

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°16

**T H E S E**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 5 février 2014

par

Mlle AUDEMARD D'ALANÇON Domitille

Née le 15 février 1985

A Aix-les-Bains

\*\*\*\*\*

**Questions éthiques liées à la compréhension de l'information et au recueil du  
consentement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans une recherche  
biomédicale.**

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Maître de Conférences des Universités

Mme THALAMAS Claire, Praticien Hospitalier

M CROISILE Bernard, Praticien Hospitalier

M PADZUNASS Pierre, Docteur en médecine

## 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                            | Directeur : Mme Carole BURILLON        |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques                | Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA |
| • 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 LEBOSNE   |
| • ESPE                                                                       | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE  |

Décembre 2013

**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 – HDR)  
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)  
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)

#### **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)

#### **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 BIOTECHNOLOGIE 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)  
 Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)  
 Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)  
 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)

- **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 85<sup>ème</sup> section  
Monsieur Boyan GRIGOROV 87<sup>ème</sup> section  
Madame Mylène HONORAT 85<sup>ème</sup> section  
Monsieur Abdalah LAOUINI 85<sup>ème</sup> section  
Madame Marine CROZE 86<sup>ème</sup> 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

« L'Hôpital est un lieu d'humanité,  
parce que l'homme couché y oblige l'homme debout. »

Préambule des ordonnances hospitalières de 1995



## Remerciements

Au Dr Claire Thalamas, tous mes remerciements d'avoir permis de réaliser ce travail et de développer les axes de réflexions qui me sont chers, pour sa confiance et sa disponibilité.

Je remercie également toute l'équipe du Centre d'Investigation Clinique de Purpan, spécialement les Dr Monique Galitzki et Fabienne Calvas, Mmes Pascale Gauteul, Alice Sérís, Amel Drif, Nadine Sorrondo, les infirmières et M Laurent Marquine.

Au Pr. Roselyne Boulieu, tous mes remerciements pour avoir accepté de présider le jury, pour l'honneur qu'elle me fait d'évaluer ce travail.

Au Dr Pierre Padzunass, pour avoir eu une relecture attentive de ma thèse, pour ses réponses avisées à mes interrogations éthiques, et pour avoir accepté d'être membre du jury.

Au Pr. Bernard Croisile, sincères remerciements pour avoir accepté d'être membre du jury.

A M. Fabrice Gzil, pour ses conseils précieux quant à la bioéthique appliquée à la maladie d'Alzheimer.

Au Dr Jérémie Pariente, pour sa relecture attentive et son expertise de neurologue.

A M Emmanuel Barbeau, pour ses conseils sur les troubles cognitifs et les outils actuels.

A mes collègues du Pôle de Recherche Clinique de l'Inserm, et spécialement au Dr Claire Lévy-Marchal, à M Karim Ammour et Mme Elvira Lopez-Perez.

A mes parents, mes frères et sœurs, Olivier, Ludovic, Marie-Alix, Anne et Philippe pour leurs encouragements, leurs réflexions, et pour leur relecture.

A Raphaëlle, Marie-Yolande, Guyonne, Thibaut, Elisabeth, pour leur soutien quotidien, leurs remarques bienveillantes.

## Liste des sigles et abréviations

ADAS-Cog Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition

ADL Activities of Daily Living

Afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

APOE Apolipoprotéine E

APP Amyloïde Protein Precursor

ASMR Amélioration du Service Médical Rendu

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation

CDR-SB Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes

CIBIC-plus Clinician's Interview Based Assessment of Change Plus

CIC Centre d'Investigation Clinique

CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences

CLIC Centre local d'information et de coordination

CPK Créatine PhosphoKinase

CPP Comité de Protection des Personnes

CRP C-réactive Protéine

DAD Disability Assessment for Dementia

DATscan Scintigraphie cérébrale avec l'ioflupane [<sup>123</sup>I]

DLFT Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale

DRS Dementia Rating Scale

DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, revised text, 4th edition

DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

EBM Evidence-Based Medicine

ECBU Examen CytoBactériologique des Urines

ECG ElectroCardioGramme

EDF Echelle de Dysfonctionnement Frontal

EEG ElectroEncéphaloGramme

EHPAD Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

ESA Equipe Spécialisée Alzheimer

DEIC Document Ecrit d'Information et de Consentement

DNF dégénérescences neurofibrillaires

IADL Instrumental Activities of Daily Living

Inserm Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRB International Review Board

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

IRS Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

LCR Liquide Céphalo-Rachidien

MAIA Maison pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer

MIS Memory Impairment Screen

MMSE Mini-Mental State Examination

MoCA Montreal Cognitive Assessment

NINDS-AIREN Neuro-epidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences

NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association

NPI NeuroPsychiatric Inventory

PIB Pittsburgh compound B

PMSI Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PSEN1(ou 2) Préséniline-1(ou 2)

RAGE Receptor for Advanced Glycation Endproducts

RP Recommandations Professionnelles

SIB Severe Impairment Battery

SSIAD Services de Soins Infirmiers A Domicile

SMR Service Médical Rendu

TACE TNF $\alpha$  Converting Enzyme

TAU Tubulin Associated Unit

TEMP Tomographie d'Emission Mono Photonique

TEP Tomographie à Emission de Positrons

TNF Tumor Necrosis Factor

TSH Thyroïde Stimuline Hypophysaire

UBACC University of California Brief Assessment of Capacity to Consent



## Table des matières

Liste des illustrations.....	8
Liste des annexes.....	9
Introduction .....	10
1. Partie théorique .....	11
1.1. Maladies neurodégénératives, la maladie d’Alzheimer, son impact sur les capacités cognitives .....	11
1.1.1. Contexte scientifique et épidémiologie de la maladie d’Alzheimer.....	11
1.1.2. Histoire de la découverte de la maladie d’Alzheimer.....	16
1.1.3. Physiopathologie de la maladie d’Alzheimer, ses lésions et ses troubles associés ...	17
1.1.4. Signes cliniques .....	18
1.1.4.1. Cognition : de la plainte isolée aux troubles cognitifs avérés.....	20
1.1.4.2. Psycho-comportement.....	23
1.1.4.3. Diminution de l’autonomie .....	24
1.1.5. Examens complémentaires .....	24
1.1.5.1. Tests neuropsychologiques .....	24
1.1.5.2. Facteurs de risque associés à la maladie d’Alzheimer.....	30
1.1.5.3. Quels biomarqueurs pour la maladie d’Alzheimer ? .....	31
1.1.5.4. Les biomarqueurs par imagerie topographique des lésions typiques de la maladie d’Alzheimer.....	33
1.1.5.5. Les biomarqueurs dosés dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang .....	36
1.1.6. Quels stades pour la maladie d’Alzheimer ? .....	37
1.1.7. Vers un diagnostic de plus en plus fiable de la maladie d’Alzheimer.....	40
1.1.7.1. Les critères originaux pour la maladie d’Alzheimer datent de 1984.....	42
1.1.7.2. Nouveaux critères (en clinique, en recherche).....	43
1.1.7.3. Diagnostiquer précocement : un futur envisageable d’un point de vue éthique ? .	44
1.1.7.4. Conclusion : quelles recommandations pour établir un bon diagnostic ?.....	45
1.1.8. Traitements actuels et recherche sur les traitements du futur.....	46
1.1.8.1. Traitements actuels : de la prévention à la prise en charge de la maladie d’Alzheimer.....	46
1.1.8.2. Les traitements pharmacologiques préventifs ciblent les facteurs de risque connus de la maladie d’Alzheimer .....	47
1.1.8.3. Certains traitements pharmacologiques sont contre-indiqués.....	48

1.1.8.4.	Des traitements non pharmacologiques existent.....	49
1.1.8.5.	Les traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer, correcteur des troubles cognitifs ? .....	49
1.1.8.6.	Perspectives pharmacologiques : quelles approches thérapeutiques, quel médicament pour le futur ?.....	51
1.1.8.7.	Point sur les derniers résultats de la recherche clinique mondiale.....	55
1.2.	Cadre législatif : la recherche biomédicale en France, information et consentement des participants à une recherche .....	57
1.2.1.	Introduction aux notions d'information et de consentement .....	57
1.2.1.1.	Textes de lois relatifs à la recherche biomédicale en France .....	57
1.2.1.2.	L'ANSM : autorité compétente française en charge de l'évaluation des recherches biomédicales.....	58
1.2.1.3.	Les CPP : comité d'éthique responsables du respect et de la protection des personnes participant à une recherche biomédicale en France.....	59
1.2.2.	Information : obligations légales pour l'élaboration d'une notice d'information écrite	59
1.2.2.1.	Cas général : information destinée à une personne participant à un essai .....	59
1.2.2.2.	Cas particulier : information destinée à un patient présentant des troubles cognitifs associés à une maladie d'Alzheimer .....	61
1.2.3.	Consentement : obligations légales pour l'élaboration d'un formulaire de consentement écrit.....	64
1.2.3.1.	Cas général : recueil du consentement d'une personne participant à un essai.....	64
1.2.3.2.	Cas particulier : recueil du consentement d'un patient présentant des troubles cognitifs associés à une maladie d'Alzheimer .....	65
1.2.4.	Conclusion sur le cadre réglementaire actuel en France .....	69
1.3.	Ethique : problématiques éthiques, application à l'inclusion de patients Alzheimer dans une recherche biomédicale .....	70
1.3.1.	Introduction à l'éthique médicale applicable au champ de la recherche .....	70
1.3.2.	Les principes fondamentaux de l'éthique médicale .....	71
1.3.3.	Recherche sur les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.....	74
1.3.4.	Consentement et aptitude à consentir : quel cadre pour les personnes sans capacité à consentir ? .....	76
1.3.4.1.	Définition de la capacité à consentir .....	76
1.3.4.2.	Capacité à consentir, qu'en est-il du patient atteint de la maladie d'Alzheimer ?.	78

