés par ces nouvelles thérapies sont schématisés ci-dessous.



Nature Reviews | Drug Discovery

Figure 30 : Les approches thérapeutiques majeures au niveau de la cascade amyloïde (95).

2.1.1 Inhibiteurs de la production de $A\beta$

2.1.1.1 Les Sécrtases

Les 3 enzymes principales impliquées dans la transformation de l'APP sont appelées sécrétases. Leur mécanisme d'action est détaillé dans le paragraphe traitant de la physiopathologie de la maladie (figure 11).

Puisque ces enzymes sont impliquées dans la formation du peptide $A\beta$, limiter le processus pathologique par inhibition de la β -sécrétase, ou promouvoir la voie non pathologique par l'augmentation de l'activité de l' α -sécrétase sont des stratégies thérapeutiques prometteuses pour le traitement de la MA.

En intervenant en fin de parcours pour la formation du peptide $A\beta$, la γ -sécrétase constitue également une piste intéressante.

2.1.1.2 Inhibiteurs de la β sécrétase

La β -sécrétase (aussi nommée BACE1 pour « β site APP cleaving enzyme 1 ») est une enzyme de 501 acides aminés appartenant à la famille des aspartyl protéases. Sa présence est ubiquitaire mais on la retrouve principalement dans le cerveau et le pancréas. Au niveau neuronal, c'est elle qui clive le plus en amont l'APP dans le processus pathologique. C'est ce clivage qui conduit par la suite à la formation de peptides $A\beta$.

Outre l'APP, la BACE1 possède plusieurs autres substrats, or le blocage de la transformation de ces autres substrats peut mener à des effets secondaires non prévisibles.

Plusieurs molécules visant l'inhibition de la BACE1 sont en cours de développement. Le plus avancé est l'essai du MK-8931 en phase 3, les résultats sont attendus pour 2018.

Deux essais ont d'ores et déjà été stoppés récemment. LY2886721 présentait une toxicité hépatique due au blocage des BACE périphériques chez 4 patients (sur 128), conduisant à l'arrêt de l'essai de phase 2 en juin 2013 (96). RG7129 a été stoppé en octobre 2013, aucune raison n'a été donnée par le laboratoire Roche (97).

Tableau 8 : Inhibiteurs de la BACE en essais cliniques d'après les bases de données d'Alzforum.org et ClinicalTrial.gov.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Réf
AZD3293	BACE1 inhibiteur	1	AstraZeneca Astex Pharmaceuticals	(98)(99)
E2609	BACE1 inhibiteur	1	Biogen Idec Eisai Co. Ltd.	(100)
LY2886721	β -secretase inhibiteur	Arrêt	Eli Lilly & Co.	(96)
MK-8931	MK-8931-009 ,	3	Merck	(101)
RG7129	RO5508887,	Arrêt	Roche	(97)

2.1.1.3 *Inhibiteurs de la γ -sécrétase*

Intervenant directement après la BACE1, la γ -sécrétase est l'enzyme qui fut la première étudiée dans le cadre de développements thérapeutiques pour la MA au début des années 1990. Cependant la tâche s'avère complexe car cette enzyme est constituée de 4 sous-unités protéiques : préséniline (PSEN), nicaarstatine (NCSTN), alphaprotéine 1A et presenilin enhancer 2 (PEN2). De plus les autres effets de la γ -sécrétases sur d'autres

protéines que l'APP demeurent mal connus. L'un des substrats de la γ -sécrétase nommé Notch est essentiel au développement embryonnaire et l'inhibition de son clivage bloque la différenciation des thymocytes ainsi que la maturation des lymphocytes B et entraîne l'apparition de cellules calciformes métaplasiques au niveau intestinal. Un candidat idéal doit donc être capable de bloquer spécifiquement l'action de la γ -sécrétase sur l'APP sans perturber le clivage du composé Notch (56). C'est cette constatation qui mena à l'arrêt en 2011 des essais cliniques en phase III du principal candidat de cette catégorie : le semagacestat (102). En effet, l'évaluation de ce composé en phase 3 ne présente aucune amélioration par rapport au placebo et le fait qu'il soit capable de bloquer le clivage de Notch laisse craindre des effets indésirables à plus long terme tels que des cancers cutanés.

Un second candidat, l'avagacestat, de la famille des arylsulfonamides, 190 fois plus sélectif vis-à-vis du peptide A β que de Notch en culture cellulaire, semblait prometteur (103). Cependant les résultats de phase 2 montrent que la cognition des personnes sous avagacestat s'est plus détériorée que dans le groupe placebo. De plus les effets secondaires de type démangeaisons, diarrhées et vomissements étaient assez importants. L'ensemble a donc conduit le groupe BMS à stopper l'avancée de cette molécule en décembre 2012 (104).

Tableau 9 : Inhibiteurs de la γ -sécrétase.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Réf
avagacestat	BMS-708163	Arrêt en phase 2	Bristol-Myers Squibb	(105)
semagacestat	LY450139	Arrêt en phase 3	Eli Lilly & Co.	(102)
	Dihydrate hydroxylvaleryl monobenzocapro lactame			
begacestat	GSI-953, WAY-210953, PF-05212362	Phase 1	Pfizer	(106,107)

La recherche actuelle se tourne alors vers les modulateurs de la γ -sécrétase.

2.1.1.4 *Modulateurs de la γ -sécrétase*

Contrairement aux inhibiteurs de la γ -sécrétase, les modulateurs affectent le complexe enzymatique différemment, sans l'inhiber totalement, et n'empêchent pas l'enzyme de cliver normalement d'autres substrats que l'APP. Les modulateurs induisent un changement de site de clivage, générant des composés plus petits que l'A β 42 : A β 38 et autre formes courtes et moins toxiques du peptide, ce qui leur vaut le nom de « selective β -amyloid-lowering agents (SALAs) » (108). Les modulateurs permettent de réduire le taux d'A β 42 tout en permettant le clivage d'autres substrats tels que Notch. L'inhibition du clivage du substrat Notch est connue pour être responsable d'effets secondaires sur la peau, les systèmes immunitaire et gastro-intestinal (tableau 10). Ces nouvelles molécules sont donc supposées être mieux tolérées.

Le tarenflurbil (R-énantiomère de flurbiprofene) a été testé lors d'un essai clinique randomisé de phase 3, mais les résultats décevants (pas d'amélioration de la fonction cognitive par rapport au placebo) ont conduit à l'arrêt de l'étude (109). Ces résultats négatifs peuvent être liés à la faible puissance de cet anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) comme modulateur de la γ sécrétase, sa faible pénétration dans le système nerveux central ou encore l'inhibition de l'action d'élimination des peptides A β par les cellules microgliales due à l'activité résiduelle anti-inflammatoire (110,111).

Un autre modulateur des γ sécrétases, le CHF-5074, également dérivé du (R)-flurbiprofene, qui a montré son efficacité à réduire les A β dans les modèles animaux, est actuellement en phase 2 (112). Certaines données montrent que ce composé pourrait agir indépendamment des A β 42, par de nouveaux mécanismes faisant intervenir une forme toxique de prion et les astrocytes comme neuroprotecteurs (113).

L'EVP-0962 est également un AINS modifié, dépourvu de son activité d'inhibition des cyclooxygénases (cox 1 ou 2) dont les résultats de phase 2 ne sont pas encore publiés (114).

Un autre composé, le NIC5-15 non présenté dans le tableau ci-dessous, car appartenant à la famille des compléments alimentaires, développé par Humanetics entre également en phase 2. Il s'agit d'un dérivé de l'inositol (3-O-Methyl-D-chiro-inositol), pour lequel un brevet a d'ores et déjà été déposé (115). Il agirait entre autre sur la sensibilisation des cellules à l'insuline et la modulation des γ -sécrétases (116)

Tableau 10 : γ -sécrétases modulateurs

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Réf
CHF 5074		Arrêt phase 2	CereSpir™ Incorporated Chiesi Pharmaceuticals Inc.	(112), (113)
EVP-0962	EVP 0015962	2 essais de phase 2	FORUM Pharmaceuticals Inc. (was EnVivo Pharmaceuticals)	(114)
Flurizan®	tarenflurbil ,	Arrêt phase 3	Myriad Genetics & Laboratories	(115) (116)
	R-flurbiprofène,			
	MPC-7869			

2.1.1.5 *Activateurs de l' α -sécrétase*

Activer la voie non pathologique en promouvant le clivage de l'APP par l' α -secretase permet non seulement de diminuer la formation de peptide A β mais également d'augmenter le taux de la fraction soluble du précurseur de la protéine amyloïde (α APPs), or ce composé a un rôle neuroprotecteur (117).

De nombreuses molécules peuvent agir en faveur du clivage par l' α -sécrétase : des agonistes muscariniques, la sérotonine, les statines, les œstrogènes, la testostérone, et les

activateurs de la protéine kinase C (118). Cependant peu de données sont à ce jour disponibles quant à leur utilisation pour la MA (119). La plupart des essais cliniques concernant ces molécules seront traités dans la partie autres approches et repositionnement de médicaments existants.

Tableau 11 : Les promoteurs de l' α -sécrétase en essais cliniques.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Aprouvé pour	Réf
<u>acitretin</u>	Soriatane	2	Stiefel Laboratories, Inc.	Rétinoïdes synthétiques	Psoriasis	(120)
	Neotigason					(121)
	RO 101670					
<u>EHT 0202</u>	Etazolate	2	ExonHit Therapeutics	Modulateur du récepteur GABA _A sélectif et inhibiteur de la PDE-4		(122) (123)
<u>bryostatine-1</u>		1,2	Neurotrope Bioscience, Inc.	Macrolide lactone activateur de la protéine kinase C (voie de transduction)		(117)
<u>atorvastatine</u>		3		Mécanisme non élucidé : Diminution de la production A β , anti inflammatoire, anti-oxydant	Hypercholestérolémie	(124) (125) (126)
<u>simvastatine</u>		2,3,4		Mécanisme non élucidé : Diminution de la production A β , anti inflammatoire, anti-oxydant	Hypercholestérolémie	(124) (125) (126)
<u>exebryl-1</u>		1	ProteoTech	Modulation des sécrétases α et β		(127)

2.1.2 Inhibiteurs de l'agrégation de A β

L'assemblage des protéines A β en agrégats toxiques offre une nouvelle possibilité thérapeutique. L'inhibition de l'agrégation ou la déstabilisation des complexes montre des effets positifs sur la maladie, en liant les monomères, afin d'atténuer la formation d'oligomères et des constituants des plaques séniles. Cependant, la dissolution des agrégats n'est pas évidente, leurs composants sont capables de résister à la chaleur et au sodium dodecyl sulfate (SDS). En outre les composés utilisés doivent pouvoir pénétrer la barrière hémato-encéphalique et avoir une forte biodisponibilité cérébrale tout en produisant une faible immunogénicité et toxicité, ce qui réduit considérablement le nombre de candidats. Trois stratégies principales sont retenues : des composés anti-agrégation, des agents complexant des métaux, et l'immunisation(56,118,128). Seuls les premiers seront détaillés ici, l'immunisation étant traitée dans une partie séparée. Les composés anti-agrégation sont principalement représentés par de petites molécules non peptidiques mais également par des produits naturels comme la nicotine, la mélatonine, certains surfactants (sodium dodecyl sulfate et hexadecyl-N-methylpipéridine bromide), l'antibiotique rifampicine, ou encore le colorant histologique rouge Congo. Plus récemment certains agents antihypertenseurs de la famille des sartans (antagonistes de l'angiotensine II) tel que le candesartan semblent également inhiber l'agrégation A β . Ces derniers seront traités dans la partie repositionnement de molécules existantes.

2.1.2.1 *Petites molécules anti-agrégantes non peptidiques*

Le premier représentant de cette classe est le tramiprosate, un dérivé de l'acide propionique (3-amino-1-propanesulfonic acid [3APS]). Bien que les résultats de phase 2 montrent une bonne tolérance de la molécule, les résultats de phase 3 menés au Canada et aux Etats-Unis (Alphase study) et en Europe se sont révélés non concluants. Pour la première, aucune amélioration significative de l'ADAS-Cog n'a pu être démontrée au bout de 18 mois et sur plus de mille patients enrôlés. L'étude européenne n'a pas pu donner de résultats probants suite à un problème de méthodologie (administration concomitante d'autres médicaments améliorant la mémoire), cependant elle a permis de révéler une insuffisante biodisponibilité cérébrale et une faible puissance de ce candidat.

La firme canadienne Bellus Health l'a tout de même commercialisé comme alicament sous le nom Vivimind® compte tenu des résultats positifs sur la diminution de la perte de volume hippocampique.

L'épigallocatechine gallate, composé majoritaire des polyphénols contenus dans le thé vert a une forte affinité pour les Aβ42 et démontre des effets protecteurs face à la neurotoxicité Aβ *in vitro*. Il est actuellement testé en phase 2 et 3 en Allemagne.

Le scyllo-inositol à l'avantage de bien pénétrer la barrière hémato encéphalique en empruntant les transporteurs de l'inositol. Les plus hautes doses testées en phase 2 (1000 et 2000 mg) ont été abandonnées suite à d'importants effets secondaires mais l'étude continue avec la plus faible dose de 250 mg.

Tableau 12 : Petites molécules anti-agrégantes non peptidiques

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
tramiprosate	Vivimind® Alzhemed®	Arrêt en phase 3	Neurochem's, Bellus health	glycosyl amino glycane mimétiques	Complément alimentaire	(129) (130)
Épigallocatechine gallate	EGCg	2,3	Taiyo International	simulation de l'α sécrétase, interruption du mauvais repliage des protéines Aβ, modulation de la transduction cellulaire, régulation de la survie et mort cellulaire, protection des mitochondries		(131, 132)
Scyllo inositol	ELND-005, AZD-103	2	Elan Speranza therapeutics	stéréoisomère de l'inositol neutralisant les agrégats toxiques et diminuant les oligomères en prévenant leur agrégation.		(133) (134)

2.1.2.2 *Agent complexants des métaux*

Une fois les A β relargués dans l'espace extracellulaire, certains métaux comme le cuivre et le zinc peuvent promouvoir l'oligomérisation en fibrilles. Ainsi les agents chélateurs ou complexants des métaux peuvent constituer une cible thérapeutique intéressante(135).

Le premier testé fut le clioquinol (PBT-1), qui interfère au niveau des interactions entre A β et les métaux (Cu et Zn). Il fut stoppé en phase 2 pour des problèmes de fabrication. En effet la production de ce composé induit de fortes concentrations d'impuretés à base de di-iodure toxique. La seconde génération d'inhibiteurs de l'induction de l'agrégation médiée par les métaux est le PBT-2. Il présente une meilleure pénétration cérébrale que le clioquinol. En plus de son action sur la prévention de l'oligomérisation, le PBT-2 permet la redistribution des métaux des sites extracellulaire, augmentant ainsi la biodisponibilité des ions métalliques pour l'activité neuronale. L'amélioration de la biodisponibilité des ions permet la restauration de la potentialisation à long terme des neurones possédant des récepteurs NMDA.