1.3.4.3.	Consentement substitué, différé et préalable : trois types de consentements pour pallier l'incapacité à consentir.....	79
1.3.4.4.	La loi du 4 mars 2002 met en place le concept de « personne de confiance » .....	81
1.3.5.	Rôle de l'investigateur et difficulté du langage médical .....	82
1.3.6.	Conclusion et discussion sur les questions éthiques soulevées .....	84
2.	Partie pratique .....	85
2.1.	Maladie d'Alzheimer et recherche clinique, présentation du cadre de notre étude .....	85
2.1.1.	Point sur la recherche. Nécessité de développer de nouvelles thérapeutiques .....	86
2.1.1.1.	Nécessité de l'inclusion de patients Alzheimer dans des essais cliniques thérapeutiques et point de vue du patient .....	89
2.2.	Quels critères d'éligibilité pour des potentiels participants à des essais cliniques ? .....	91
2.2.1.	Critère d'inclusion : patient ayant une maladie d'Alzheimer diagnostiquée, souvent de stade « léger à modéré » .....	91
2.2.2.	Critère d'inclusion : patient ayant signé un consentement éclairé .....	92
2.2.3.	Critère d'inclusion : patient ayant des scores suffisants aux échelles d'évaluation des fonctions cognitives.....	92
2.2.4.	Critère d'inclusion : patient bénéficiant d'une certaine autonomie par la présence d'un aidant.....	94
2.3.	Etude comparative des critères d'éligibilité de quatre essais cliniques thérapeutiques réalisés au CIC de Purpan à Toulouse.....	95
2.3.1.	Essai BAPI – critères d'inclusion.....	95
2.3.2.	Essai BMS – critères d'inclusion.....	95
2.3.3.	Essai COGSER – critères d'inclusion .....	96
2.3.4.	Essai EFC – critères d'inclusion.....	96
2.4.	Etude comparative des notices d'information et formulaires de consentement de quatre essais cliniques thérapeutiques réalisés au CIC de Purpan à Toulouse.....	98
	Nous présentons ici les résultats de notre étude comparative des quatre essais cliniques BAPI, BMS, COGSER et EFC. Les indices de Flesch ont été calculés sur la base de la première page de la notice d'information. Un tableau résume plus bas les informations recueillies. ....	100
2.4.1.	Essai BAPI – notices d'information .....	100
2.4.2.	Essai BMS – notices d'information.....	101
2.4.3.	Essai COGSER – notices d'information .....	102
2.4.4.	Essai EFC – notices d'information.....	103
2.5.	Discussion : limites et conclusions de cette étude rétrospective.....	104

Conclusion.....	104
Bibliographie .....	105
Annexes .....	117



## Liste des illustrations et tableaux

### Figures

Fig 1. Nombre de patients déments dans les pays développés et en développement.....	13
Fig. 2. Pyramide des âges en France au 1er janvier 2014. ....	15
Fig 3. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par : la plaque sénile, la dégénérescence neurofibrillaire, la perte neuronale et synaptique .....	18
Fig. 4. Evolution de la maladie d'Alzheimer. ....	21
Fig. 5. Manhattan plot sur l'ensemble du génome, niveau d'association avec la maladie d'Alzheimer .....	31
Fig. 6. Progression de la maladie d'Alzheimer en fonction des biomarqueurs.....	32
Fig. 7. Les nouveaux marqueurs en imagerie par TEP (PIB versus Fluorodesoxyglucose) chez le volontaire sain versus le patient Alzheimer. ....	34
Fig. 8. Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer.....	38
Fig. 9 : Les thérapeutiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer .....	54
Fig. 10. Mémo phases développement médicaments .....	87

### Tableaux

Tab 1. Les principales échelles utilisées dans la recherche en France. ....	28
Tab 2. Liste des informations recueillies sur les protocoles.....	86
Tab 3. Echelles utilisées dans la pratique pour les recherches cliniques. ....	93
Tab. 4. Tableau comparatif des principaux critères d'inclusion des patients inclus dans les quatre études BAPI, BMS, COGSE et EFC. ....	97
Tab. 5. Tableau permettant l'interprétation de l'indice de Flesch .....	99
Tab. 6. Tableau comparatif des notices d'information et de consentement.....	104

## Liste des annexes

Annexe 1. Classification Internationale des Maladies – CIM-10 .....	13
Annexe 2. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – DSM-IV-TR.....	15
Annexe 3. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association – NINCDS-ADRDA.....	18
Annexe 4. Mini Mental State Examination – MMSE. ....	2123
Annexe 5. University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent – UBACC .....	127

## **Introduction**

Les maladies neurodégénératives touchent une proportion importante de personnes dans la population âgée de nos pays développés. La prise en charge des personnes atteintes de ces maladies est encore en pleine évolution et la recherche biomédicale ne peut évoluer que grâce à la participation de patients dans des essais cliniques.

La maladie d'Alzheimer, objet de notre thèse, mais aussi les démences apparentées, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington ou la sclérose en plaques sont de ces pathologies neurologiques dégénératives qui peuvent affecter à terme les capacités cognitives. Les personnes participant à une recherche biomédicale, de par le consentement « éclairé » qu'elles donnent, doivent être aptes à comprendre et accepter le protocole. La loi de Santé Publique du 9 août 2004 prévoit le cas où les capacités psychiques du patient inclus sont altérées.

Nous comprenons bien le dilemme causé par la nécessité de réaliser des études cliniques sur des personnes présentant des troubles cognitifs et les questions éthiques que cela soulève.

Nous nous attacherons dans un premier temps à étudier le cadre législatif et éthique de ce travail, en se plaçant dans l'état actuel des connaissances, tout en suivant l'actualité de la recherche internationale.

Dans un second temps, nous donnerons un état des lieux de la pratique actuelle en recherche clinique sur la population vulnérable que sont les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Nous proposerons alors un aperçu des protocoles cliniques thérapeutiques conduits au sein du Centre d'Investigation Clinique du CHU de Purpan, à Toulouse.

## **1. Partie théorique**

### **1.1. Maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, son impact sur les capacités cognitives**

#### **1.1.1. Contexte scientifique et épidémiologie de la maladie d'Alzheimer**

Le domaine des neurosciences est une discipline scientifique depuis 1950-1960 et les progrès obtenus depuis sa naissance sont rapides. Cependant, plus de 100 ans après la découverte de la maladie d'Alzheimer par son médecin éponyme, aucun traitement curatif n'existe pour traiter cette maladie.

Les promesses sont nombreuses depuis « the Decade of the Brain » lancé en 1990 par G. H. W. Bush ou le « Plan Alzheimer et maladies apparentées » 2008-2012 inauguré par Nicolas Sarkozy. Un autre plan de lutte contre la maladie d'Alzheimer a été annoncé par le Président Nicolas Sarkozy le 22 février 2011 : pour que le combat puisse « s'inscrire dans l'avenir jusqu'à ce que l'on trouve un médicament » et mis en place par le Président François Hollande. Nous sommes actuellement sous le 4<sup>ème</sup> plan Alzheimer, qui recouvre la période 2008-2012, étendue à 2013.