Tableau 13 : Agents complexants des métaux

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Apruvé pour	Réf
PBT-1	clioquinol	Arrêt phase 2	Prana	agent chélateur des métaux cuivre et zinc		(136,137)
PBT-2		2	Prana	agent chélateur des métaux cuivre et zinc		(138)

2.1.3 *L'élimination A β*

2.1.3.1 *La vaccination/ immunothérapie*

La vaccination est une solution proposée pour l'élimination des agrégats A β .

Elle agit selon les mécanismes suivants :

1. La solubilisation des peptides A β par liaison aux anticorps,

2. La phagocytose et l'opsonisation des A β par les cellules macrogliales,
3. L'hypothèse de « l'évier » pour laquelle les anticorps restent dans le plasma et extraient les A β du cerveau en modifiant l'équilibre à travers la barrière hémato encéphalique (BHE) (139,140).

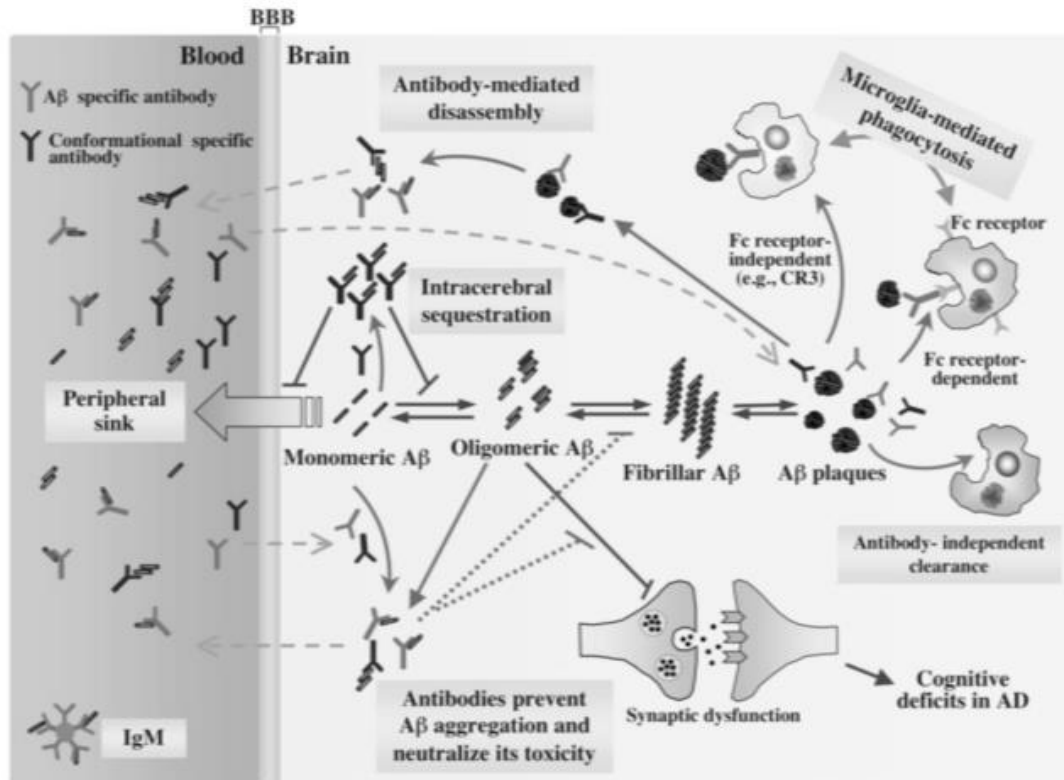


Figure 31 : Les possibles mécanismes d'Action des anticorps A β (140).

Il existe deux types d'immunisation : (a) l'immunisation active et (b) l'immunisation passive comme le détaille la figure suivante :

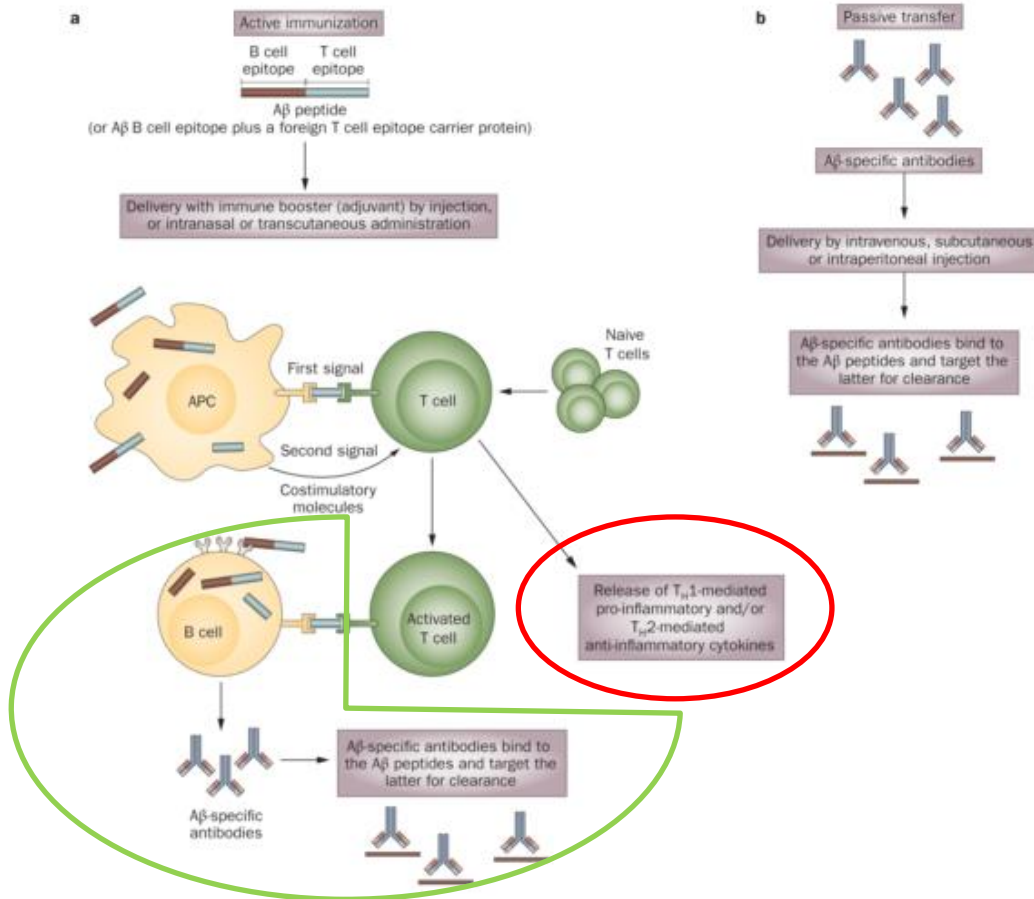


Figure 32: Immunisation A β , active et passive (141).

Abréviations : APC : antigen presenting cell ; cellule présentatrice d'antigène.

TH : Lymphocyte T « helper »; la partie cerclée de rouge, suivant l'activation des lymphocytes T par le peptide A β peut être à l'origine d'effets secondaires graves comme les méningoencéphalites; la partie cerclée de vert est celle à privilégier avec activation directe des lymphocytes B (LB) par reconnaissance de l'épitope spécifique des LB

2.1.3.1.1 Immunisation active

Le but de l'immunisation active est de forcer l'organisme à former ses propres anticorps capables d'éliminer les peptides A β . Pour cela, on injecte aux sujets un peptide semblable au peptide A β afin de déclencher une réaction immunitaire (108,142).

En Mars 2002, la compagnie Elan stoppe en phase 2a l'étude clinique du premier vaccin anti A β testé sur l'homme : AN-1792 (contenant le peptide A β ₁₋₄₂ et un adjuvant) car 17 des 360 patients enrôlés dans l'étude présentaient des signes de méningoencéphalite. Cette réaction est imputée au lymphocyte T cytotoxiques et/ou à une réaction autoimmune à l'AN-1792. Celui-ci avait induit chez la plupart des patients une augmentation significative du taux d'anticorps anti A β , certains individus cependant ne semblaient pas capables de produire une grande concentration d'immunoglobulines G (IgG). Désormais, de nouveaux vaccins ciblant spécifiquement les épitopes de lymphocytes B sans stimulation des lymphocytes T, pour éviter toute réaction neuroinflammatoire et toxique ont été développés (figure 32).

Différents adjuvants et mécanismes de délivrance du vaccin sont utilisés : adénovirus, vaccins à ADN, fragment d'anticorps...

Pour faciliter la prise en charge en maximisant la sécurité et minimisant les effets secondaires, différentes voies d'administration sont également testées : sous cutanée (SC), intra nasale, orale...

Parmi les nouveaux candidats les plus avancés, deux sont stoppés en fin de phase 2.

- ACC-001 pour détection d'un effet indésirable sévère chez l'un des participant vraisemblablement imputable au traitement (angine de poitrine) (143) et manque d'efficacité significatif (144).
- Affitope AD02 est stoppé pour manque de bénéfice significatif par rapport au placebo.

Seules les études de phase 2 concernant le CAD106, présentant une sécurité et tolérance acceptable (sans signe d'effets secondaires graves imputables au traitement), avec un taux de production d'IgG suffisant pourraient continuer vers une phase 3 (145).

Tableau 14 : Principaux vaccins candidats en essais cliniques pour l'immunisation active.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
Affitope AD01		Phase 1 complétée	AFFIRIS AG	Petit peptides imitant des parties du A β ₁₋₄₂ sans avoir la même séquence.		(146)
Affitope AD02		Phase 2				
Affitope AD03		Phase 1 complétée				
AN-1792	AIP 001	Arrêt en phase 2	Janssen, Pfizer	A β ₁₋₄₂		(147)
CAD106		Phase 2	Novartis Pharmaceuticals Corporation	A β ₁₋₆ Adjuvant : Q β virus-like particle		(148)
Vanutide cridificar	ACC-001, PF-05236806	Arrêt en phase 2	Pfizer, Elan	N-terminal A β fragment Adjuvant : QS-21 CRM19 (proteine mutée de la toxine diphtérique)		(143,144)
V-950		phase 1		N-terminal A β fragment	Aluminium +/- ISCOMATRI X [®]	(149)
ACI-24		Phase 1		A β ₁₋₁₅ Adjuvant : Surface liposomale		(150)
UB-311		Phase 1		A β ₁₋₁₄ Adjuvant : UBITH peptide + suspension de sels minéraux		(151)

Aussi surprenant que cela puisse paraître, les premiers résultats présentés par le groupe Affiris en juin 2014, démontrent que la solution la plus efficace pour l'étude AD-02 est l'une des solutions de placebo contenant uniquement un immunomodulateur. Cette solution renommée AD-04 va faire l'objet d'études pour un éventuel développement clinique. En effet la moitié de personnes ayant reçu cette solution semble protégée contre le déclin cognitif et l'atrophie de l'hippocampe (152).

L'une des raisons qui peut être avancée pour expliquer l'échec de plusieurs immunothérapies actives est le stade de la maladie chez les sujets recrutés pour les études. En effet la vaccination a pour vocation d'agir préventivement, voire à un stade précoce. Or dans la plupart des études réalisées les patients sont déjà atteints, ce qui limite l'effet du vaccin. Cependant grâce aux progrès réalisés ces 10 dernières années en matière de diagnostic, les patients pourront être enrôlés à des stades de plus en plus précoces de la maladie, ce qui laisse de bons espoirs en termes d'efficacité et de tolérance.

Les études cliniques sur les autres candidats ne sont pas suffisamment avancées pour permettre de tirer des conclusions sur leur efficacité.

2.1.3.1.2 Immunisation passive

L'immunisation passive consiste à transférer à un individu des anticorps (immunoglobulines polyclonales) ou des lymphocytes déjà actifs contre l'antigène (ici $A\beta$) pour provoquer l'élimination de ce dernier. Cependant, elle ne procure pas une réponse de longue durée car il n'y a pas d'induction du phénomène de mémoire immunitaire par activation des lymphocytes B comme dans le cas de l'immunisation active (153).

Le bapineuzumab (AAB-001), un anticorps monoclonal sélectif de la partie N-terminale des $A\beta$, n'a montré aucun effet positif significatif sur les troubles cognitifs ou fonctionnels en phase 3 sur plus de 4000 personnes en Amérique du Nord et Europe. En outre, cette molécule fut responsable d'œdèmes vasogéniques chez certains patients porteur de l'allèle APOE $\epsilon 4$ à une dose de 5 mg/kg en phase 1. Seules les doses

inférieures à 2 mg/ml ont été conservées pour la suite de l'étude. L'ensemble de ces éléments a conduit à l'arrêt des essais sur cette molécule au cours de l'été 2012 (154).

Les résultats de la phase 3 des essais cliniques du solanezumab (LY2062430), l'immunothérapie passive du laboratoire Eli-Lilly (étude EXPEDITION), n'ont également pas démontré l'efficacité clinique attendue pour l'ensemble de la population des patients étudiés. Toutefois, des analyses complémentaires effectuées uniquement sur les données des patients au stade léger ont révélé un ralentissement du déclin cognitif dans le groupe traité par solanezumab. Une nouvelle étude permettant d'évaluer le volume des plaques amyloïdes après administration de solanezumab a débuté en juillet 2013, l'objectif étant de confirmer l'efficacité du solanezumab sur les patients au stade léger de la maladie, les premiers résultats sont attendus courant décembre 2016 (155,156).

Bien que ces résultats s'avèrent être partiellement négatifs, les essais cliniques du bapineuzumab et du solanezumab ont permis de faire avancer à la fois, la compréhension de la maladie et la recherche thérapeutique. Ces études démontrent que les traitements par immunothérapie doivent intervenir au stade le plus débutant de la maladie, avant l'installation des troubles cognitifs sévères.

Le nouvel espoir aujourd'hui repose sur l'étude Scarlet-Road du laboratoire Roche. Dans cette étude, le gantenerumab est administré au stade le plus débutant de la maladie (37,157). A ce stade, les chercheurs espèrent encore arrêter le déclin cognitif. De plus les résultats des analyses intermédiaires de sécurité de phase 2 de cette molécule sont très positifs. Le gantenerumab déclenche également la phagocytose pour éliminer les plaques A β et conserve les oligomères qui permettent la potentialisation à long terme (LTP) sur les modèles animaux. Une extension de 2 ans est d'ores et déjà prévue afin d'assurer le suivi des patients après l'étude et de pouvoir ainsi récolter des informations supplémentaires sur la tolérance et l'efficacité de cette molécule (158).

Le crenezumab, un anticorps humanisé de la famille des IgG4, semble limiter la médiation de l'inflammation de la microglie par libération de cytokines et ainsi limiter

fortement le risque d'œdèmes vasogéniques. Les résultats de phase 1 sont prometteurs et la phase 2 est actuellement en cours (159).

De nombreux essais d'immunothérapie passive sont actuellement en cours d'étude ou ont même été complétés (tableau 15). Il s'agit principalement d'anticorps monoclonaux mais certains essais utilisent également des anticorps polyclonaux comme le Gammagard®, déjà utilisé comme traitement de substitution lors de certains déficits immunitaires primitifs ou secondaires, d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, de purpura thrombopénique idiopathique, de syndrome de Guillain et Barré chez l'adulte ou encore de maladie de Kawasaki. Cependant les résultats sont peu concluants et l'étude sur le Gammagard® fut stoppée. L'étude sur Gamunex®, contenant également des immunoglobulines polyclonales continue chez des patient avec des formes modérées à sévères de MA (160).

Tableau 15 : Principaux candidats de l'immunisation passive (153).

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
<u>AAB-003</u>	PF- 05236812	1	Janssen, Pfizer	IgG1humanisés (3D6) avec un fragment Fc différent du bapineuzumab ciblant la région N-terminale de A β		(161)
<u>BAN2401</u>		2	Biogen Idec, Eisai Co., Ltd.	IgG1 humanisé en IV ciblant les protofibriles A β solubles		(162)
<u>bapineuzumab</u>	AAB-001	Arrêt en phase 3	Janssen, Pfizer	IgG1humanisé (3D6) en IV ou SC ciblant la région N-terminale d'A β		(154, 163,1 64)
<u>BIIB037</u>		1	Biogen Idec	IgG1 humain en IV ciblant l'épitope conformationnel ou		(165)

				les agrégats uniquement		
<u>crenezumab</u>	MABT5102A	2	Genentech	IgG4 humanisé		(159)
	RG7412					
<u>Gammagard®</u>	Immunoglobulines intraveineuses (IVIg)	Arrêt en phase 3	Baxter Healthcare	Pool d'anticorps issus de plasma humain	déficits immunitaires primitifs ou secondaires,	(162)
<u>Gamunex®</u>	Immunoglobulines intraveineuses (IVIg)	2/3	Grifols Biologicals Inc.	Préparation d'immunoglobulines en IV	Immunodéficience, inflammation chronique, neuropathie démyélinisante. Incompatibilité rhésus	(154, 163, 164)
	Albumine humaine avec Flebogamma					
<u>gantenerumab</u>	RO4909832	3	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Hoffmann-La Roche	IgG1 humain en IV ciblant l'épitope conformationnel des fibrilles A β (partie N-terminale et acides aminés centraux)		(158)
	RG1450					
<u>Octagam®</u>	NewGam	2, 2	Octapharma	Préparation d'immunoglobulines en IV		(166)
<u>ponezumab</u>	PF-04360365	Arrêt en phase 2	Pfizer	IgG2 δ A humanisées monoclonales qui lient les résidus d'acides aminés 33-44 de la partie		(167)

				carboxy terminale des A β ₁₋₄₀	
<u>SAR228810</u>		1	Sanofi	IgG4 humanisées qui ciblent les A β fibrillaires	(168)
<u>Solanezumab</u>	LY2062430	3	Eli Lilly & Co.	IgG1 humanisée monoclonales qui ciblent les A β monomériques (domaine central du peptide)	(155)

Le choix de l'immunisation active par rapport à l'immunisation passive peut se faire en fonction des critères présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Avantages et inconvénients de l'immunisation active versus passive.

	Immunisation active	Immunisation passive
Avantages	Maintien d'une forte concentration d'immunoglobulines sur la durée Nombre restreint d'injections.	Efficace même chez les personnes dont le système immunitaire n'est plus suffisamment performant pour répondre au vaccin (personnes âgées)
Inconvénients	Inflammation induite par les Lymphocytes T pouvant conduire à des méningoencéphalites.	Effet transitoire (nouvelles injections nécessaires) Risque d'oedèmes vasogéniques et d'angiopathie amyloïde. Coût élevé

2.1.3.2 *Promotion des enzymes de dégradation*

La Neprilysine (NEP), l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) et la plasmine sont des protéases intervenant dans la dégradation des peptides A β .

L'activation d'une métalloprotéase comme la NEP est rendue délicate par l'abondance de ses substrats. Il s'agit pourtant d'une piste thérapeutique intéressante faisant l'objet de nombreuses études actuellement au stade préclinique (169,170).

2.2 Inhibiteurs de la toxicité induite par les protéines Tau

L'inhibition de l'hyper-phosphorylation des protéines Tau et la promotion de la dissociation des neurofibrilles représentent deux voies principales de traitement curatif de la MA utilisant les protéines Tau (171). D'autres voie ciblant les protéines de choc thermique (HSP : « heat shock protein »), des stabilisant de microtubules ou encore de stimulateur de l'autophagie sont actuellement également à l'étude à des stades moins avancés (voir figure 34).

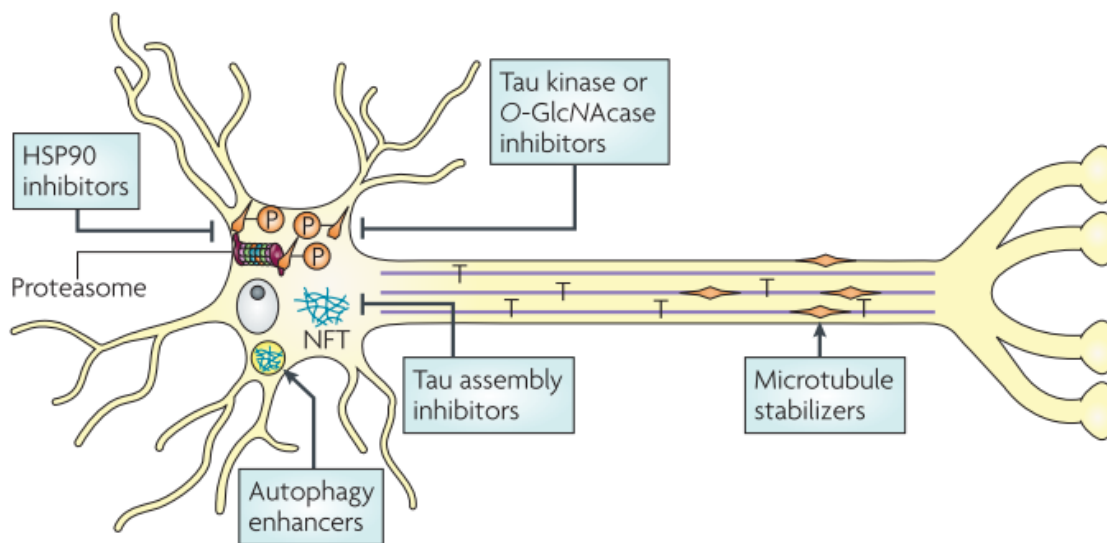


Figure 33 : Stratégies thérapeutique pour réduire la neurotoxicité induite par les protéines Tau (57).

2.2.1 Tau antiagrégants

L'une des façons de lutter contre les dégénérescences neurofibrillaires des protéines Tau est d'empêcher l'agrégation de celles-ci ou bien de faciliter la dissociation des enchevêtrements.

Le colorant histologique, bleu de méthylène, fut d'abord testé pour lutter contre la maladie d'Alzheimer sous sa forme déjà commercialisé c'est-à-dire sous forme de gélules (Rembler®).

Au cours d'une extension de phase 2, sur les 3 doses étudiées (30 mg, 60 mg et 100 mg), la dose de 100mg n'a pas pu être exploitée, à cause d'un défaut de libération dû à des interactions entre la molécule étudiée et la gélatine constituant la gélule. Selon l'investigateur, cette interaction retardait l'absorption du sel de chlorure de la forme oxydée de la méthylthionine. À pH acide, dans l'estomac, ce sel est converti en un composé non chargé : la leuco-méthylthionine (LMT) avant absorption. En outre le Rembler[®] est mal toléré, avec des diarrhées assez fréquentes, son profil de tolérance est assez semblable à celui des inhibiteurs de l'acétylcholine (172). Bien que l'étude fasse apparaître une amélioration de l'ADAS-Cog de 5.4 points à la 24^{ème} semaine, les résultats sont remis en cause par le caractère en non aveugle de l'étude (172). En effet le bleu de méthylène a la particularité de colorer les urines. La firme décide alors d'abandonner le développement du Rembler au profit de son homologue de seconde génération le leuco-méthylthioninium, TRx 0237 (LMTX[®]). Il s'agit cette fois d'une forme réduite du bleu de méthylène (en comprimés) ayant une meilleure absorption intestinale, une meilleure biodisponibilité et tolérance actuellement testée en phase 3 face à un placebo colorant lui aussi les urines. Les résultats ne sont pas attendus avant mi 2015 (173).

Tableau 17 : Inhibiteurs de l'agrégation des protéines Tau.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
Rembler[®]	Bleu de méthylène (MB) Methylthionium chloride (MTC) Tau aggregation inhibitor (TAI), TRx-0014	Arrêt phase 2	TauRx Therapeutics Ltd	Agent réducteur, Prévention de l'agrégation Tau ou dissolution des agrégats existants	Antidote des intoxications au monoxyde de carbone et malaria	(174 – 177)
TRx 0237	Bleu de méthylène LMTX Leuco-methylthioninium	Phase 3	TauRx Therapeutics Ltd	Prévention de l'agrégation Tau ou dissolution des agrégats existants	Antidote des intoxications au monoxyde de carbone et malaria	(173, 175, 178)

2.2.2 Inhibiteurs de l'hyper-phosphorylation

Les kinases font parties d'un groupe d'enzymes responsables de l'hyper-phosphorylation des protéines Tau et constituent donc un prérequis à la toxicité induite par les protéines Tau. Cependant, une multitude de kinases jouent également un rôle important en garantissant des conditions physiologiques normales grâce à leur rôle central dans la régulation cellulaire. Un déséquilibre trop important de la régulation cellulaire pourrait conduire à un processus de cancérisation d'où l'importance de bien maîtriser cette classe thérapeutique (179). L'inhibition doit être modérée et ne pas dépasser 25% de l'activité physiologique de l'enzyme (180). La difficulté principale pour les chercheurs consiste donc à trouver des inhibiteurs sélectifs, ne se liant pas au site de liaison de l'ATP (adénosine triphosphate), qui est partagé par tous les membres de la famille des kinases, et capable de traverser la barrière hématoencéphalique. Les principales kinases candidates sont :

- La GSK3 (glycogen synthetase kinase 3).
- La CDK5 (cyclin dependent kinase 5).
- La MARK1 (microtubule affinity-regulating kinase 1) (57).

Seuls les inhibiteurs de la GSK3 ont franchi le cap des essais cliniques à l'heure actuelle.

Outre l'action sur les kinases, il est possible de moduler les modifications post-traductionnelle pour limiter l'hyper-phosphorylation. Ainsi, l'augmentation de la glycosylation sur certains résidus de sérine ou thréonine via l'addition d'une β -N-acétylglucosamine liée à un atome d'oxygène (O-GlcNAc), permet de décroître le taux de phosphorylation (181). Cependant la seule étude *in vivo* sur un composé de cette famille, le Thiamet G (un inhibiteur de l'enzyme réalisant la glycation par transfert d'une acétylglucosamine) a été menée sur des rats n'ayant pas une protéine Tau anormalement phosphorylée et les résultats sont donc à considérer avec précaution (57).

2.2.2.1 *Inhibiteurs de l'enzyme Glycogène synthétase kinase 3*

La première classe d'inhibiteurs ont pour objectif de moduler la phosphorylation des protéines Tau en rétablissant l'équilibre entre phosphorylation par la glycogène synthétase kinase 3 β (GSK3 β) et la déphosphorylation par la protéine phosphatase 2A (PP2A) (182). Récemment, une étude montre que la GSK3 β serait responsable de 31% des hyperphosphorylations pathologiques de la protéine Tau (183).

Le lithium et le valproate ont débuté des essais cliniques à la suite de résultats positifs sur modèles animaux (réduction de la tauopathie) mais n'ont pas montré de résultats probants lors d'essais cliniques (179–181).

Le seul inhibiteur non compétitif de l'ATP en essais cliniques, le tideglusib, a lui aussi échoué en phase 2b à démontrer une amélioration significative à cause d'un faible échantillonnage (184).

Le développement d'autres molécules inhibitrices de la GSK3 de la famille des paullones, de l'indirubine et des maléimides sont bloquées au stade préclinique pour des problèmes de cytotoxicité (56).

Les inhibiteurs de la GSK3 sont très étudiés pour de nombreuses pathologies.

Tableau 18 : Principaux inhibiteurs de la GSK3

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
lithium		2		Inhibiteur non sélectif de la GSK3	Troubles bipolaires	(185)
valproate		3		Inhibiteur non sélectif de la GSK3	Trouble bipolaire, antiépileptique	(186)
tideglusib	NP031112, Nypta® , Zentylor™ , Glycogen synthase kinase 3 inhibitor, NP12	Arrêt en phase 2	Zeltia Group	Petite molécule de la famille des thiazolidinone inhibiteur de la GSK3- β , diminution des cytokines proinflammatoires.		(184, 187, 188)

2.2.3 Augmentation de l'élimination des dégénérescences neurofibrillaires

2.2.3.1 *Système ubiquitine protéasome*

Il est possible d'augmenter l'élimination des protéines Tau par stimulation du système de dégradation intracellulaire des protéines via le système ubiquitine - protéasome.

Compte tenu de la taille du protéasome, ce système n'est capable de dégrader que les protéines Tau isolées. Les inhibiteurs de HSP90, une protéine chaperonne, sont capable d'augmenter la dégradation des protéines Tau en évitant les tentatives de remise en circulation par les HSP des protéines Tau anormalement phosphorylés. Ainsi l'inhibiteur de l'HSP 90 : l'EC-102, est capable de diminuer le taux de protéines Tau anormalement phosphorylés chez des souris transgéniques exprimant la protéine Tau humaine (189).

2.2.3.2 *Macro-autophagie*

Les oligomères et les fibrilles peuvent être dégradés par macro-autophagie.

Ce mécanisme peut être induit par un médicament de la classe des immunosuppresseurs : le sirolimus ou la rapamycine. Une réduction des neurofibrilles et de la toxicité médiée par les protéines Tau a été observée chez des drosophiles exprimant une protéine Tau mutée (181). Cependant, comme ce composé induit une immunosuppression il n'est donc pas indiqué pour la MA et crée en plus des risques liés à l'inhibition de la protéine mTor («mammalian target of rapamycin») qui perturbe le réseau de signalisation intracellulaire. Le lithium présenté plus haut peut également augmenter la macro-autophagie.