Le plan Alzheimer 2008-2012(1) a pour objectif de favoriser un diagnostic plus précoce et de mieux prendre en charge les malades et leurs aidants. 44 mesures sont réparties sur 3 grands axes. L'objectif n°7, intitulé « Fournir un effort sans précédent pour la recherche », concerne spécifiquement l'axe recherche, 13 mesures y ont été mises en place sur cette période quinquennale :

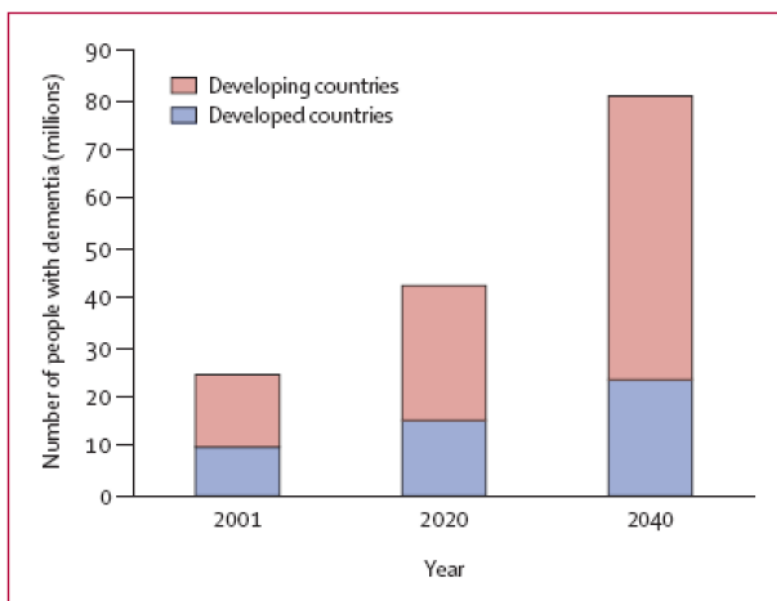


- Mesure n°21 : Création d'une fondation de coopération scientifique pour stimuler et coordonner la recherche scientifique
- Mesure n°22 : Développement de la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer et amélioration de l'évaluation des thérapies non-médicamenteuses
- Mesure n°23 : Allocations doctorales et post-doctorales
- Mesure n°24 : Postes de chefs de clinique assistants et assistants hospitalo-universitaires
- Mesure n°25 : Recherche en sciences humaines et sociales
- Mesure n°26 : Soutien de groupes de recherche sur des approches innovantes
- Mesure n°27 : Soutien de groupes de recherche en méthodologie et Sciences Humaines et Sociales
- Mesure n°28 : Création d'un centre de recherche sur le traitement automatisé de l'image
- Mesure n°29 : Études et suivi dans le temps d'importantes populations de malades (cohortes)
- Mesure n°30 : Génotypage à haut débit
- Mesure n°31 : Exploitation du séquençage du génome du microcèbe
- Mesure n°32 : Formation à l'épidémiologie clinique
- Mesure n°33 : Développement des liens entre la recherche publique et l'industrie

Cependant, la recherche sur les maladies neurologiques dégénératives et les troubles psychiques n'ayant pas progressé au même rythme que celle sur les maladies cardiaques par exemple, la qualité de vie des personnes vieillissantes ne s'est beaucoup pas améliorée ces dernières années.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) considère que la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées représentent le problème de santé le plus grave du XXI<sup>ème</sup> siècle. Elle exhorte les pays à voir les démences comme une priorité en santé publique.

D'après Ferri(2), la prévalence de la démence dans le monde est de 24 millions en 2001 et sera de 81 millions en 2040.



**Fig 1. Nombre de patients déments dans les pays développés et en développement, d'après Ferri, 2005(2)**

En 2012, selon la classe d'âge, toutes démences confondues, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 60-70% la proportion de maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer que nous allons introduire ci-dessous est donc la plus fréquente des démences chez la personne âgée.

L'incidence et la prévalence de cette maladie sont difficiles à estimer en France car :

- Il existe peu d'étude de cohorte hormis les cohortes « PAQUID », « Etude des 3 Cités » et « AMI », trois études épidémiologiques sur des sujets âgés(3)(4) ;
- Il existe peu de fichiers ou de bases de données. Cependant, les EHPAD, Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et la nouvelle base de données avec 4000 patients Alzheimer lancée par le plan « Coalition Against major Diseases », initiative de l'institut américain « C-Path », en juin 2010, permettront d'avoir plus de données sur la population Alzheimer dans les années qui viennent ;

- La maladie d'Alzheimer est sous-diagnostiquée ;
- Etablir un diagnostic différentiel est difficile – non identification de la maladie d'Alzheimer et erreurs de diagnostic – quoique de mieux en mieux appréhendé.

Le nombre total de personnes qui, à travers le monde, souffrent de démence est estimé en 2010 à 35,6 millions(5,6) et il est prévu que ce nombre double tous les 20 ans, soit 65,7 millions de personnes concernées en 2030 et 115,4 millions en 2050. Le nombre total de nouveaux cas annuels dans le monde est aux environs de 7,7 millions, soit un nouveau cas toutes les quatre secondes(5).

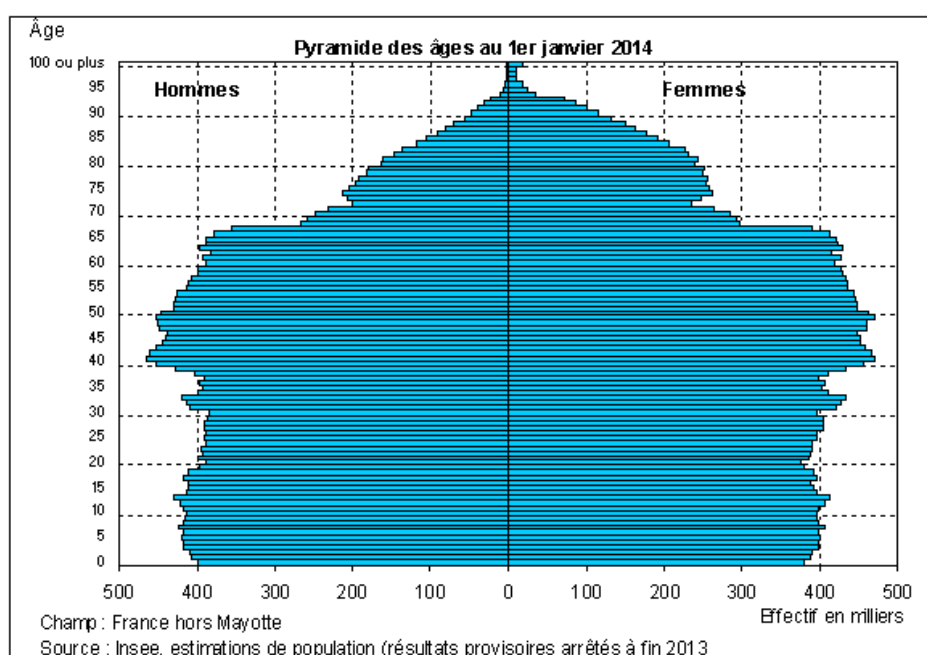
L'estimation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer la plus souvent avancée en France est de 0,5 % avant 65 ans, 2 à 4 % après. Elle augmente fortement avec l'âge, pour atteindre plus de 15 % à 80 ans. Appliquées à la population française, ces proportions permettent d'estimer à 860 000 le nombre de personnes souffrant de démences de type Alzheimer chez les sujets de 65 ans et plus(4). Celui-ci pourrait atteindre deux millions dans les vingt à trente années à venir. Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, en 2007, l'incidence s'élèverait à 225 000 nouveaux cas par an(7). « La fourchette supérieure peut être le double de chacun de ces deux chiffres, ou le sera de toute façon », estime le professeur Joël Ménard(8), président du conseil scientifique international de la Fondation Plan Alzheimer. « Une durée moyenne de cinq ans pour la maladie cliniquement parlante est une estimation raisonnable ».

L'évaluation du Plan Alzheimer 2008-2012, confiée au Pr Joël Ankri et au Dr Christine Van Broeckhoven, a donné lieu, en juin 2013, à un rapport analysant les actions menées à ce jour et élaborant des propositions et des recommandations pour poursuivre et améliorer la politique publique des maladies neurodégénératives au sens large.

Beaucoup d'efforts ont été mis dans le diagnostic. En effet, un traitement en phase précoce de la maladie semblerait pouvoir freiner de façon plus efficace l'évolution de la neurodégénérescence. Néanmoins, la restitution des fonctions cognitives n'est pour l'instant pas à la portée de la médecine. De nombreux espoirs se fondent sur la thérapie génique ou cellulaire régénérative ou sur des thérapies ciblées contre les peptides bêta-amyloïdes, comme nous le verrons plus loin.

Les attentes sont fortes, car les solutions qui émergeront dans les années qui viennent seront issues de la recherche biomédicale. Cela implique donc de trouver des molécules prometteuses à visée curative comme à visée préventive, et de réaliser des essais cliniques sur des malades.

Le vieillissement général de la population rend le pronostic sur la prévalence de cette maladie très préoccupant. De plus en plus de personnes seront atteintes de maladies neurodégénératives, le placement de ces patients en institution va aller croissant dans les années à venir. Face à cette réalité, la médecine doit combattre ces maladies en améliorant les soins mais aussi en misant sur la recherche biomédicale.



**Fig. 2. Pyramide des âges en France au 1er janvier 2014, source Insee.**

Bien que la symptomatologie des deux pathologies neurodégénératives les plus fréquentes – que sont la maladie d’Alzheimer et la maladie de Parkinson – soit aujourd’hui bien connue, leurs étiologies nous échappent encore. Les thérapeutiques actuelles pour ces maladies ont une portée limitée : elles diminueraient les symptômes plus qu’elles ne stopperaient le déclin des capacités cognitives des patients.