2.2.3.3 *Immunothérapie*

De la même façon que l'immunothérapie A β , l'immunothérapie visant les protéines Tau a été proposée mais semble compliquée compte tenu de la position intracellulaire de la protéine à éliminer (172). Néanmoins 2 molécules viennent d'entrer en phase 1 : l'AADvac-1 et l'ACI-35 (190,191).

Tableau 19 : Immunothérapie anti-Tau.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
AADvac-1		1	Axon Neuroscience SE	Peptide synthétique dérivé de la protéine Tau couplé à l'hémocyanine de patelle (KLH : keyhole limpet hemocyanin) et utilisant l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant.		(190, 192)
ACI-35		1	AC immune SA	Vaccin à base de liposome dirigé contre la protéine Tau		(191)

L'augmentation de l'élimination des protéines Tau, autrement que par immunothérapie est une piste thérapeutique intéressante, qui demande encore à être étudiée au niveau de la modification des voies de signalisation intracellulaires, avant de pouvoir peut-être entamer une phase d'essais cliniques sur l'homme.

2.2.4 Stabilisation des microtubules

Le premier essai d'administration d'un agent stabilisateur des microtubules pour lutter contre la maladie d'Alzheimer a eu lieu sur des souris transgéniques avec une molécule bien connu des cancérologues : le paclitaxel (Taxol[®], Paxceed[®]) (193). Cependant, son manque de pénétration de la barrière hématoencéphalique l'exclut des candidats potentiels, de même que ses analogues.

Un autre composé issu de recherches en oncologie, l'épothilone D du laboratoire BMS, est lui capable de traverser la barrière hémato-encéphalique est passé en études cliniques de phase 1 en février 2012 qui se termina en octobre 2013 sans données officielles publiées sur le sujet (194–197).

Bien qu'il soit bien toléré et qu'il semble apporter une amélioration cognitive, le davunetide n'a pas obtenu les résultats escomptés pour la paralysie supranucléaire

progressive (PSP) ce qui a conduit le laboratoire Allon therapeutics inc. en décembre 2012 à stopper pour l’instant les recherches sur ce composé (198).

La nicotinamide est le précurseur du coenzyme NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide). Il participe à la réduction de la phosphorylation des protéines Tau et protège la stabilité des microtubules sur modèles animaux en agissant comme inhibiteur des sirtuines (une famille de protéines désacétylases dépendantes du NAD⁺) à fortes doses (199). Il est actuellement étudié en phase 2 et semble bien toléré (200).

Tableau 20 : Stabilisateurs des microtubules.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d’action	Approuvé pour	Réf
Epothilone D	BMS-241027	1	Bristol Myers Squibb	Stabilisateur des microtubules		(195–197)
Nicotinamide	Enduramide, Niacinamide Nicotinic acid amide, Vitamine B3	1, 2		Stabilisateur des microtubules et diminution de la phosphorylation Tau		(199)
Davunetide	NAP, AL108, NAPVSIPQ	2	Allon Therapeutics Inc., Paladin Labs Inc.	Neuropeptide pour thérapie intranasale. Mécanisme non élucidé : Modulation du pool de microtubules des neurones, inhibition de la mort cellulaire programmée, correction des dysfonctions mitochondriales.		(198, 201)

2.3 Amélioration de la neurotransmission

La déplétion en acétylcholine et la défaillance synaptique sont deux particularités établies de la maladie d’Alzheimer. Outre les médicaments approuvés par la FDA de la famille des inhibiteurs de l’acétylcholine estérase et des agonistes du récepteur NMDA

précédemment évoqués, la recherche se poursuit sur ces traitements symptomatiques et compensateurs des déficits en neurotransmetteurs (108,118).

2.3.1 Potentialisation des effets de l'Ach par les récepteurs nicotiques

L'acétylcholine est un ligand des récepteurs nicotiques postsynaptiques grâce auxquels elle exerce un effet excitateur, indispensable à la potentialisation à long terme et la formation de la mémoire. Plusieurs agonistes des récepteurs nicotiques ont ainsi été testés en essais cliniques (tableau 21).

L'EVP-6124 est le plus avancé, il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs $\alpha 7$ capable d'améliorer les fonctions cognitives sans créer d'effets secondaires liés à la sur-activation d'autres récepteurs nicotiques tels que les $\alpha 4\beta 2$ ou bien des récepteurs muscariniques de l'Ach. Il agit comme co-agoniste de l'Ach en sensibilisant les récepteurs à leur ligand naturel et permet ainsi de diminuer les doses effectives d'inhibiteur de l'acétylcholine estérase. Suite à de bons résultats de phase 2, deux études de phase 3 à portée internationale englobant chacune 790 patients au stade médium à modéré de MA ont été lancées en octobre 2013. Les premiers résultats de cette étude baptisée COGNITIV sont attendus pour 2016 (202).

Tableau 21 : Agonistes des récepteurs nicotiques.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
EVP-6124	Encenicline, MT-4666	3	EnVivo pharmaceuticals Mitsubishi Tanabe Pharma	Agoniste sélectif des récepteurs nicotiques α -7		(114, 202)
Isopronioline	AZD3480, TC-1734	Arrêt en phase 2	AstraZeneca, Targacept	Modulateur des récepteurs nicotiques α 4 β 2, α 2 β 2 (aucun bénéfice prouvé sur 567 patients)		(203)
RO5313534	RG3487, MEM3454	Arrêt en phase 2	Roche	Agoniste partiel des récepteurs nicotiques α 7 (α 7nAChR) et 5HT3 antagoniste		(204)
ABT-089	prozanicline	Arrêt en phase 2	Abbott Laboratories	Agoniste partiel des récepteurs nicotiques α 4 β 2 et α 6 β 2		(205)
MK-7622		2	Merck	Modulateur des récepteurs α 7		(206)

2.3.2 Agir sur les récepteurs sérotoninergiques

La sérotonine (5-HT) est un neuromédiateur qui module de façon indirecte la dégénérescence neuronale et les pertes de mémoire. L'inhibition des récepteurs 5HT6 pourrait ainsi faciliter la libération d'Ach en augmentant la transmission cholinergique et améliorerait les problèmes de mémorisation et d'apprentissage.

Le plus avancé des composés est le Lu AE58054, antagoniste 5HT6 qui débute actuellement plusieurs essais cliniques de phase 3 avec l'enrôlement de 2500 sujets atteints de forme légère à modérée de MA sous traitement par un IAcHe. Un autre antagoniste 5HT6, le SB-742457 testé sur des patients de stade léger à modéré de MA en phase 2, montre également des résultats prometteurs (207). En revanche, l'étude de PRX-03140, agoniste 5HT4 a dû être arrêtée car la firme EPIX pharmaceuticals est entrée en liquidation (108).

Tableau 22 : Agents sérotoninergiques.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
PRX-03140	Sel de potassium	Arrêt en phase 2	EPIX Pharmaceuticals	agoniste 5HT4		(208)
SB-742457		2	GlaxoSmithKline	antagoniste 5HT6		(207)
Lu AE58054		3	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	antagoniste 5HT6		(209)

2.4 Le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif

La dysfonction mitochondriale apparaît assez tôt dans le processus pathologique de la MA et semble avoir un rôle causal dans la dégénérescence neuronale. APP et A β peuvent être importés à l'intérieur de la mitochondrie et interagir avec les composants mitochondriaux en perturbant la production d'ATP et en augmentant le stress oxydatif (210).

2.4.1 Améliorer le fonctionnement mitochondrial

Améliorer la fonction métabolique mitochondriale représente une nouvelle perspective de traitement.

La latredipine (ou dimebon) est prescrite comme antihistaminique non sélectif en Russie. Dotée de plusieurs modalités d'actions (faible inhibiteur de l'AChe, et de la butyryl choline estérase, elle inhibe également légèrement les récepteurs NMDA), son principal attrait reste son action au niveau mitochondrial. Il est capable d'améliorer les fonctions mitochondriales en inhibant le pore de transition de perméabilité (l'activation de ce pore par A β peut entraîner l'apoptose) (211,212).

Les résultats de phase 2 menés sur 183 patients semblaient démontrer une amélioration cognitive et fonctionnelle par rapport au placebo (213). L'étude de phase 3 multinationale

(CONNECTION) n'a finalement pas confirmé ces résultats (214,215). Cependant une nouvelle étude combinant le dimebon a un IChE (CONCERT) été poursuivie. Elle se solde également par un échec, en janvier 2012 Pfizer et Medivation annoncent l'arrêt des études concernant le Dimebon (216).

Une autre molécule ciblant le métabolisme mitochondrial est actuellement en recrutement de phase 2/3 : l'AC-1204 (217). Présentée comme un complément alimentaire, cette substance est capable d'améliorer le métabolisme mitochondrial qui est diminué par la MA (218). Les résultats sont espérés en juillet 2016.

Tableau 23 : Thérapie mitochondriale.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
Dimebon	Dimebolin, Latrepirdine, Pf-01913539	Arrêt en phase 3	Pfizer, Medivation, Inc	Multimodal : faible inhibiteur de l'AChE, et de la butyryl choline esterase, antagoniste des récepteurs NMDA et AMPA(214), et inhibition du pore de transition de perméabilité mitochondrial(215), bloqueur des canaux calciques de type L (216), des récepteurs α adrenergique et des récepteur sérotoninergiques 5-HT _{2C} , 5-HT _{5A} , and 5-HT ₆ (218)	Antihistami-nique en Russie	(219)
AC-1204	Caprylic triglyceride, Long-chain triglycerides	2/3	Accera, Inc	Complément alimentaire, Augmente le métabolisme mitochondrial par l'induction d'une cétose chronique (alternative au glucose) Les composés de dégradation permettent de former de l'Acétyl CoA utilisée pour produire de l'énergie grâce au cycle de Krebs		(217)

2.4.2 Le rôle des antioxydants

Les dommages oxydatifs sont une cause commune de lésion, voire de mort cellulaire. Plusieurs études chez la souris montrent que ce stress oxydatif pourrait être un des premiers évènements dans le processus pathologique de la MA (220).

Plusieurs études ont été réalisées sur les antioxydants et la MA mais peu d'études semblent aboutir à des résultats encourageants (221). La plupart des études épidémiologiques réalisées à ce sujet montrent une relation inverse entre la prise d'antioxydant et le déclin des fonctions cognitives voire l'apparition d'un MA. Cependant les études cliniques réalisées avec la vitamine E telles que celle de l'ADCS (Alzheimer Disease Cooperative Study) ne démontrent pas d'amélioration des fonctions cognitives mais tout au plus un retard de la mise en institution des patients prenant de la vitamine E. De plus ces composés sont principalement utilisés en prévention et ne seront donc pas abordés en détail dans cette thèse. Les antioxydants étudiés comportent entre autre la ubiquinolone, le *Ginkgo biloba*, certains polyphénols naturels présents dans le thé vert, le vin rouge, les myrtilles ou encore le curcumin (222). D'autres études combinant la vitamine E et des acides gras oméga 3 n'ont pas non plus montré de bénéfices réels (223,224).

Tableau 24 : Exemple d'un antioxydant parmi les plus étudiés.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
α-tocophérol	Vitamine E	3		Complément alimentaire. Composé lipophile monophénolique capable de céder un H à un radical.		(220, 225)

2.5 L'inflammation

Le principe consiste à lutter contre l'inflammation au niveau cérébral pour tenter de limiter la destruction neuronale avec l'arsenal thérapeutique des anti-inflammatoires de type non stéroïdiens (AINS) principalement (226).

Parmi l'ensemble des molécules testées, aucune n'a présenté un effet suffisant sur le déclin cognitif pour être retenue. De plus ces composés sont connus pour entraîner de nombreux effets secondaires (toxicité gastro-intestinale) et ne sont donc pas très adaptés à un traitement au long cours chez des personnes âgées.

Outre les AINS, l'étanercept, un antagoniste du « Tumor Necrosis Factor alpha » (TNF α), une cytokine libérée par les cellules microgliales, est cours d'évaluation clinique de phase 1 avec des suppléments en nutriments (curcumin, luteol, théaflavine, acide lipoïque, huile de poisson, quercétine, resveratrol) pour les patients de stades léger à modéré (227).

Tableau 25 : Quelques anti-inflammatoires étudiés pour lutter contre la MA.

Nom	Synonymes	Phase/ Résultats	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
aspirine		Pas d'effet sur la cognition		AIS	Douleur inflammation	(228)
celecoxib		Pas d'effet sur la cognition		AINS	Douleur inflammation	(229)
diclofenac		Pas d'effet sur la cognition		AINS	Douleur inflammation	(230)
etanercept	Embrel®	2	Life Extension Foundation Inc.	TNF α antagoniste	arthrite	(231)
hydroxy		Pas d'effet sur la cognition		AINS	paludisme	(232)

<u>chloroquinone</u>						
<u>ibuprofène</u>		Pas d'effet sur la cognition		AINS	Douleur inflammation	(233)
<u>indométhacine</u>		Pas d'effet sur la cognition + toxicité		AINS + γ secretase modulateur (sans effet sur Notch)	Douleur inflammation	(234)
<u>naproxène</u>		Pas d'effet sur la cognition		AINS non sélectif	Douleur inflammation	(235)
<u>nimesulide</u>		Pas d'effet sur la cognition		AINS inhibiteur cox2	Douleur inflammation	(236)
<u>prednisone</u>		Pas d'effet sur la cognition		Stéroïde/ glucocorticoïde	immunosuppre sreur	(237)
<u>Rofecoxib</u>		Pas d'effet sur la cognition		AINS inhibiteur cox2	Douleur inflammation	(238)
<u>R-flurbiprofène</u>	Tarenflurbil [®]	Pas d'effet sur la cognition		AINS + γ secretase modulateur (sans effet sur Notch)	Douleur inflammation	(109)

2.6 La dégénérescence neuronale : neuroprotection et neurorestauration

La MA entraîne une perte neuronale importante visible à l'IRM. La neurogénèse est donc une piste pour répondre la dégénérescence neuronale. Le « Nerve Growth Factor » (NGF) est un membre de la famille des neurotrophines (polypeptides). Chacun des facteurs de croissance de cette famille joue un rôle majeur dans le développement neuronal normal et le maintien des systèmes nerveux central et périphérique (prolifération, différenciation et survie neuronale) (239,240).

L'imperméabilité de la barrière hématoencéphalique au NGF exogène est un challenge pour l'évaluation d'un bénéfice potentiel de ce facteur sur la MA. Les différentes stratégies pour contourner ce problème sont l'implantation de cellules exprimant le NGF par thérapie génique, ou l'administration d'agents qui répliquent ou encourage la production de NGF et des autres neurotrophines. Peu d'essais cliniques existent sur ces molécules car la randomisation versus placebo est délicate puisqu'elle exige un acte chirurgical, néanmoins un facteur de croissance associé à un adénovirus, le CERE-110 est actuellement en phase 2 (118).