### **1.1.2. Histoire de la découverte de la maladie d’Alzheimer**

Identifiée en 1906, la maladie d’Alzheimer est aujourd’hui plus connue que le docteur Aloïs Alzheimer, médecin allemand (1864-1915) qui la décrit pour la première fois.

De 1901 à 1906, le Dr Alzheimer suit une patiente, Mme Auguste Deter, 51 ans. Elle est, admise à l’hôpital de Francfort pour cause de démence. A sa mort, à 56 ans, le Dr Alzheimer, consultant alors en Bavière, examine son cerveau – cerveau qui voyagera en train de Francfort à Munich, soit sur 400 kilomètres, dans du linge imprégné de formol(9). Il y découvre des anomalies des fibrilles qui deviendront caractéristiques de la maladie. Il décrit pour la première fois les symptômes et l’analyse histologique du cerveau en 1906, lors de la 37<sup>ème</sup> Conférence des psychiatres allemands. Par la suite, plusieurs autres médecins (Fisher en 1907, Bonfiglio en 1908, Perusini en 1909 qui réétudie le cerveau d’Auguste Deter) vont confirmer sa découverte. Aloïs Alzheimer publie un deuxième cas identique en 1911.

C’est le psychiatre Emil Kraepelin, à l’époque responsable de la chaire de psychiatrie de Munich, qui propose par la suite de désigner ce type de démence par le nom de son collègue. Ce professeur, surnommé le « Linné de la psychiatrie » pour sa classification des maladies mentales, a introduit l’expression de « maladie d’Alzheimer » dans la 8<sup>ème</sup> édition de son manuel de psychiatrie, qui préfigure, selon Fabrice Gzil, notre DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders).

### **1.1.3. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, ses lésions et ses troubles associés**

Il existe trois types de lésions connus pour la maladie d'Alzheimer : les deux premières sont des lésions histopathologiques, la troisième lésion est l'atrophie cérébrale.

#### **1. La plaque sénile :**

Les plaques séniles, ou plaques amyloïdes, sont des accumulations extracellulaires de peptides. Le peptide  $\beta$ -amyloïde  $A\beta_{42}$  résulte de deux clivages de la protéine précurseur de l'amyloïde – APP – par la sécrétase(10). Les dépôts de peptides  $A\beta_{42}$  constituent les plaques amyloïdes, une des anomalies structurales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. La conformation en feuillets  $\beta$  confère à ces peptides leur caractère insoluble et, par conséquent, leur toxicité(11)(12). Ces plaques se déposent d'abord au niveau du lobe temporal et de l'hippocampe, puis sur l'ensemble du cortex.

#### **2. Les dégénérescences neurofibrillaires :**

Ce sont des inclusions neuronales intra-cytoplasmiques constituées de faisceaux de neurofilaments en hélices enroulés les uns autour des autres. Tau signifie en anglais « tubule-associated unit ». La protéine Tau « hyperphosphorylée » est un des constituants majeurs de ces inclusions. Tau est en effet normalement phosphorylée 2 ou 3 fois contre 5 à 9 fois dans la maladie d'Alzheimer(13). La protéine Tau joue un rôle dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal. La perte de configuration de la protéine Tau entraîne des dégénérescences neurofibrillaires. Ce processus dégénératif débute vraisemblablement dans la région hippocampique, zone pivot impliquée dans la mémoire(14)(15).

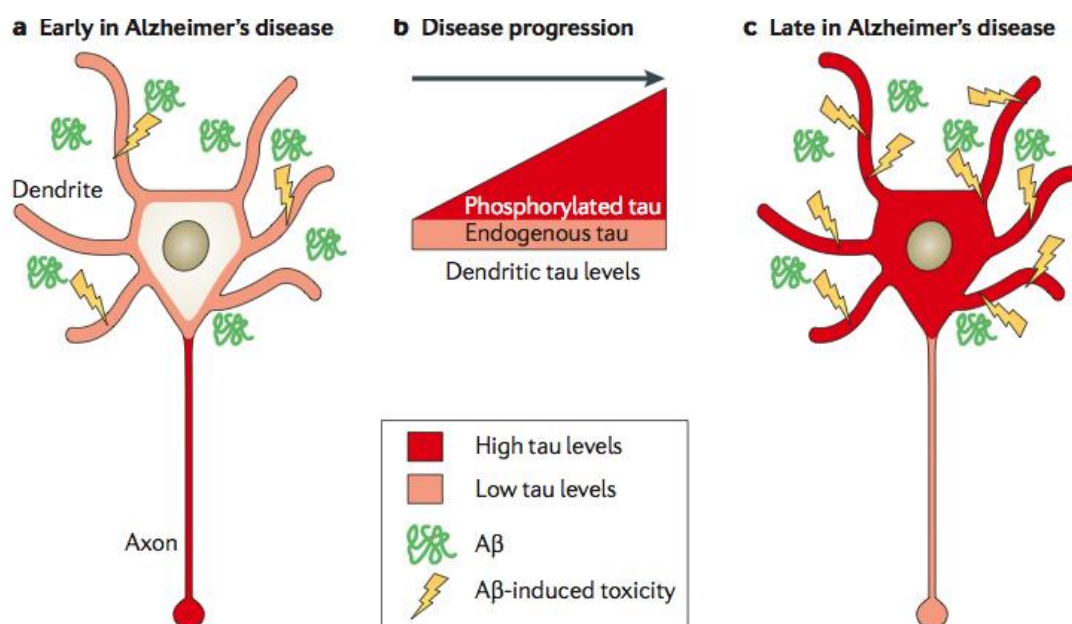
La substance  $\beta$ -amyloïde semble jouer un rôle indirect dans l'hyperphosphorylation de la protéine Tau alors que les Apolipoprotéines E2 et E3 empêchent cette phosphorylation en



formant un complexe avec la protéine Tau. L'Apolipoprotéine E4 n'a pas d'affinité pour la protéine Tau et ne peut donc jouer ce rôle de protection(16).

### 3. La perte neuronale et la perte synaptique :

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, le cerveau peut perdre 8 à 10 % de son poids tous les dix ans, alors que chez des sujets sains cette perte n'est que de 2 %(17). L'atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux, ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique.



**Fig 3. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par : la plaque sénile, la dégénérescence neurofibrillaire, la perte neuronale et synaptique, d'après Ittner, 2011(18).**

#### 1.1.4. Signes cliniques

La maladie d'Alzheimer est associée à des troubles cognitifs, mentaux, comportementaux. La problématique soulevée par notre travail concerne principalement les déficits cognitifs, cause de troubles de compréhension lors de l'inclusion dans une recherche biomédicale. Ces troubles cognitifs engendrent des problématiques sur le plan éthique, objet de notre travail.

Sans nier l'importance des autres troubles que nous expliquerons succinctement, nous nous attacherons donc à la cognition des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Les manifestations et troubles liés à la maladie d'Alzheimer peuvent être répertoriées comme suit :

Manifestations cognitives :

Troubles mnésiques : mémoire immédiate, à court terme, à long terme

Troubles aphasiques : langage oral, écriture, compréhension

Troubles apraxiques

Troubles agnosiques : anosognosie, prosopagnosie

Troubles du jugement et du raisonnement

Symptômes psychologiques :

Troubles neuropsychiatriques : affectifs (dépression, apathie, anxiété)

Troubles psychotiques (délires, hallucinations, troubles de l'identification)

Symptômes comportementaux :

Agitation et agressivité

Désinhibition

Troubles des conduites élémentaires :

Troubles alimentaires

Troubles du sommeil

Troubles sphinctériens

Ce tableau clinique permettra d'établir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer en s'appuyant et sur la clinique et l'anamnèse du patient, et sur les examens complémentaires d'imagerie et de biologie.

#### **1.1.4.1.Cognition : de la plainte isolée aux troubles cognitifs avérés**

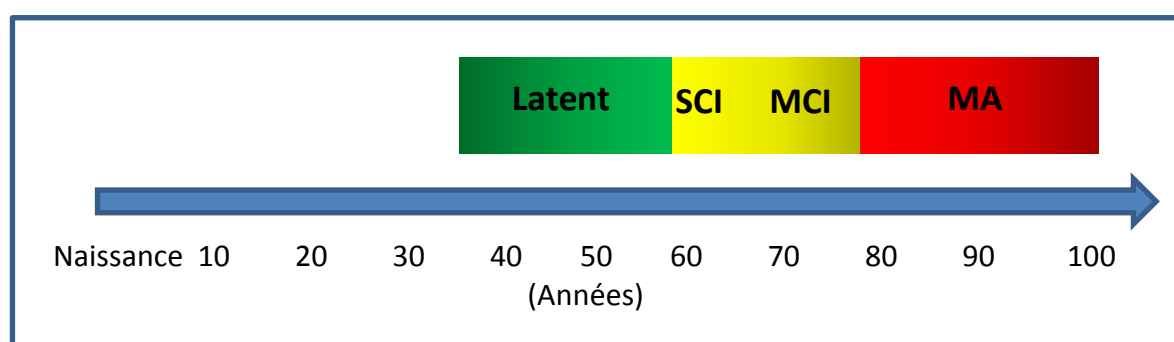
La cognition peut être définie comme l'ensemble des processus qui permettent au sujet d'acquérir des informations sur lui-même et sur son environnement pour qu'il les assimile et règle ainsi son comportement. Elles sont aussi appelées fonctions supérieures intellectuelles. Les déficits cognitifs en l'absence de démence sont fréquents chez les personnes âgées. L'atteinte cognitive est constante tout au long de la maladie d'Alzheimer. Classiquement, dans cette pathologie, la première fonction cognitive altérée est la mémoire, puis se développe un syndrome aphaso-apraxo-agnosique.