Une autre manière d'éviter la mort neuronale est de bloquer les mécanismes de l'apoptose par des inhibiteurs de caspases, mais cette stratégie n'est pour l'instant pas encore appliquée en essais cliniques sauf pour le cas de la minocycline testée sur seulement 13 individus (241).

Tableau 26 : NGF pour lutter contre la MA.

Nom	Synonymes	Phase	Compagnie	Mécanisme d'action	Approuvé pour	Réf
CERE-110	AAV-NGF	2	Ceregene, Inc. Sangamo Bio Science	Thérapie génique : gène codant pour le NGF associé à un adénovirus implanté chirurgicalement dans le noyau basal de Meynert (NBM), une région où les neurones cholinergiques sont particulièrement touchés dans le MA.		(242, 243)
cerebrolysin		4	Ebewe Pharmaceuti cal	Administration parentérale d'une préparation de peptides digérés dérivé d'un cerveau de porc. Commercialisé dans plusieurs pays.		(244, 245)
NGF à partir De fibroblastes		2		Fibroblastes autologues génétiquement modifiés pour exprimer le NGF implanté localement dans le cerveau		(246)

2.7 Autres approches et repositionnement de médicaments existants

Le tableau 27 répertorie d'autres approches médicamenteuses étudiées pour combattre la maladie d'Alzheimer, la plupart à partir de médicaments déjà existants (176,247–250).

Par exemple, il a été démontré par des études épidémiologiques et précliniques que la MA et la diabète de type 2 partagent certains mécanismes cellulaires et moléculaires (251). Certaines études suggèrent que l'insulino-résistance cérébrale pourrait accélérer le processus pathologique de la MA à travers différents mécanismes impliquant les effets d'hyperinsulinémie sur la mémoire, l'inflammation et la régulation des métabolismes A β et Tau. Ainsi des études sur certains agents sensibilisants à l'insuline tels que les agonistes des récepteurs PPAR γ ont été initiées. L'insuline agit également comme un facteur de croissance, son action via les récepteurs neuronaux favorise la pousse des dendrites, l'activation des cellules souches neuronales ainsi que la croissance et le maintien des autres cellules. Cette hormone est également capable de réguler la phosphorylation des protéines Tau (252).

En conséquence une amélioration des fonctions cognitives sous insuline a été démontrée (253). Une administration intranasale d'insuline (étude SNIFF : «Study of Nasal Insulin in the Fight Against Forgetfulness») provoque l'amélioration des principaux biomarqueurs des protéines amyloïdes et Tau dans le liquide céphalo rachidien (LCR) de patients atteints de MCI et MA (254).

Outre les PPAR γ et l'insuline, le GLP1 («glucagon like peptide 1») est connu pour augmenter la libération d'insuline. Il agirait grâce à un mécanisme impliquant la GSK3 β et réduisant la phosphorylation des protéines Tau. De plus cet agent possède également une action contre les mécanismes de l'apoptose médiés par les caspases 3, BAX et les lymphocytes B2, contre la toxicité du glutamate et contre la neurotoxicité induite par A β (251). A l'heure actuelle il n'y a pas de consensus (basé sur des données épidémiologiques ou cliniques) pour utiliser les analogues GLP1 dans la MA, mais les études se poursuivent (247,249).

De nombreux autres médicaments destinés à traiter des pathologies considérées comme facteur de risque pour la MA (par exemple l'hypercholestérolémie ou l'hypertension) sont étudiés (tableau 27). Certains médicaments comme ceux de la famille des antidépresseurs servent plus particulièrement à traiter les symptômes non spécifiques parfois liés au développement de la maladie d'Alzheimer : dépression, agitation et ne sont pas présentés dans le tableau 27 (non exhaustif).

Tableau 27 : Autres approches thérapeutiques médicamenteuses au stade d'essais cliniques.

<i>Catégorie</i>	Médicament testé	Indication	Effet observé sur MA
<i>Thérapie hormonale</i>			
<i>Analogue GnRh</i>	leuprolide acétate (VP 4896)	Cancer de la prostate	L'étude de phase 2 indique que de forte dose sont capables de stabiliser le déclin cognitif. La phase 3 est terminée mais les résultats ne sont pas encore publiés (181,255).
<i>Thérapie rétinolide</i>			
<i>Agoniste de récepteur de l'acide rétinoïque</i>	acitretin (Soriatane®, Neotigason®, RO 101670)	Psoriasis	Un essai de phase 2 mené en 2010 sur 76 personnes atteintes de stades légers à modérés de MA a été complété mais sans résultats publiés (120,121).
<i>Hypocholestérolémiants : Statines</i>			
	simvastatine	hypolipidémiant	Alors que des études épidémiologique suggéraient un effet bénéfique des statines dans le MA, des tels résultats n'ont pas été démontrés lors d'études de cohorte prospective ou d'essais cliniques (124–126).
	atorvastatine	hypolipidémiant	
	pravastatine	hypolipidémiant	
<i>Inhibiteur de la phospho diestérase (IPDE)</i>			
<i>IPDE 9A</i>	PF-04447943		Aucune amélioration significative n'a été observée (256).
<i>IPDE 4</i>	EHT0202 (etazolate HCl)		Agit à la fois comme stimulateur de l'α-secretase, modulateur du récepteur GABA _A et comme IPDE4 Résultats de phase 2 encourageants, nécessitant cependant des études plus poussées(123) .

RAGE inhibiteur

PF-04494700 (TTP488)		Plusieurs données suggèrent que les molécules « RAGE » sont impliquées dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer, et que l'interaction soutenue du peptide β -amyloïde avec le récepteur RAGE sur la barrière hémato-encéphalique (BHE), ou dans les cellules neuronales ou microgliales, est un élément important dans la formation de plaques amyloïdes et du dysfonctionnement neuronal chronique (257). Suite aux résultats de phase 2 concluant se produit vient d'obtenir un agrément de la FDA pour poursuite en phase 3 (258).
-------------------------	--	--

Antidiabétiques et insulinothérapie

<i>PPARγ</i> <i>agonistes</i>	rosiglitazone (Avandia®)	Diabète de type 2	Effets positifs reportés par plusieurs études pilotes mais échec de la réplication de ces résultats en essais cliniques de phase 3. Sur 2 études de phase 3, une a démontré un léger bénéfice significatif sur l'une des mesures testées: l'ADAS-Cog score, mais, une fois les ajustements concernant de probables variables confondantes effectuées, le bénéfice n'apparaît plus comme significatif. L'autre étude n'a montré aucune efficacité (259,260).
	pioglitazone (Actos®)	Diabète de type 2	Pas d'effets démontrés en phase 2 (261).
<i>GLP1</i> <i>analogues</i>	liraglutide	Diabète de type 2	Une étude de phase 2 de 12 mois sur 200 patients conduite par l'Imperial College de Londres est en cours (Evaluating Liraglutide in Alzheimer's Disease (ELAD)) (262).
	exenatide (exendin-4)	Diabète de type 2	Une étude clinique randomisée de phase 2 sur 3 ans avec 230 patients sponsorisée par le National institut of Aging (NIA) est en cours (263).
<i>Insuline</i>	Insuline intranasale	Diabète de type 2	Par rapport au placebo, les participants d'essais clinique à court terme recevant de l'insuline intranasale démontrent une amélioration de la mémoire mesurée par l'ADAS-Cog et des activités de la vie quotidienne (échelle ADCS-ALD) (254). Un essais de phase 2/3 de plus grande ampleur sur 12 mois est actuellement en cours de recrutement (264).
<i>biguanide</i>	Metformine	Diabète de type 2	Une étude pilote menée chez 80 participants présentant un désordre cognitif léger de type amnésique a récemment été

		clôturé mais les résultats ne sont pas encore communiqués (265). Un second essai est en cours chez des patients atteints de MA ou de désordres cognitifs légers pour mesurer les effets de la metformine sur la cognition, l'imagerie neuromédicale et les biomarqueurs (266).
--	--	--

Sirtuines

*SIRT-1
agoniste*

Resveratrol		Les sirtuines sont une famille d'histone désacétylase intervenant dans des mécanismes d'épigénétique et qui pourraient être impliqués dans la protection cellulaire pour faire face à la restriction en calories (267). Des études en laboratoires montre que le resveratrol, polyphénol naturellement présent dans le vin rouge est un agoniste du récepteur SIRT-1. Les activateurs de sirtuines augmentent la longévité et diminuent l'atrophie cérébrale chez de nombreux modèles animaux y compris des primates (248)
-------------	--	--

Antihypertenseurs

CCB

nilvadipine	hypertension	L'effet vasodilatateur des antihypertenseurs produit au niveau cérébral est un argument en faveur de leur potentielle utilisation dans les démences vasculaires et la MA (268) mais le mode d'action exact des CCBs dans cette pathologie est encore mal établi. Des études épidémiologiques révèlent leur potentiel en tant que traitement préventif (269,270). Il existe également quelques preuves relatives de bénéfice de ces composés pour le traitement de la MA sur de petits échantillons. Les principaux candidats demeurent le nitrendipine (271), la nimodipine (272–274) et la nilvadipine (275) (cette dernière recrute pour un essai clinique de phase 3 nommé NILVAD (276)) mais d'autres essais seront nécessaires pour évaluer leur mécanisme d'action ainsi que la dose optimale.
amlodipine		
nitrendipine		
nimodipine		
isradipine		
verapamil		
diltiazem		
enalapril		Diminue l'incidence de la demence y compris de type alzheimer chez des patients avec une hypertension systolique isolée (271).
captopril	hypertension	Pas d'effet sur A β chez les souris (277).
valsartan	hypertension	L'angiotensine 2 agit au niveau cérébral en régulant

ACE-I

ARBs

		l'activité d'un grand nombre de composés neuronaux impliqués dans la pathologie de la MA tels que l'acétylcholine et des agents de l'inflammation (278). Deux des trois essais cliniques randomisés montrent un bénéfice du traitement par valsartan comparé au placebo (279,280)
--	--	---

APOE apolipoprotéine et exportation A β

<i>Rétinoïde thérapie : RXR agoniste</i>	bexarotene	lymphomes	Les agonistes du récepteur rétinoïde affectent l'induction de l'expression de apolipoprotéine E via les récepteurs rétinoïdes hépatiques (Liver X receptor-rétinoïde) (281). L'apolipoprotéine E est impliquée dans le mécanisme d'élimination des A β (282). Un essai clinique de phase 2 pour déterminer la sécurité d'emploi et les effets sur les protéines anormales de 300mg de bexarotene par rapport au placebo pendant un mois est en cours (283).
--	------------	-----------	---

Abbréviations: CCB : Calcium channel blocker, GLP1 : glucagon like peptide 1, GnRH : gonadotropin releasing hormone, RXR : retinoid X receptor, LXR : liver X receptor, IRSS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ARBs : Angiotensine receptors blockers (Inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine), ACE-I : Inhibiteur de la conversion de l'angiotensine

3 Rapide revue des interventions non médicamenteuses

Plusieurs approches multimodales existent pour lutter ou prévenir la maladie d'Alzheimer n'incluant pas de médicaments allopathiques. On peut par exemple citer les nutraceutiques, les aliments thérapeutiques, l'exercice physique, l'entraînement cognitif et les interventions comportementales (284).

Les nutraceutiques sont des compléments alimentaires qui font actuellement l'objet de recherches pour le traitement et la prévention de la MA comme par exemples les acides gras oméga 3, le curcumin, les vitamines B (vitamines B9 et B12), les antioxydants (vitamines C et E) pour ne citer qu'eux. Bien que les résultats obtenus soient assez controversés, l'alimentation en général pourrait avoir une importance non négligeable en matière de prévention et de diminution des facteurs de risque (223).

En parallèle à ces études sur l'alimentation, certains industriels se sont mis à développer des aliments thérapeutiques (répondant à la définition « medical food » de la FDA) (285). Ainsi récemment, 3 nouveaux aliments thérapeutiques ont vu le jour avec comme indication la MA: Axona[®], CerefolinNAC[®], et Souvenaid[®] (286). Ce dernier est produit en France par la firme Danone et n'est pas encore disponible sur le sol américain. Chacun de ces aliments thérapeutiques agit selon son propre mode d'action (tableau 28).

Tableau 28 : Les aliments thérapeutiques (286).

<p>Axona[®] (Caprylic Acid, AC-1202, Ketasyn)</p>	<p>Axona fourni aux neurones une source d'énergie alternative au glucose appartenant à la famille des corps cétoniques : le β-hydroxybutyrate. Un essai clinique randomisé de phase 2 montre une amélioration significative des tests cognitifs (ADAS-Cog) à 90 jours chez les patients non porteurs de l'allèle APOE ϵ4.</p>
<p>Cerefolin NAC[®]</p>	<p>CerefolinNAC agit sur le rôle du stress oxydatif et de l'homocystéine dans la perte de mémoire pouvant conduire à une MA. Les preuves de son action se limitent à des études de cas reportant des bénéfices.</p>
<p>Souvenaid[®]</p>	<p>Souvenaid contient des nutriments précurseurs (phosphatides, acides gras ω-3, vitamines et antioxydants) supposés améliorer la fonction synaptique, en agissant sur la formation des membranes et synapses et le maintien de ses fonctions. Un essai clinique multicentrique montre une amélioration de la mémoire verbale mais n'a pas d'effet mesurable sur l'ADAS-Cog après 12 semaines.</p>

Pour réduire les changements de personnalité et problèmes comportementaux associés à la MA, une intervention comportementale peut être mise en place en complément des thérapeutiques médicamenteuses existantes. Elle fait appel à des principes simples tels que l'adoption d'un environnement calme et adapté, des horaires de repas et sommeil réguliers, la minimisation de changements environnementaux pouvant perturber le patient, la participation éventuelle à des groupes de soutien, à des activités ludiques, la formation des accompagnants ou encore la mise en place d'aides à domicile. Ces mesures

sont à adapter selon le degré d'autonomie de la personne et peuvent s'appliquer à d'autres situations de handicap que celles de la MA (287).

Lorsque la perte d'autonomie ne permet plus les soins à domicile, les familles doivent pouvoir être orientées vers les différentes possibilités d'accueil pour leur proche. L'aide du corps médical dans cette situation devient précieuse que ce soit pour définir la solution la plus adaptée en concertation avec la famille, ou bien pour apporter le soutien psychologique nécessaires dans cette épreuve.

L'existence de nombreuses associations (Association France Alzheimer et Maladies Apparentées, Fondation Médéric Alzheimer, Alzheimer Europe, Fondation Plan Alzheimer, Association pour la Recherche sur Alzheimer...) est également une aide précieuse pour les familles en matière de conseil et de soutien. En effet la perte d'autonomie et les changements de personnalité peuvent avoir des impacts sur la vie de tous les jours, comme par exemple la capacité à conduire, à gérer ses finances auxquels la famille n'est pas toujours bien préparée.