#### **La plainte mnésique peut cacher un trouble pré-déméntiel :**

La plainte mnésique est dans la majorité des cas de nature physiologique et non pathologique. Les manifestations de cette plainte peuvent concerner l'oubli des noms, le manque du mot, une certaine désorientation dans un environnement non familier. Néanmoins, cette manifestation de la personne âgée autour de la plainte de la mémoire doit être prise au sérieux et doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment si cette plainte cache un trouble pré-déméntiel. Ainsi, la plainte mnésique est un trouble fréquent au cours du vieillissement normal, subjectif, et résulte souvent d'une diminution des ressources attentionnelles entraînant un déficit dans le stockage et la récupération des informations en mémoire(9). Ce déficit peut avoir des conséquences dommageables dans la réalisation des activités de la vie quotidienne.

De nombreuses classifications ont été réalisées pour tenter de différencier le vieillissement normal du vieillissement pathologique, dont la plupart sont décrites dans le DSM-5. Parmi celles-ci l'on retrouve :

- Le concept de trouble cognitif subjectif (Subjective Cognitive Impairment – SCI) serait dans le continuum entre le vieillissement cognitif normal et la démence, dans une phase pré-MCI(19).
- le concept de « déclin cognitif lié au vieillissement »(2), mis en évidence par une évaluation cognitive générale, et non pas seulement mnésique. Le diagnostic est posé lorsque les performances de la personne à un domaine cognitif sont inférieures à plus d'un écart-type par rapport aux performances d'un groupe témoin.
- le concept de « Trouble Cognitif Léger » (Mild Cognitive Disorder), Classification Internationale des Maladies, 1993(20), renvoie à différents troubles de la mémoire, de l'apprentissage et de la concentration associés à une pathologie sous-jacente.
- le concept de « Trouble Neurocognitif Léger » (Mild Neurocognitive Disorder– MCI)(21), s'apparente au concept de trouble cognitif léger en incluant les déficits perceptifs, moteurs et linguistiques.



**Fig. 4. Evolution de la maladie d'Alzheimer, d'après Breitner, 2012, [douglas.gc.ca](http://douglas.gc.ca).**

« Latent » : pas de déficit cognitif, « SCI » : Subjective Cognitive Impairment, « MCI » : Mild Cognitive Impairment, « MA » : démence de type maladie d'Alzheimer.

### Le SCI et le MCI, prémices d'une maladie d'Alzheimer ?

Le concept du Subjective Cognitive Impairment, SCI, a récemment été introduit dans les années 2000 par plusieurs études(22) pour mettre en évidence une phase plus précoce encore que le Mild Cognitive Impairment. Les patients atteints de SCI ne montrent aucune preuve objective de la déficience cognitive sur des tests neuropsychologiques et leurs problèmes cognitifs ne causent pas de déclin fonctionnel. Reisberg *et al*(23) ont trouvé que, par rapport aux patients sans SCI, les patients avec SCI étaient 4,5 fois plus susceptibles de développer des difficultés MCI-cognitives qui peuvent être détectés par des tests cognitifs, mais ne provoquent pas de déclin fonctionnel ou la démence dans les 7 ans. Les données préliminaires indiquent que le SCI peut être un signe avant-coureur d'un déclin cognitif(19)(24). La maladie d'Alzheimer a généralement une longue et progressive phase prodromale (10 à 12 ans) avant l'apparition de la démence(25).

Le Mild Cognitive Impairment, MCI, se traduit en français par déficit cognitif léger. Ce concept est né en 1997 pour caractériser un profil évolutif de patients non déments se plaignant de troubles de la mémoire. Les stades précoces de démence vasculaire et de démence à corps de Lewy peuvent, comme la maladie d'Alzheimer, être précédés d'un MCI.

La dépression en prend parfois le masque. En 2003 le concept de Mild Cognitive Impairment est revisité et scindé en deux sous-types avec ou sans plainte mnésique. Cependant, les critères cliniques manquent de spécificité(21). En 2007, le concept de Mild Cognitive Impairment est mis en cause suite à des études donnant une nouvelle place aux examens complémentaires diagnostiques. De nouveaux critères permettent dorénavant de poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer à un stade pré-déméntiel(26).

Situé entre le vieillissement et le développement de la maladie d'Alzheimer, le Mild Cognitive Impairment se définirait par(27) :

- Une plainte mnésique confirmée par un proche,
- Un déficit mnésique objectivé par des tests neuropsychologiques,
- Des fonctions cognitives normales,
- Une autonomie dans les activités quotidiennes conservée,
- Une absence de démence.

Bien qu'un Mild Cognitif Impairment (MCI) n'évolue pas de manière inéluctable vers une maladie d'Alzheimer, l'installation insidieuse des premiers symptômes cognitifs à travers le MCI peut être considérée comme un point de départ d'une démence de type Alzheimer.

Le concept de MCI apparaît aujourd'hui comme étant le concept le plus solide au plan théorique. Il désigne un état plus déficitaire que celui attendu pour l'âge et pour le niveau socio-culturel du sujet, mais qui n'est pas suffisamment sévère pour correspondre à un état démentiel(21). Le MCI est donc une entité nosologique aujourd'hui encore en 2013 remise en question par certains spécialistes. De nombreuses interrogations subsistent donc autour de la signification du concept de Mild Cognitive Impairment dans la littérature(28).

#### **1.1.4.2.La maladie d'Alzheimer impacte le psycho-comportement**

Des symptômes psychologiques et comportementaux peuvent apparaître au décours d'une maladie d'Alzheimer. Les possibles symptômes psychologiques sont :

- Des troubles neuropsychiatriques : troubles affectifs, incluant principalement la dépression, l'apathie, ou l'anxiété ;
- Des troubles psychotiques et tout particulièrement des délires et hallucinations, ainsi que des troubles de l'identification.

Les symptômes comportementaux peuvent être :

- Une agitation et une agressivité ;
- Une désinhibition.

#### **1.1.4.3. Diminution de l'autonomie**

Il est bien connu que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer perdent leur autonomie avec l'avancée de la maladie. Ainsi nous pouvons dissocier trois types de troubles des conduites élémentaires qui provoquent une prise en charge des personnes dans des structures spécialisées :

- Les troubles alimentaires ;
- Les troubles du sommeil ;
- Les troubles sphinctériens.

#### **1.1.5. Examens complémentaires**

##### **1.1.5.1. Tests neuropsychologiques**

Différentes échelles – ou tests neuropsychologiques – sont disponibles et utilisées dans la pratique clinique et/ou dans les essais cliniques incluant des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Elles visent à évaluer le déclin cognitif, les troubles psycho-comportementaux et l'autonomie de ces patients. Ces échelles validées reflètent plus ou moins bien les troubles étudiés. Une cohorte de plus de 2000 patients a montré sur 3 ans une bonne corrélation des tests neuropsychologiques avec le déclin cognitif(29). Les principaux tests neuropsychologiques aujourd'hui autorisés sont détaillés dans les pages qui suivent. Ils ont

chacun leurs champs d'action, leurs spécificité et sensibilité propres. Ce sont souvent des outils qui peuvent être utilisés en complémentarité.

- MMS(E), 1975

Le « Mini-Mental Test Examination »(30) (annexe 4), est un instrument standardisé, très utilisé en pratique clinique, qui permet le dépistage des déficits cognitifs. Il est composé de 30 items. Le score total maximal est de 30 points. Selon la Haute Autorité de Santé(31), il existe 3 stades pathologiques :

- stade léger:  $MMS > 20$
- stade modéré  $10 < MMS < 20$
- stade sévère  $MMS < 10$

Un score inférieur à 24 est considéré comme anormal, quels que soient l'âge et le niveau socio-culturel du patient. Une version améliorée du MMS a donné le 3MS. La durée de passation est doublée (des 10 minutes du MMS on passe à 20 minutes pour le 3MS), ce qui explique qu'il ne soit pas beaucoup utilisé.

- DRS, 1976

L'échelle de démence de Mattis, la « Mattis Dementia Rating Scale », a pour objectif d'évaluer les déficits cognitifs liés à la démence. Cette échelle, fiable(32), mais rarement utilisée en recherche, peut être utilisée pour le dépistage, la classification ou l'évaluation de la sévérité de la démence. Elle est composée de 36 épreuves, et se note sur 144 points. Plus le score est bas, plus la démence est sévère. Le seuil pathologique correspond au score de 129. Selon le Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives (GRECO)(33), cette échelle de Mattis a pour intérêt d'avoir une bonne sensibilité au stade modéré et aux dysfonctionnements exécutifs. Cependant, sa durée de 20 à 40 minutes explique qu'elle soit peu utilisée dans les essais cliniques.



- ADAS-Cog, 1983

L'ADAS – « Alzheimer's Disease Assessment Scale »(34) – avec sa composante cognitive (ADAS-Cog)(35), est un test neuropsychologique sensible et fiable qui consiste en une échelle de 11 items. Les scores vont de 0 à 70 (plus haute sévérité). L'échelle est utilisée pour évaluer la sévérité de domaines spécifiques des déficits cognitifs : mémoire, langage, orientation, raison, praxie. Elle a une utilisation principale pour la recherche, c'est un outil recommandé par le National Institute of Mental Health, pour ses mesures pertinentes de la sévérité des atteintes cognitives pour les démences modérées à sévères.

- CIBIC-plus, 1974

Cette échelle, intitulée « Clinician's Interview Based Assessment of Change Plus », a été initialement créée pour l'évaluation des traitements de la schizophrénie. Par la suite, elle a été utilisée pour les démences(36). Sa mesure fiable, pertinente et significative de l'impression clinique générale de changement fait qu'elle est utilisée pour les essais cliniques. La CIBIC-plus comporte treize domaines d'activité, dont six pour l'exploration de l'état cognitif. Ses inconvénients sont qu'elle est assez subjective, qu'elle donne seulement une impression globale et qu'elle est longue. Elle nécessite une consultation plus 5 minutes d'évaluation soit un total de 60 à 90 minutes.

- CDR-SB, 1973

La « Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes » est une échelle structurée en six domaines. Elle donne un score global : absence de trouble = 0, sévérité = 0,5; 1; 2 ou 3. Sa bonne sensibilité fait d'elle un test de sévérité utilisée pour les études cliniques, spécialement pour les patients au stade pré-démontiel de la maladie d'Alzheimer(37), par des investigateurs

qui doivent être expérimentés. Sa durée supérieure à 40 minutes – aidant puis patient – explique qu'elle ne soit pas adaptée à la pratique courante.

- MoCA, 2005

Le « Montreal Cognitive Assessment »(38) a été conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères. Il évalue l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuoconstructives, les capacités d'abstraction, le calcul et l'orientation. Le temps d'exécution est approximativement de 10 minutes. Le nombre maximum de points est de 30 ; un score supérieur à 26 est considéré comme normal. Il pourrait être un bon outil pour le screening de patients avec un Mild Cognitive Impairment ou une maladie d'Alzheimer. En remplacement du Mini-Mental State Examination(39) ?

**Tab 1. Les principales échelles utilisées dans la recherche en France.**

Echelle		Présentation			Applications		Version française
Acronyme	Nom complet	Structure	Durée de passation	Cotation	Intérêts	Limites	
<b>CDR et CDR-SB</b>	Clinical Dementia Rating (Sum of Boxes)	6 domaines 1 score global	> 40 minutes aidant puis patient	Absence de trouble = 0 Sévérité = 0,5; 1; 2 ou 3	Bonne sensibilité Test de sévérité pour les études cliniques	Longue donc pas adaptée pour pratique courante Investigateur expérimenté	Oui
<b>GDS</b>	Global Deterioration Scale	Classe l'état cognitif en 7 stades : 1. état normal 2. vieillissement normal 3. état compatible avec une MA débutante 4. MA d'intensité légère 5. MA d'intensité modérée 6. MA modérément sévère 7. MA sévère	Examen clinique + 5 minutes	Attribuer un niveau de déclin cognitif sur une échelle de 1 à 7	Plus sensible que la CDR pour évaluer les démences modérées à sévères Intérêt en clinique et dans les travaux de recherche Peu de biais dus aux facteurs d'éducation, socio-éco et culturels Fidélité inter-juges et test-retest	Echelle à un seul item en 7 degrés	Oui
<b>CIBIC-plus</b>	Clinician's Interview Based Impression of Change plus caregiver input	13 domaines d'activité (dont 6 pour l'exploration de l'état cognitif)	Consultation + 5 minutes (total de 60-90 minutes)	Sur 7 points : 1. amélioration très importante 2. amélioration importante 3. amélioration légère 4. aucun changement 5. légère aggravation 6. importante aggravation 7. aggravation très importante	Mesure fiable, pertinente et significative Utilisation pour les essais cliniques	Subjective, impression globale Peu sensible pour courtes durées Difficile pour l'expert indépendant Longue	Oui
<b>ADAS-Cog</b>	Alzheimer's Disease Assessment Scale	Version initiale : 40 items Version définitive : 21 items Version ADAS-Cog consensuelle du GRECO : 11 items	30-45 minutes	Plus le score est élevé, plus le sujet est atteint (max 70)	Utilisation principale pour la recherche, outil recommandé par le National Institute of Mental Health Mesures pertinentes de la sévérité des atteintes cognitives pour les démences modérées à sévères Mesure de l'amélioration ou de la dégradation des activités mentales	Effet plafond et effet plancher Ne permet pas de départager les étiologies Score global	Oui (Version française GRECO)
<b>KBNA</b>	Kaplan Baycrest Neurocognitive Assessment	25 épreuves pour les 6 grands domaines du fonctionnement cognitif	Version longue : 2h Version courte : 1h	Score de performance pour chaque sous-test	Pratique clinique et recherche Bonne discrimination MA	Peu de travaux en France, peu utilisée en France	Oui
<b>DRS</b>	MattisDementia Rating Scale	36 épreuves regroupées en 5 sous-échelles : (A) : attention (B) : initiation / persévération (C) : construction (D) : conceptualisation (E) : mémoire	10 à 20 minutes selon l'effcience du patient	Score maximum de 144 points	Pratique courante pour dépistage et suivi Classification patients dans les recherches Fréquemment utilisée en complément du MMS	Pas de version française officielle	Non