La MA semble être provoquée par des interactions complexes entre la génétique, l'environnement et le style de vie du patient, aussi une modification préventive du style de vie vers un mode de vie plus sain peut s'avérer bénéfique (288). Par exemple il a été démontré que faire de l'exercice physique aérobie (par exemple la marche) réduisait le risque de développer une MA (289).

De la même manière, poursuivre des activités sociale et maintenir un stimulation cognitive fréquente et régulière (lire, faire des mots croisés...) semble réduire le risque de développer une MA (290,291).

Enfin, d'un point de vue neurophysiologique, l'impact des stimulations cérébrales sur la maladie d'Alzheimer est également étudié (292). Deux méthodes sont les plus documentées : les stimulations des structures cérébrales profondes (DBS : deep brain stimulations) et les stimulations magnétiques transcrâniennes. Dans le premier cas l'intervention est une intervention chirurgicale lourde et n'a été testé que sur 6 personnes avec une implantation des électrodes au niveau du fornix (commissure intra et inter-

hémisphérique reliant l'hippocampe au corps mamillaire dans chaque hémisphère.) par les équipes du professeur Laxton en phase 1 et suggèrent une amélioration cognitive (293). Les stimulations magnétiques transcraniennes répétitives (rTMS : repetitive transcranial stimulations) présentent l'avantage d'être non invasive mais les effets sont assez difficiles à mesurer contre placebo, selon le professeur Bruno Dubois, la maladie fronto temporale serait un meilleur modèle d'étude pour les stimulations magnétiques transcranniennes (294).

Conclusion

Du fait du vieillissement des populations, la maladie d'Alzheimer touche de plus en plus de personnes à travers le monde. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative occasionnant un déclin cognitif progressif des personnes atteintes.

Depuis plus de 10 ans, des traitements à visée symptomatique existent pour lutter contre cette maladie. Cependant, ces traitements présentent des effets indésirables relativement fréquents (troubles digestifs) et une efficacité réduite à long terme.

C'est pourquoi la recherche s'oriente désormais vers des molécules capables de modifier l'évolution de la maladie, en ciblant les mécanismes moléculaires à l'origine des lésions cérébrales caractéristiques de la maladie : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires.

Parmi les pistes prometteuses, les anticorps monoclonaux et la vaccination dirigés contre les protéines amyloïdes ont récemment subi de nombreux échecs avec l'arrêt en phase 3 de plusieurs composés (affitope, bapineuzumab, solanezumab) faute de bénéfice démontré au niveau de l'amélioration des fonctions cognitives par rapport au placebo. Une autre solution proposée consiste à s'attaquer aux protéines tau pathologiques à l'origine des dégénérescences neurofibrillaires entraînant des morts neuronales. Là encore les premiers résultats sont assez mitigés, mais l'espoir demeure, notamment avec le leuco-méthylthioninium, un dérivé du bleu de méthylène bloquant l'agrégation des protéines tau pathologiques. Outre ces deux pistes principales, de nombreuses molécules ciblant des mécanismes connexes de la pathologie sont

également étudiés. Au total, entre 2002 et 2012, 244 molécules ont été testées chez l'homme, mais une seule a pour l'instant obtenu l'approbation de la FDA : la mémantine, un agoniste du récepteur NMDA impliqué dans la transmission glutamatergique.

Face à un si faible taux de réussite, une nouvelle conception des études randomisées en double aveugle est en cours afin de permettre de traiter les patients à des stades plus précoces de la maladie et ainsi d'améliorer les chances de succès des traitements testés à ralentir le déclin cognitif.

Si les thérapeutiques curatives peinent à émerger, le diagnostic s'est quant à lui grandement amélioré depuis 10 ans, notamment grâce au progrès de l'imagerie médicale qui permet aujourd'hui de visualiser l'évolution des lésions caractéristiques de la maladie et même de détecter les anomalies cérébrales plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes. Cette progression fulgurante en matière de diagnostic suscite un réel espoir au niveau des thérapeutiques. En effet, le fait de détecter plus tôt la maladie permet d'envisager de débiter des traitements de plus en plus tôt, avant la destruction irréversible de neurones.

Le Président de la thèse,
Nom : L. ETTOUATI

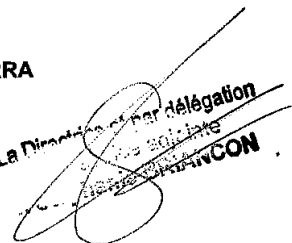
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **06 NOV. 2014**
Vu, la Directrice de l'Institut des
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA



P/La Direction et par délégation
des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Bibliographie

1. European Medicines Agency. News and Events. World Alzheimer's Month - Supporting development of medicines by qualification of biomarkers http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/09/news_detail_001891.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (consulté le 03.05.2014)
2. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. 1998 May;19(3):173–89.
3. Boller F, Forbes M. History of dementia and dementia in history: an overview. *J Neurol Sci*. 1998 Jun;158(2):125–33
4. Blocq P, Marinesco G. Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle. 1892. *La Semaine Médicale*. 1892;12:445–446
5. Goedert M. Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*. 2009;132(4):1102–11
6. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Dossier: Alzheimer la maladie du siècle. *Recherche* 1997;303:58
7. Université Mc Gill. Le cerveau à tous les niveaux. Capsule histoire : Les premiers cas du Dr. Alois Alzheimer. http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html (consulté le 04.05.2014)
8. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349(9064):1546–9.
9. Klünemann H, Fronhöfer W. Alzheimer's second patient: Johann F. and his family. *Ann*. 2002;52(4):520–3.

10. Association pour le Développement des Neurosciences Appliquées (ADNA).
Alzheimer: historique des découvertes.
<http://www.alzheimer-adna.com/Vcdn/Decouvertes.html> (consulté le 06.05.2014)
11. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(3):885–90.
12. Brion JP, Passareiro H, Nunez J, Flament-Durand J. Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol (Brux).* 1985;95:229–35
13. Université Mc Gill. Le Cerveau à tous les niveaux. Capsule outil : Alzheimer : perspectives de traitements.
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_rouge10.html (consulté le 06.05.2014)
14. Wilkinson DG. The pharmacology of donepezil: a new treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 1999;1(1):121–35
15. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature Publishing Group;* 1999;400(6740):173–7
16. Orgogozo J-M, Gilman S, Dartigues J-F, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology.* 2003;61(1):46–54
17. Alzheimer Disease International. World Alzheimer Report 2013 Journey of Caring. <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2013.pdf> (consulté le 03.05.2014)

18. Organisation Mondiale de la Santé. Faits et chiffres. Vieillesse et qualité de vie http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/fr/ (consulté le 03.07.2014)
19. Organisation Mondiale de la Santé. Faits et chiffres: 10 faits sur la démence http://www.who.int/features/factfiles/dementia/dementia_facts/fr/index2.html (consulté le 03.07.2014)
20. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf> (consulté le 03.05.2014)
21. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112–7
22. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(3):137–52
23. Alzheimer Europe. European Collaboration on Dementia. <http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia> (consulté le 06.07.2014)
24. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*. 1999;53(9):1992–7
25. INSEE. Pyramide des âges au 1er Janvier 2010 en France métropolitaine <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/irweb/sd2011/dd/pyramide/pyramide.htm> (consulté le 06.07.2014)

26. INSEE. Population - Bilan démographique 2013 - Pyramides des âges au 1er janvier (France). <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/pyramide/pyramide.htm?champ=fe&lang=fr&annee=2014> (consulté le 12.08.2014)
27. Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L, Péres K, Amieva H, Auriacombe S, et al. Paquid 2012: illustration and overview. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2012;10(3):325–31
28. Helmer C, Pasquier F, Dartigues J-F. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *M/S médecine Sci*. 2006;22(3):288–96
29. Ramarosan H, Helmer C. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev.Neurol*. 2003;159(4):405–11
30. Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, Nuissier J, Decamps A, Barberger-Gateau P, et al. Prevalence of dementia in Gironde (France). *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1993;41(2):139–45
31. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9
32. INSEE. Population - La situation démographique en 2004 - Mouvement de la population. http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=sd2004 (consulté le 06.07.2014)

33. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. N° 2454 Assemblée Nationale. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp> (consulté le 06.07.2014)
34. Plan Alzheimer : dix mesures phares pour un montant de 1,6 milliard d'euros. AFP et France Bourse. http://www.francebourse.com/fiche_news_23132.fb?mode=print (consulté le 06.07.2014)
35. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu É. Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. Bull Epidemiol Hebd. 2011;22:249–55
36. Duport N, Boussac-Zarebska M, Develay A-E, Grémy I. Maladie d'Alzheimer et démences apparentées : taux d'ALD, de patients hospitalisés et de mortalité en France métropolitaine, 2007 et 2010. Bull Epidemiol Hebd.2013;30: 361-8
37. Waldemar G, Dubois B. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol. 2007;14(1):1–26
38. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. Recommandation de bonne pratique. 2011 p. 1–49 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1148883/fr/maladie-dalzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge (consulté le 10.07.2014)
39. Jacquier M-C. La maladie d'Alzheimer: décryptage. Futura Science. 2009 <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-maladie-alzheimer-decryptage-873/page/2/> (consulté le 15.09.2014)
40. Amieva H, Andrieu S, Berr C, Buée L, Checler F, Clément S, et al. Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. INSERM; 2007 <http://lara.inist.fr/handle/2332/1336> (consulté le 15.09.2014)

41. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000
42. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–44
43. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Classification internationale des maladies 10ème éd. (CIM-10). World Health Organization; 2010 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (consulté le 14.09.2014)
44. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734–46
45. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614–29
46. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143–53
47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98
48. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Mini-Mental State Examination: a useful method for the evaluation of the cognitive

- status of patients by the clinician. Consensual French version. Press médicale (Paris, Fr 1983). 1999;28(21):1141–8
49. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Standardisation et étalonnage français du Mini Mental State (MMS) version GRECO. *Rev Neuropsychol. ADRSC*; 2003;13(2):209–36
 50. Brice A. La maladie d'Alzheimer. Encyclopédie Orphanet <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-alzheim.pdf> (consulté le 08.08.2014)
 51. Wollmer MA. Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(8):762–73.
 52. Inserm. Maladie d'Alzheimer Enjeux scientifiques, Expertise collective. Paris: Inserm éditions ; 2007.
 53. Dickson D, Weller R. Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. John Wiley & Sons; 2011
 54. National Institute on Aging (NIA). Image courtesy of the National Institute on Aging. <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images> (consulté le 13.08.2014)
 55. Galvan V, Gorostiza OF, Banwait S, Ataie M, Logvinova A V, Sitaraman S, et al. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(18):7130–5
 56. Silva T, Reis J, Teixeira J, Borges F. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: from natural products to drug prototypes. *Ageing Res Rev*. 2014;15:116–45.
 57. Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat Rev Drug Discov*. Nature Publishing Group; 2009;8(10):783–93

58. The National Cell Repository for Alzheimer's Disease (NCRAD). Pathologic Staging of Alzheimer Disease. Indiana University. 2011. <http://ncrad.iu.edu/Autopsy/staging.asp> (consulté le 13.07.2014)
59. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239–59.
60. LaFerla F. Amyloid- β and tau in Alzheimer's disease'. *Nat Rev Neurosci* May. 2008 https://www.lundbeck.com/upload/drughunters/files/pdf/nrn_ad_posters.pdf (consulté le 13.07.2014)
61. Craig LA, Hong NS, McDonald RJ. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(6):1397–409
62. Bezprozvanny I, Mattson MP. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 2008;31(9):454–63
63. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature.* NIH Public Access; 2004;430(7000):631–9
64. Yu J-T, Chang RC-C, Tan L. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Prog Neurobiol.* 2009;89(3):240–55.
65. Behl C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches. *Prog Neurobiol.* 1999;57(3):301–23
66. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(12):609–15
67. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; vol. 2013, Article ID 316523, 10 pages

68. Kenche VB, Barnham KJ. Alzheimer's disease & metals: therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2011;163(2):211–9
69. Bonda DJ, Lee H, Blair JA, Zhu X, Perry G, Smith MA. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. *Metallomics*. 2011;3(3):267–70
70. Takeda S, Sato N, Morishita R. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:171
71. Blain H, Jouzeau J., Netter P, Jeandel C. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *La Rev Médecine Interne*. 2000;21(11):978–88
72. Trepanier CH, Milgram NW. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: are NSAIDs and selective COX-2 inhibitors the next line of therapy? *J Alzheimers Dis*. 2010;21(4):1089–99
73. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21(3):383–421
74. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996;47(2):425–32
75. Szekely CA, Zandi PP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the epidemiological evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 Apr;9(2):132–9
76. Serrano-Pozo A, Muzikansky A, Gómez-Isla T, Growdon JH, Betensky RA, Frosch MP, et al. Differential relationships of reactive astrocytes and microglia to fibrillar amyloid deposits in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(6):462–71

77. Le Borgne M. Module spécifique neurologie, psychiatrie et médicaments Partie 2 : Neurologie. Cours de 4ème année de pharmacie. Lyon; 2010. p. 95–106.
78. Cavalli A, Bolognesi ML, Mînarini A, Rosini M, Tumiatti V, Recanatini M, et al. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J Med Chem.* 2008;51(3):347–72
79. Inestrosa N, Alvarez A, Perez C, Moreno R, Vicente M, Linker C, et al. Acetylcholinesterase Accelerates Assembly of Amyloid? Peptides into Alzheimer's Fibrils: Possible Role of the Peripheral Site of the Enzyme. *Neuron.* Elsevier; 1996;16(4):881–91
80. Giacobini E. Long-term stabilizing effect of cholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer' disease. *J Neural Transm Suppl.* 2002;(62):181–7
81. Trinh N-H, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment in Alzheimer Disease. *JAMA.* Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2003;289(2):210–6
82. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase Inhibitors Used in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging.* 2004;21(7):453–78.
83. Youdim MBH. Why do we need multifunctional neuroprotective and neurorestorative drugs for Parkinson's and Alzheimer's diseases as disease modifying agents. *Exp Neurobiol.* 2010;19(1):1–14
84. Camps P, El Achab R, Morral J, Muñoz-Torrero D, Badia A, Baños JE, et al. New Tacrine–Huperzine A Hybrids (Huprines): Highly Potent Tight-Binding Acetylcholinesterase Inhibitors of Interest for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J Med Chem.* American Chemical Society; 2000;43(24):4657–66