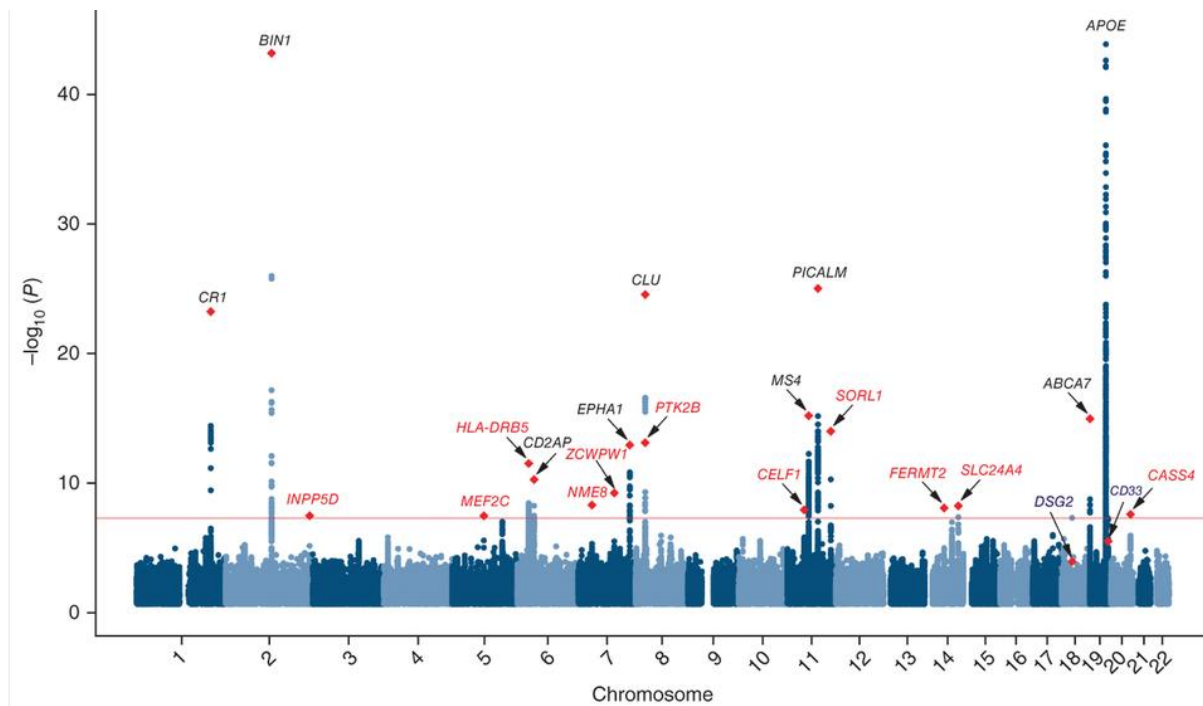
Echelle		Présentation			Applications		Version française
Acronyme	Nom complet	Structure	Durée de passation	Cotation	Intérêts	Limites	
<b>MMS</b>	Mini-Mental-Status de Folstein	30 questions regroupées en 7 catégories : * orientation dans le temps * orientation dans l'espace * rappel immédiat * attention * rappel différé * langage * praxies constructives	10 minutes	Sore maximum de 30 points Score < 24 est anormal Démence : Légère : 20 < MMS < 25 Modérée : 16 < MMS < 19 Modérément sévère : 10 < MMS < 15 Sévère : 3 < MMS < 9 Très sévère : MMS < 3	Facilité d'administration Rapidité Etendue des fonctions explorées Dépistage, suivi, stade de gravité	Influence du niveau socio-culturel (biais corrigé par le calcul du nombre de points perdus par an. Si > 3 : déclineur rapide), de l'état affectif et du niveau de vigilance Pas de diagnostic	Oui
<b>3MS</b>	Modified Mini-Mental-Status	25 items regroupés en 6 domaines : * orientation * mémoire * langage * praxies * concentration / contrôle mental * fonction exécutive et attention	20 minutes	Score maximum de 100 points Score < 80 indique des troubles cognitifs	Plus sensible que le MMS pour le dépistage de la démence	Peu utilisé car 2 fois plus long que le MMS	Oui
<b>NTB</b>	Neuropsychological Test Battery	9 composants : (de l'Echelle de Mémoire de Wechsler Révisée) - mémoire visuelle immédiate - mémoire verbale immédiate - test d'apprentissage verbal de Rey (RAVLT) - empan digital - test de fluence verbal contrôlée (COWAT) - mémoire visuelle différée - mémoire verbale différée - rappel différé e reconnaissance du RAVLT	40 minutes	Utilisation de z-scores pour chaque sous-test de la batterie	Utilisation principale pour la recherche, alternative à l'ADAS Sensibilité au changement Peu d'effet plafond	Champ d'application limité aux formes légères et modérées de MA Système de cotation avec les z-scores difficile à mettre en œuvre pour la pratique courante	En cours de validation
<b>SIB</b>	Severe Impairment Battery	6 sous-tests principaux : * attention * orientation * langage * mémoire * compétences visuo-spatiales * compétences constructives + praxies + interactions sociales	Version longue : 30 à 40 minutes Version courte : 10 à 20 minutes	Version longue : 51 items, score max de 100 Version courte : 26 items, score max de 50	SIB longue - 100 est réservée à la recherche SIB courte - 50 est adaptée à la clinique courante et permet de suivre les patients MMS <= 14	Effet plafond	Oui
<b>MoCA</b>	Montreal Cognitive Assessment	Evaluation des fonctions suivantes : - attention - concentration, - fonctions exécutives - mémoire - langage - capacités visuoconstructives - capacités d'abstraction - calcul - orientation.	10 minutes	Le nombre de points maximum est de 30 ; un score de 26 et plus est considéré normal	Conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères, bonne sensibilité pour les premiers stades de la démence	Moins connu que le MMSE	Oui

### **1.1.5.2.Facteurs de risque associés à la maladie d'Alzheimer**

En plus de l'évaluation clinique par ces différentes échelles, les troubles associés à la maladie d'Alzheimer et les facteurs de risques sont recherchés pendant l'anamnèse. En effet, bien que les causes exactes de la maladie d'Alzheimer restent encore inconnues, il est supposé que des facteurs génétiques et environnementaux(40) contribuent à son apparition et à son développement.

Des mutations génétiques ont été identifiées dans les cas familiaux à début précoce qui représentent moins de 1 % des cas(16). Ce sont principalement des formes génétiques familiales à transmission autosomale dominante. Un des facteurs de risque génétiques les mieux décrits est la possession de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E, APOE. Ce gène a été découvert en 1993(41). Il se présente sous trois allèles chez l'homme :  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  et  $\epsilon 4$ . Les allèles  $\epsilon 2$  et  $\epsilon 3$  proviennent d'une mutation du gène  $\epsilon 4$ . Ils sont associés au mécanisme de croissance neuritique et donc de la plasticité neuronale.  $\epsilon 4$ , au contraire, inhibe la croissance neuritique et diminue donc la plasticité neuronale. Dans certaines populations, entre 40 et 80 % des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer possèdent au moins une allèle APOE $\epsilon 4$ (42). La présence de l'allèle APOE $\epsilon 4$  à l'état hétérozygote augmente le risque de la maladie de trois fois, de quinze fois à l'état homozygote(16). Cependant, le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est recommandé ni comme test de dépistage ni comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer(43). La recherche d'une mutation sur l'un des trois gènes actuellement en cause (APP, PSEN1, PSEN2) peut être réalisée d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Une méta-analyse internationale, dans le cadre du consortium I-GAP (pour International Genomics of Alzheimer Project ), vient d'identifier onze nouvelles régions du génome impliquées dans la survenue de la maladie d'Alzheimer(44).



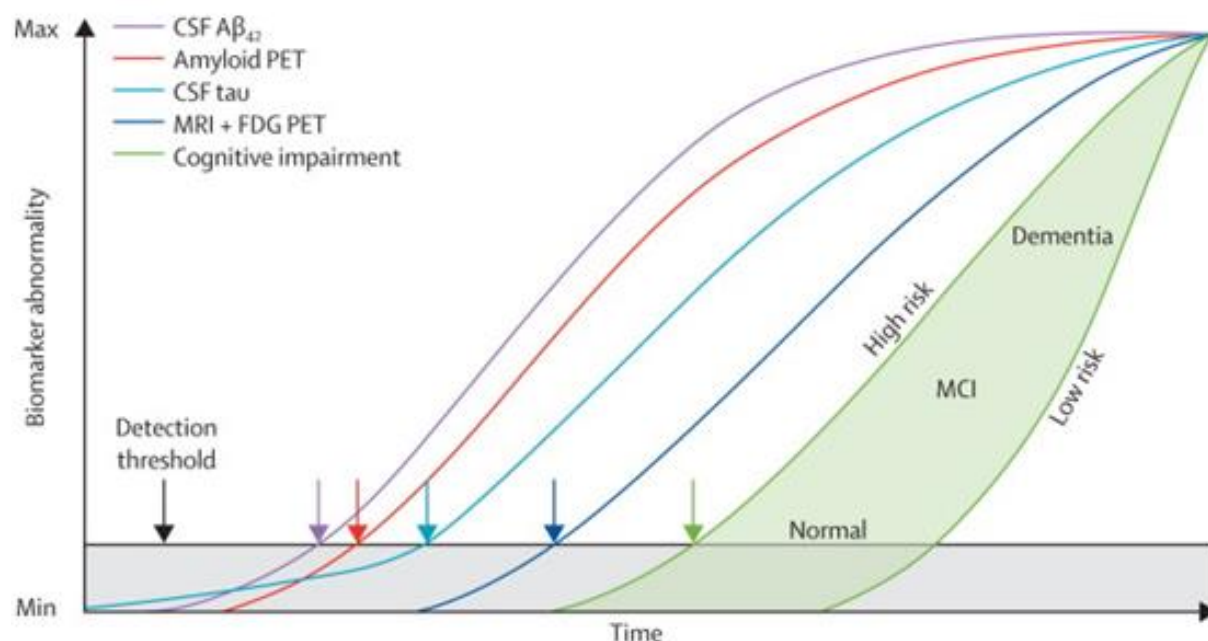
**Fig. 5. Manhattan plot sur l'ensemble du génome, niveau d'association avec la maladie d'Alzheimer (17 008 cas et 37 154 témoins) d'après Lambert, 2013(45).**

Alors que l'hygiène de vie jouerait un rôle dans le risque d'apparition et de progression de la maladie(46)(47), diverses études épidémiologiques et toxicologiques ont aussi mis en exergue des facteurs de risques environnementaux tels que la présence de métaux(48)(49). De même, ont été soulevés le problème de l'exposition à des solvants ou aux champs électromagnétiques ou encore le contact avec les métaux lourds.

### **1.1.5.3.Quels biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer ?**

Un marqueur biologique, ou « biomarqueur », est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non. Un biomarqueur doit être un indicateur pronostique ou diagnostique qui reflète de façon fiable l'évolution d'une maladie.

L'évolution dans le temps des principaux biomarqueurs chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont représentés dans le graphe ci-dessous.



**Fig. 6. Progression de la maladie d'Alzheimer en fonction des biomarqueurs, d'après Jack, 2013(50).** *Biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (mauve et bleu ciel), par tomographie par émission de protons ou IRM (rouge ou bleu foncé), et déficit cognitif (vert). La ligne grise met en évidence la zone dans laquelle les biomarqueurs sont en dessous du seuil de détection.*

L'Initiative Médicaments Innovants (IMI) est à l'origine d'un consortium avec le projet PharmaCog (Prediction of cognitive properties of new drug candidates for degenerative diseases in early clinical development). Ce consortium, à dimension européenne, vise à établir des critères d'efficacité clinique de nouvelles molécules dans la maladie d'Alzheimer.