85. Weinstock-Rosin M, Shoham S. Google Patents. Use of low-dose ladostigil for neuroprotection. US8420696 B2. 2006 décembre 11 <http://www.google.com/patents/US8420696> (consulté le 13.08.2014)
86. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Huperzine A. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/huperzine> (consulté le 23.09.2014)
87. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit - MEMANTINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable. Base de Données Publiques des Médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67308293> (consulté le 04.09.2014)
88. Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci.* 2013;38(1):6–23
89. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68(8):991–8
90. Inserm (dir.). *Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Rapport.* Paris : Les éditions Inserm, 2007, XV - 654 p.-(Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/113> (consulté le 13.08.2014)
91. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease-a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a006346
92. Han S-H, Mook-Jung I. Diverse Molecular Targets for Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease. *J Korean Med Sci.* 2014 Jul;29(7):893–902
93. ClinicalTrials.gov. See studies on Map <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=Alzheimer> (consulté le 08.10.2014)

94. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(4):37
95. Citron M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(5):387–98
96. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). LY2886721. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/ly2886721> (consulté le 24.08.2014)
97. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). RG7129. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/rg7129> (consulté le 25.08.2014)
98. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). AZD3293. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/azd3293-0> (consulté le 19.10.2014)
99. Alexander R, Budd S, Russell M, Kugler A, Cebers G, Ye N, et al. AZD3293 A novel BACE1 inhibitor: safety, tolerability, and effects on plasma and CSF A β peptides following single- and multiple-dose administration. *Neurobiol Aging.* Elsevier; 2014;35:S2.
100. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). E2609. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/e2609> (consulté le 19.10.2014)
101. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). MK-8931. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/mk-8931> (consulté le 19.10.2014)
102. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Semagacestat. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/semagacestat> (consulté le 19.10.2014)
103. Misra S, Medhi B. Drug development status for Alzheimer's disease: present scenario. *Neurol Sci.* 2013;34(6):831–9

104. Bristol Myers Squibb (BMS). Statement on Avagacestat Development Status. <http://www.bms.com/news/features/2012/Pages/AvagacestatDevelopmentStatus.aspx> (consulté le 26.08.2014)
105. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Avagacestat. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/avagacestat> (consulté le 19.10.2014)
106. Martone RL, Zhou H, Atchison K, Comery T, Xu JZ, Huang X, et al. Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(2):598–608
107. Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Begacestat (GSI-953). *ACS Chem Neurosci.* 2012;3(1):3–4.
108. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* Elsevier Ltd; 2010;9(7):702–16
109. Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(23):2557–64
110. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitz KH, Swabb EA, Laughlin MA. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):483–93
111. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Flurizan™. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/flurizantm> (consulté le 26.08.2014)

112. Sivilia S, Lorenzini L, Giuliani A, Gusciglio M, Fernandez M, Baldassarro VA, et al. Multi-target action of the novel anti-Alzheimer compound CHF5074: in vivo study of long term treatment in Tg2576 mice. *BMC Neurosci.* 2013;14:44
113. Poli G, Corda E, Lucchini B, Puricelli M, Martino PA, Dall'ara P, et al. Therapeutic effect of CHF5074, a new γ -secretase modulator, in a mouse model of scrapie. *Prion.*;6(1):62–72
114. Prickaerts J, van Goethem NP, Chesworth R, Shapiro G, Boess FG, Methfessel C, et al. EVP-6124, a novel and selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology.* 2012;62(2):1099–110
115. Guillo M. Pasinetti; Mount Sinai School Of Medicine Of New York University. Compositions and methods for treating alzheimer's disease and related disorders and promoting a healthy nervous system. US 8193250 B2, 2012 octobre 21 <http://www.google.com/patents/US8193250> (consulté le 26.08.2014)
116. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). NIC5-15. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/nic5-15> (consulté le 26.08.2014)
117. Blanchette Rockefeller Neurosciences Institute. Bryostatin, Phase II Clinical Testing of a non-toxic PKC Activator http://www.brni.org/scientific_research/clinical_trials.aspx (consulté le 19.10.2014)
118. Jia Q, Deng Y, Qing H. Potential Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Targeting or Beyond β -Amyloid: Insights from Clinical Trials. *Biomed Res Int.* Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:837157
119. Griffiths HH, Morten IJ, Hooper NM. Emerging and potential therapies for Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(6):693–704

120. Tippmann F, Hundt J, Schneider A, Endres K, Fahrenholz F. Up-regulation of the alpha-secretase ADAM10 by retinoic acid receptors and acitretin. *FASEB J*. 2009;23:1643–54
121. Holthoewer D, Endres K, Schuck F, Hiemke C, Schmitt U, Fahrenholz F. Acitretin, an enhancer of alpha-secretase expression, crosses the blood-brain barrier and is not eliminated by P-glycoprotein. *Neurodegener Dis*. 2012;10:224–8
122. Marcade M, Bourdin J, Loiseau N, Peillon H, Rayer A, Drouin D, et al. Etazolate, a neuroprotective drug linking GABAA receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing. *J Neurochem*. 2008;106:392–404
123. Vellas B, Sol O, Snyder PJ, Ousset P-J, Haddad R, Maurin M, et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(2):203–12
124. Kandiah N, Feldman HH. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2009;283(1-2):230–4
125. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623–30
126. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22
127. Snow AD, Cummings J, Lake T, Hu Q, Esposito L, Cam J, et al. Exebryl-1: A novel small molecule currently in human clinical trials as a disease-modifying drug for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2009;5(4):p418

128. Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctôt KL. Current and Emerging Drug Treatment Options for Alzheimer's Disease: A Systematic review. *Drugs*. 2011;71(15):2031-2065
129. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch Med Sci*. 2011;7(1):102-11
130. Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N, Nappi G, Scapagnini G, Trabucchi M. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(6):580-7
131. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Epigallocatechin Gallate (EGCG). Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/epigallocatechin-gallate-egcg> (consulté le 20.10.2014)
132. Mereles D, Hunstein W. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for clinical trials: more pitfalls than promises? *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):5592-603
133. Ma K, Thomason LAM, McLaurin J. scyllo-Inositol, preclinical, and clinical data for Alzheimer's disease. *Adv Pharmacol*. 2012;64:177-212
134. Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN, et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77(13):1253-62.
135. Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;2:CD005380
136. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Clioquinol. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/cliouinol> (consulté le 26.08.2014)

137. Bareggi SR, Cornelli U. Clioquinol: review of its mechanisms of action and clinical uses in neurodegenerative disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(1):41–6
138. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). PBT2. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/pbt2> (consulté le 26.08.2014)
139. Shah RS, Lee H-G, Xiongwei Z, Perry G, Smith MA, Castellani RJ. Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2008;62(4):199–207
140. Fu HJ, Liu B, Frost JL, Lemere CA. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* NIH Public Access; 2010;9(2):197–206
141. Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nat Rev Neurol.* 2010;6(2):108–19
142. Scarpini E, Schelterns P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease; current status and new perspectives. *Lancet Neurol.* 2003;2(9):539–47
143. Arai H, Suzuki H, Yoshiyama T, Lobello K, Peng Y, Liu E, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an immunotherapeutic vaccine (vanutide cridificar [ACC-001]) and the QS-21 adjuvant in Japanese individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A phase IIa, multicenter, randomized, adjuvant and placebo cl. *Alzheimer's Dement.* 2013;9(4):P282
144. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Vanutide cridificar. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/vanutide-cridificar> (consulé le 23.08.2014)
145. Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *Lancet Neurol.* 2012;11(7):597–604

146. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Affitope AD02. Therapeutics <http://www.alzforum.org/therapeutics/affitope-ad02> (consulté le 20.09.2014)
147. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). AN-1792. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/1792> (consulté le 20.09.2014)
148. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). CAD106. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/cad106> (consulté le 20.09.2014)
149. ClinicalTrials.gov. A Study of V950 in People With Alzheimer Disease (V950-001 AM7). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00464334> (consulté le 26.08.2014)
150. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). ACI-24. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/aci-24> (consulté le 20.09.2014)
151. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of Vaccine (UB 311) in Subjects With Alzheimer's Disease. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00965588> (consulté le 23.08.2014)
152. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). In Surprise, Placebo, not A β Vaccine, Said to Slow Alzheimer's. <http://www.alzforum.org/news/research-news/surprise-placebo-not-av-vaccine-said-slow-alzheimers> (consulté le 25.08.2014)
153. Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? *Immun Ageing*. 2013;10(1):18
154. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Bapineuzumab. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/bapineuzumab> (consulté le 23.08.2014)
155. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Solanezumab. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/solanezumab> (consulté le 23.08.2014)

156. Eli Lilly and Company Announces Top-Line Results on Solanezumab Phase 3 Clinical Trials in Patients with Alzheimer's Disease (NYSE:LLY) <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=702211> (consulté le 23.08.2014)
157. Association pour la Recherche sur Alzheimer. Etat des lieux de la Recherche <http://alzheimer-recherche.org/1546/etat-des-lieux-de-la-recherche/> (consulté le 09.09.2014)
158. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Gantenerumab. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/gantenerumab> (consulté le 23.08.2014)
159. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Crenezumab. Therapeutics Available from: <http://www.alzforum.org/therapeutics/crenezumab-0> (consulté le 23.08.2014)
160. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Gamunex. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/gamunex> (consulté le 23.08.2014)
161. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). AAB-003. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/aab-003> (consulté le 23.08.2014)
162. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). BAN2401. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/ban2401> (consulté le 23.08.2014)
163. Kerchner GA, Boxer AL. Bapineuzumab. Expert Opin Biol Ther. 2010;10(7):1121–30
164. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Announces Discontinuation Of Phase 3 Development of Bapineuzumab Intravenous (IV) In Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease <http://www.jnj.com/news/product/johnson-and-johnson-announces-discontinuation-of-phase-3-development-of-bapineuzumab-intravenous-iv-in-mild-to-moderate-alzheimers-disease> (consulté le 26.08.2014)

165. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Aducanumab. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab> (consulté le 23.08.2014)
166. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Octagam®. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/octagam®> (consulté le 23.08.2014)
167. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Ponezumab. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/ponezumab> (consulté le 23.08.2014)
168. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). SAR228810. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/sar228810> (consulté le 23.08.2014)
169. Hersh LB, Rodgers DW. Neprilysin and amyloid beta peptide degradation. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(2):225–31
170. Webster CI, Burrell M, Olsson L-L, Fowler SB, Digby S, Sandercock A, et al. Engineering neprilysin activity and specificity to create a novel therapeutic for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2014;9(8):e104001
171. Golde TE, Schneider LS, Koo EH. Anti- $\alpha\beta$ therapeutics in Alzheimer's disease: the need for a paradigm shift. *Neuron.* NIH Public Access; 2011;69(2):203–13
172. Galimberti D, Scarpini E. Disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(4):203–16
173. National Institut for Health Research Horizon Scanning Center (NIHR HSC). Leuco-methylthioninium for Alzheimer's disease. *Neurology and Neurosurgery.* 2013. <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/leuco-methylthioninium-for-alzheimers-disease/> (consulté le 10.09.2014)
174. ClinicalTrials.gov. TRx0014 in Patients With Mild or Moderate Alzheimer's Disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515333?term=TRx-014-001&rank=2> (consulté le 19.09.2014)

175. Wischik CM, Harrington CR, Storey JMD. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):529–39
176. Appleby BS, Nacopoulos D, Milano N, Zhong K, Cummings JL. A review: treatment of Alzheimer's disease discovered in repurposed agents. *Dement Geriatr Cogn Disord.* Karger Publishers; 2013;35(1-2):1–22
177. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Rember TM. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/rember-tm> (consulté le 16.09.2014)
178. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). TRx0237. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/trx0237> (consulté le 16.09.2014)
179. Phukan S, Babu VS, Kannoji A, Hariharan R, Balaji VN. GSK3beta: role in therapeutic landscape and development of modulators. *Br J Pharmacol.* 2010;160(1):1–19
180. Martinez A, Gil C, Perez DI. Glycogen synthase kinase 3 inhibitors in the next horizon for Alzheimer's disease treatment. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011:280502
181. Bonda DJ, Lee H-P, Lee H, Friedlich AL, Perry G, Zhu X, et al. Novel therapeutics for Alzheimer's disease: an update. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2010;13(2):235–46
182. Pei J-J, Sjögren M, Winblad B. Neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to identification of drug targets. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21(6):555–61
183. Martin L, Latypova X, Wilson CM, Magnaudeix A, Perrin M-L, Yardin C, et al. Tau protein kinases: involvement in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2013;12(1):289–309

184. Grognan K. Zeltia Alzheimer's drug tideglusib misses endpoints. PharmaTimes digital. http://www.pharmatimes.com/article/12-10-12/Zeltia_Alzheimer_s_drug_tideglusib_misses_endpoints.aspx (consulté le 11.09.2014)
185. Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):922–31
186. Tariot PN, Aisen P, Cummings J, Jakimovich L, Schneider L, Thomas R, et al. The ADCS valproate neuroprotection trial: Primary efficacy and safety results. *Alzheimer's Dement*. Elsevier; 2009;5(4):P84–5
187. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Tideglusib. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/tideglusib> (consulté le 18.09.2014)
188. Del Ser T, Steinwachs KC, Gertz HJ, Andrés M V, Gómez-Carrillo B, Medina M, et al. Treatment of Alzheimer's disease with the GSK-3 inhibitor tideglusib: a pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(1):205–15
189. Dickey CA, Kamal A, Lundgren K, Klosak N, Bailey RM, Dunmore J, et al. The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins. *J Clin Invest*. 2007;117(3):648–58
190. ClinicalTrials.gov. Safety Study of AADvac1, a Tau Peptide-KLH-Conjugate Active Vaccine to Treat Alzheimer's Disease <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850238?term=AADvac-&rank=1> (consulté le 22.09.2014)
191. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, Pihlgren M, López-Deber MP, Reis P, et al. Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS One*. 2013;8(8):e72301

192. Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Novak P, Novak M. First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *Alzheimers Res Ther* 2014;6(4):44
193. Zhang B, Maiti A, Shively S, Lakhani F, McDonald-Jones G, Bruce J, et al. Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(1):227–31
194. Ballatore C, Brunden KR, Huryn DM, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, Smith AB. Microtubule stabilizing agents as potential treatment for Alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathies. *J Med Chem*. 2012;55(21):8979–96.
195. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Epothilone D. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/epothilone-d> (consulté le 18.09.2014)
196. Brunden KR, Zhang B, Carroll J, Yao Y, Potuzak JS, Hogan A-ML, et al. Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neurosci*. 2010;30(41):13861–6
197. Zhang B, Carroll J, Trojanowski JQ, Yao Y, Iba M, Potuzak JS, et al. The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *J Neurosci*. 2012;32(11):3601–11
198. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Davunetide. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/davunetide> (consulté le 18.09.2014)
199. Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, Sun X, Schreiber SS, Thompson LM, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *J Neurosci*. 2008;28(45):11500–10

200. ClinicalTrials.gov. Safety Study of Nicotinamide to Treat Alzheimer's Disease <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00580931> (consulté le 18.09.2014)
201. Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, randomized study to evaluate the safety, tolerability and effects on cognition of AL-108 after 12 weeks of intranasal administration in subjects with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;35(5-6):325–36
202. ClinicalTrials.gov. Study of the Safety and Effectiveness of Two Doses of Investigational Study Drug EVP-6124 in Subjects With Alzheimer's Disease <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01969123> (consulté le 18.09.2014)
203. Frölich L, Ashwood T, Nilsson J, Eckerwall G. Effects of AZD3480 on cognition in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase IIb dose-finding study. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(2):363–74
204. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). RG3487. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/rg3487> (consulté le 22.09.2014)
205. Rueter LE, Anderson DJ, Briggs CA, Donnelly-Roberts DL, Gintant GA, Gopalakrishnan M, et al. ABT-089: pharmacological properties of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonist for the potential treatment of cognitive disorders. *CNS Drug Rev.* 2004;10(2):167–82
206. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of MK-7622 as Adjunct Therapy to Donepezil in Participants With Alzheimer's Disease (MK-7622-012) <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01852110> (consulté le 22.09.2014)
207. Maher-Edwards G, Zvartau-Hind M, Hunter AJ, Gold M, Hopton G, Jacobs G, et al. Double-blind, controlled phase II study of a 5-HT6 receptor antagonist, SB-742457, in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2010;7(5):374–85

208. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). PRX-03140. Therapeutics. <http://www.alzforum.org/therapeutics/prx-03140> (consulté le 23.09.2014)
209. Arnt J, Bang-Andersen B, Grayson B, Bymaster FP, Cohen MP, DeLapp NW, et al. Lu AE58054, a 5-HT6 antagonist, reverses cognitive impairment induced by subchronic phencyclidine in a novel object recognition test in rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(8):1021–33
210. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med.* 2008 Feb;14(2):45–53
211. Shevtsova EF, Vinogradova D V, Kireeva EG, Reddy VP, Aliev G, Bachurin SO. Dimebon attenuates the A β -induced mitochondrial permeabilization. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(5):422–9
212. Herrmann N, Chau A. S, Kircanski I, Lanctôt L. K. Current and Emerging Drug Treatment Options for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Drugs.* 2011;71(15):2031–65
213. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;372(9634):207–15
214. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). Dimebon Disappoints in Phase 3 Trial <http://www.alzforum.org/news/research-news/dimebon-disappoints-phase-3-trial?id=2387> (consulté le 29.08.2014)
215. Sperling RA, Jack CR, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage. *Sci Transl Med.* 2011;3(111):111cm33

216. Susan J. Dimebon Fails Again; End of the Road in Alzheimer's. Medscape medical news Neurology. <http://www.medscape.com/viewarticle/757098>(consulté le 25.09.2014)
217. Alzheimer Research Forum (ALZFORUM). AC-1204. Therapeutics<http://www.alzforum.org/therapeutics/ac-1204> (consulté le 24.09.2014)
218. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(1):284–9
219. ClinicalTrials.gov. An Extension of the CONCERT Protocol (DIM18) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01152216?term=CONCERT&rank=1> (consulté le 25.09.2014)
220. Sung S, Yao Y, Uryu K, Yang H, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, et al. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2004;18(2):323–5
221. Praticò D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: lights and shadows. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:70–8
222. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. SAGE Publications; 2013;6(1):19–33
223. Van der Beek EM, Kamphuis PJGH. The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(1):197–207.

224. Barten DM, Albright CF. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2008;37(2-3):171–86
225. Farina N, Isaac MGEKN, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;11:CD002854
226. Jaturapatporn D, Isaac MGEKN, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;2:CD006378
227. ClinicalTrials.gov. Short Term Efficacy and Safety of Perispinal Administration of Etanercept in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716637?term=etanercept+AND+alzheimer&rank=2> (consulté le 24.09.2014)
228. Bentham P, Gray R, Sellwood E, Hills R, Crome P, Raftery J. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(1):41–9.
229. Soininen H, West C, Robbins J, Niculescu L. Long-term efficacy and safety of celecoxib in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(1):8–21.
230. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1999;53(1):197–201.
231. Holmes C, Butchart J, Wolfe L, Davies L, Dodge S, Lewsey I, et al. The safety and tolerability of etanercept in Alzheimer's disease (STEADI-09): A phase II double blind randomised placebo controlled trial. *Alzheimer's Dement.* Elsevier; 2014;10(4):P273

232. Aisen PS, Marin DB, Brickman AM, Santoro J, Fusco M. Pilot tolerability studies of hydroxychloroquine and colchicine in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2001;15(2):96–101.
233. Pasqualetti P, Bonomini C, Dal Forno G, Paulon L, Sinforiani E, Marra C, et al. A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21(2):102–10
234. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43(8):1609–11
235. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA. American Medical Association;* 2003;289(21):2819–26
236. Aisen PS, Schmeidler J, Pasinetti GM. Randomized pilot study of nimesulide treatment in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2002;58(7):1050–4
237. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. Neurology.* 2000;54(3):588–93.
238. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology.* 2004;62(1):66–71
239. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677–736
240. Sofroniew M V, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1217–81.

241. ClinicalTrials.gov. Minocycline in Patients With Alzheimer's Disease <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01463384?term=minocycline+AND+alzheimer&rank=1> (consulté le 30.09.2014)
242. Rafii MS, Baumann TL, Bakay RAE, Ostrove JM, Siffert J, Fleisher AS, et al. A phase1 study of stereotactic gene delivery of AAV2-NGF for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* Elsevier; 2014;10(5):571–81
243. Bishop KM, Hofer EK, Mehta A, Ramirez A, Sun L, Tuszynski M, et al. Therapeutic potential of CERE-110 (AAV2-NGF): targeted, stable, and sustained NGF delivery and trophic activity on rodent basal forebrain cholinergic neurons. *Exp Neurol.* 2008;211(2):574–84
244. Allegri RF, Guekht A. Cerebrolysin improves symptoms and delays progression in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Drugs Today (Barc).* 2012;48 Suppl A:25–41
245. Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):59–68
246. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med.* Nature Publishing Group; 2005;11(5):551–5
247. Corbett A, Pickett J, Burns A, Corcoran J, Dunnett SB, Edison P, et al. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov.* Nature Publishing Group; 2012;11(11):833–46
248. Aisen PS, Cummings J, Schneider LS. Symptomatic and nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(3):a006395

249. Corbett A, Williams G, Ballard C. Drug repositioning: an opportunity to develop novel treatments for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(10):1304–21
250. Salomone S, Caraci F, Leggio GM, Fedotova J, Drago F. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(4):504–17
251. Yarchoan M, Arnold SE. Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014;63(7):2253–61
252. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol*. 2004;490(1-3):115–25
253. Watson GS, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2004 ;490(1-3):97–113
254. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*. 2012;69(1):29–38
255. ClinicalTrials.gov. ALADDIN Study - Phase III: Antigonadotropin-Leuprolide in Alzheimer's Disease Drug INvestigation (VP-AD-301) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00231946?term=NCT00231946&rank=1> (consulté le 26.09.2014)
256. Schwam EM, Nicholas T, Chew R, Billing CB, Davidson W, Ambrose D, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of the PDE9A inhibitor, PF-04447943, in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(5):413–21

257. Sabbagh MN, Agro A, Bell J, Aisen PS, Schweizer E, Galasko D. PF-04494700, an oral inhibitor of receptor for advanced glycation end products (RAGE), in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(3):206–12
258. Food & Drug Administration . Announces Agreement with FDA on Special Protocol Assessment for TTP488 Phase 3 Trial in Patients with Mild Alzheimer’s Disease - <http://fda.einnews.com/article/213167305/hYpLSWrzhFmakH8C> (consulté le 30.09.2014)
259. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Saunders A, Irizarry M, et al. Effects Of Rosiglitazone-extended Release As Adjunctive Therapy To Acetylcholinesterase Inhibitors Over 48 Weeks On Cognition In Apoe4-stratified Subjects With Mild-to-moderate Alzheimer’S Disease. *Alzheimer’s Dement*. Elsevier; 2009;5(4):e17–8.
260. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer’s disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(2):131–46
261. Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, Landreth G. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(1):45–50
262. ClinicalTrials.gov. Evaluating Liraglutide in Alzheimer’s Disease <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01843075> (consulté le 01.10.2014)
263. ClinicalTrials.gov Pilot Clinical Trial of Exendin-4 in Alzheimer’s Disease <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01255163> (consulté le 01.10.2014)
264. ClinicalTrials.gov. The Study of Nasal Insulin in the Fight Against Forgetfulness (SNIFF).

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767909?term=NCT01767909&rank=1>(consulté le 01.10.2014)

265. ClinicalTrials.gov. Metformin in Amnestic Mild Cognitive Impairment. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00620191> (consulté le 01.10.2014)
266. ClinicalTrials.gov. Effect of Insulin Sensitizer Metformin on AD Biomarkers. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01965756> (consulté le 01.10.2014)
267. Gan L. Therapeutic potential of sirtuin-activating compounds in Alzheimer's disease. *Drug News Perspect.* 2007;20(4):233–9
268. Dunn KM, Nelson MT. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(1):H1–14
269. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2006;63(5):686–92
270. Forette F. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment - New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med.* American Medical Association; 2002;162(18):2046.
271. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352(9137):1347–51
272. Branconnier RJ, Branconnier ME, Walshe TM, McCarthy C, Morse PA. Blocking the Ca(2+)-activated cytotoxic mechanisms of cholinergic neuronal death: a novel treatment strategy for Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(2):175–81

273. López-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane database Syst Rev.* 2002;(3):CD000147
274. Morich FJ, Bieber F, Lewis JM, Kaiser, L, Cutler NR, Escobar JI, et al. Nimodipine in the Treatment of Probable Alzheimer's Disease. *Clin Drug Investig.* 1996;11(4):185–95
275. Kennelly S, Abdullah L, Kenny RA, Mathura V, Luis CA, Mouzon B, et al. Apolipoprotein E genotype-specific short-term cognitive benefits of treatment with the antihypertensive nilvadipine in Alzheimer's patients--an open-label trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(4):415–22
276. ClinicalTrials.gov. A Phase III Trial of Nilvadipine to Treat Alzheimer's Disease <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017340?term=nilvadipine&rank=1> (consulté le 02.10.2014)
277. Ferrington L, Miners JS, Palmer LE, Bond SM, Povey JE, Kelly PA, et al. Angiotensin II-inhibiting drugs have no effect on intraneuronal A β or oligomeric A β levels in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Transl Res.* 2011;3(2):197–208
278. Kehoe PG, Passmore PA. The renin-angiotensin system and antihypertensive drugs in Alzheimer's disease: current standing of the angiotensin hypothesis? *J Alzheimers Dis.* 2012;30 Suppl 2:S251–68
279. Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):43–53
280. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875–86

281. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CYD, Karlo JC, Zinn AE, et al. ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*. 2012;335(6075):1503–6
282. Strittmatter WJ. *Medicine*. Old drug, new hope for Alzheimer's disease. *Science*. 2012;335(6075):1447–8
283. ClinicalTrials.gov. Bexarotene Amyloid Treatment for Alzheimer's Disease <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782742?term=bexarotene+AND+alzheimer&rank=1> (consulté le 02.10.2014)
284. Defina PA, Moser RS, Glenn M, Lichtenstein JD, Fellus J. Alzheimer's disease clinical and research update for health care practitioners. *J Aging Res*. 2013;2013:207178
285. Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN). Draft Guidance for Industry: Frequently Asked Questions About Medical Foods [Internet]. Second Edi. U.S. Food and Drug Administration, editor. Draft Guidance for Industry: Frequently Asked Questions About Medical Foods; Second Edition. 2007 <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm054048.htm> (consulté le 03.10.2014)
286. Thaipisuttikul P, Galvin JE. Use of medical foods and nutritional approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pract (Lond)*. Future Medicine Ltd London, UK; 2012;9(2):199–209
287. Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(3):350–66.
288. National Institute on Aging (NIA). Preventing Alzheimer's Disease: What Do We Know?. <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/preventing-alzheimers-disease/search-alzheimers-prevention-strategies> (consulté le 03.10.2014)

289. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun.* 2013;28:90–9
290. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes De Leon CF, Morris MC, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology.* 2002;59(12):1910–4
291. Karp A, Paillard-Borg S, Wang H-X, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(2):65–73
292. Laxton AW, Lozano AM. Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias. *World Neurosurg.* 2013;80(3-4):S28.e1–8
293. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2010;68(4):521–34
294. Les avancées de la recherche sur la maladie. Les entretiens 5^{ème} édition (2014; Paris)/ sous l'égide de l'association pour la recherche sur Alzheimer.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Annexe

Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93

15. 86

16. 79

17. 72

18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare

20. Fleur

21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?*

23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?*

24. Ecoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"

25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :

Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

Prenez cette feuille de papier avec la main droite

26. Pliez-la en deux

27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
"Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit*
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et
avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

DESCOURS Constance

Alzheimer : Revues des thérapeutiques actuelles et perspectives futures

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014

RESUME

Les traitements de références actuels pour combattre la maladie d'Alzheimer sont considérés comme peu efficaces sur le long terme et sont relativement mal supporté par les patients à cause des effets secondaires digestifs assez fréquents. Face au vieillissement de la population, la découverte de nouveaux traitements curatifs efficaces devient cruciale pour les années à venir.

L'objectif de ce travail est d'identifier par cible thérapeutique différentes molécules en essais clinique de phase 1, 2 ou 3 susceptibles de devenir un jour le nouveau traitement de référence.

Dans un premier temps, une revue les connaissances actuelles au sujet de cette pathologie cérébrale a été réalisée. Elle comporte un bref rappel historique et épidémiologique ainsi qu'un résumé des caractéristiques cliniques de la maladie, de son diagnostic et des facteurs de risques connus.

Dans un second temps, une description de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer permet d'aborder par la suite les modalités d'action des quatre molécules de l'arsenal thérapeutique actuel et leurs limites.

Dans un dernier temps, un inventaire des molécules en essais cliniques de phase 1, 2 ou 3 dans le monde est dressé afin d'évaluer par cible thérapeutique les candidats les plus prometteurs.

Enfin, pour conclure, un bilan est dressé sur les probables causes d'échec de certains essais clinique de phase avancée. Les espoirs suscités par les progrès en matière de diagnostic et les possibilités d'intervention non médicamenteuses sont également abordées.

MOTS CLES

Alzheimer

Thérapeutique

Essais cliniques

Traitement

JURY

M. ETTOUATI Laurent, Maitre de Conférences

M. LEBORGNE Marc, Professeur des Universités

Mme DESROYS Marie, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 5 Décembre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

51 rue Nationale, 71420 GENELARD