Ainsi le développement et la validation de biomarqueurs prédictifs(52) de la maladie d'Alzheimer, plusieurs années avant ses premiers signes cliniques, permet d'enrichir les populations des études, de réduire la variance et d'améliorer la puissance statistique des essais tout en promettant d'en réduire les coûts. Mais pour certains, comme Harald Hampel et David

Prvulovic qui s'interrogent à ce propos dans leur travail(53), les ponctions lombaires ou l'utilisation de traceurs radioactifs en imagerie pourraient affecter négativement le maintien des patients dans les essais cliniques. Les autorités réglementaires sont généralement en faveur de l'utilisation des biomarqueurs dans les essais, mais les résultats d'études utilisant des biomarqueurs pour la sélection des patients doivent encore être généralisés. En effet, les biomarqueurs sont de plus en plus employés dans la recherche pour détecter l'apparition de la maladie d'Alzheimer et pour suivre sa progression(54), mais ne peuvent pas encore être utilisé en routine dans le diagnostic clinique sans essais supplémentaires de validation(55).

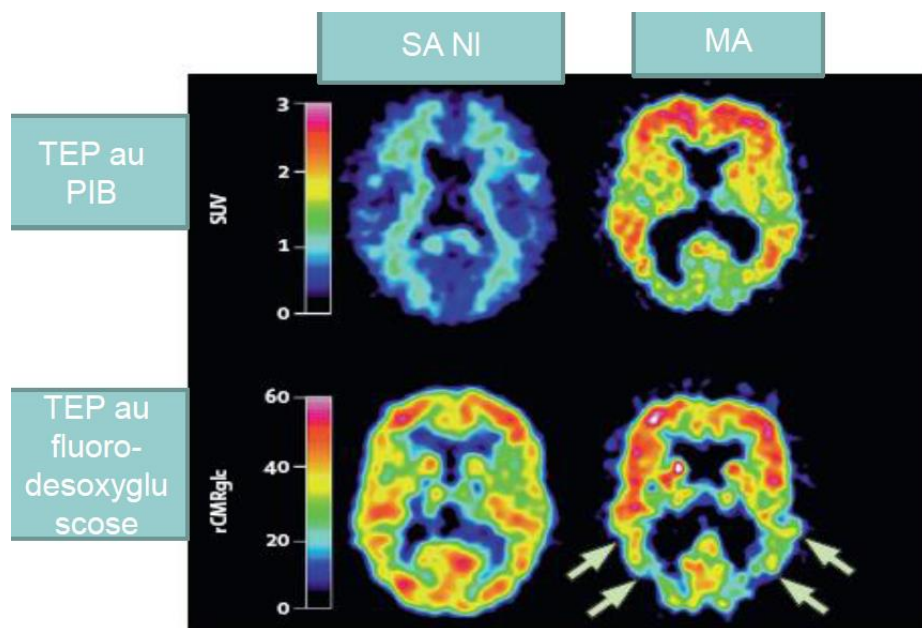
Nous étudierons tout d'abord les biomarqueurs par imagerie, puis les biomarqueurs dans le sang et le liquide céphalorachidien.

#### **1.1.5.4. Les biomarqueurs par imagerie topographique des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer**

Quels sont aujourd'hui les marqueurs d'imagerie avec l'Imagerie par Résonnance Magnétique fonctionnelle (IRMf ou fMRI en anglais) et la tomographie par émission de protons (TEP ou PET en anglais) les plus pertinents pour leurs valeurs diagnostique et pronostique ?

Depuis plusieurs années, l'utilisation d'outils de neuro-imagerie dans l'évaluation de la démence a été limitée, à l'exclusion des lésions neurochirurgicales qui pourraient expliquer le déclin cognitif(51). Cependant, la neuro-imagerie moderne joue un rôle supplémentaire dans l'investigation clinique de la maladie d'Alzheimer. IRM et TEP sont des marqueurs topographiques des dommages neuronaux et permettent d'identifier les modèles lésionnels spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Plus récemment, des marqueurs amyloïdes PET ont permis l'évaluation *in vivo* de la charge amyloïde, un élément clé dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer comme nous l'avons vu précédemment.





**Fig. 7. Les nouveaux marqueurs en imagerie par TEP (PIB versus Fluorodesoxyglucose) chez le volontaire sain versus le patient Alzheimer, d'après Ballard, 2011(57).**

Ci-après, nous définissons quelques techniques d'imagerie topographique des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer. Imagerie par résonance magnétique et tomographie par émission de positons sont les imageries les plus utilisées en clinique et en recherche. La standardisation des résultats reste à améliorer pour pouvoir utiliser plus largement ces marqueurs(58).

#### L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale permettant d'obtenir des vues en 2 ou 3 dimensions de l'intérieur du corps. L'IRM repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN). En imagerie médicale, l'IRM est principalement dédiée à l'imagerie du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), des muscles, du cœur et des tumeurs. L'examen IRM n'est pas invasif et n'irradie pas le sujet. Cela en fait donc un outil de prédilection pour la recherche biomédicale, et notamment en neurosciences cognitives. Nous pouvons distinguer l'IRM anatomique qui s'intéresse à la

structure des organes, de l'IRM fonctionnelle qui s'intéresse à leurs fonctions. Les images d'IRMf sont des cartographies des organes, par exemple du cerveau, chez un sujet que l'on soumet à une tâche sensitive ou motrice. La cohorte de Framingham (The Framingham Heart Study original cohort) a permis d'extraire des données sur 1679 patients déments. Ces données ont montré que le volume hippocampe est un marqueur prédictif de la maladie d'Alzheimer(59).

#### La tomographie par émission de positons (TEP)- FDG :

Comme l'IRMf, la TEP est un examen d'imagerie fonctionnelle. La tomographie par émission de positons (TEP), dénommée PET ou PET scan pour « Positron Emission Tomography » dans la terminologie anglo-saxonne, est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons. La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un organe. Ce traceur est marqué par un atome radioactif. Les traceurs les plus utilisés sont le fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG)(60)(61) et le Pittsburgh compound B (PIB)(62)(63), ils se lient aux peptides  $\beta$ -amyloïdes. Plusieurs produits sont à ce jour commercialisés :  $^{11}\text{C}$ -PIB-TEP® ;  $^{18}\text{F}$ -PIB® ;  $^{18}\text{F}$ -AMYViD-TEP® ;  $^{18}\text{F}$ -florbetapen-TEP®.

#### La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) - HmPAO et ECD :

La tomographie d'émission monophotonique (TEMP), dite aussi SPECT (de l'anglais : « Single photon emission computed tomography »), est une technique d'imagerie médicale nucléaire tomographique basée sur la scintigraphie et qui permet de réaliser des images et des reconstructions en trois dimensions des organes et de leur métabolisme. Les deux traceurs

principalement utilisés sont le HMPAO (hexaméthyl propylène amine oxyde) et l'ECD (ethylcystéinate dimère). Ils sont marqués au Technétium 99.

#### **1.1.5.5. Les biomarqueurs dosés dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang**

La recherche et le développement de médicaments dans le domaine de la maladie d'Alzheimer souffrent du manque de modèles prédictifs pertinents et de biomarqueurs prédictifs faciles à doser.

##### Les biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) :

Le liquide céphalo-rachidien – LCR – est un liquide clair qui baigne et protège le cerveau et la moelle épinière. Ce liquide peut être recueilli par une ponction lombaire. La ponction lombaire, ou rachicentèse, est réalisée entre des vertèbres lombaires avec une aiguille. Les récentes recherches suggèrent que des changements dans les taux du LCR des protéines Tau, Tau phosphorylée et bêta-amyloïde peuvent apparaître jusqu'à 25 ans avant les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer dans les formes familiales(64).

L'un des défis majeurs est que les dosages du taux de protéines dans le même échantillon varient souvent considérablement d'un laboratoire à l'autre. Le but est d'obtenir des seuils et mesures standardisés. La spécificité et la sensibilité de ces biomarqueurs sont donc à améliorer. Car même en combinaison, une spécificité supérieure à > 90% est insuffisante pour un diagnostic différentiel(52).

##### Les biomarqueurs dans le sang :

Le dosage dans les plaquettes de la protéine Tau(65) pourrait être une alternative à la ponction lombaire. Un panel de 18 potentiels biomarqueurs sanguins ont été identifiés en 2012 par Doecke *et al*(66). Le « Blood-Based Biomarker Interest Group », groupe de travail

international d'experts, recherche des biomarqueurs sanguins(67). Une autre alternative serait de doser les microARN(68), copies de courtes séquences du génome humain ayant un rôle de régulateur dans l'expression des gènes. Il n'y a toujours pas de bons candidats validés en 2013.

#### **1.1.6. Quels stades pour la maladie d'Alzheimer ?**

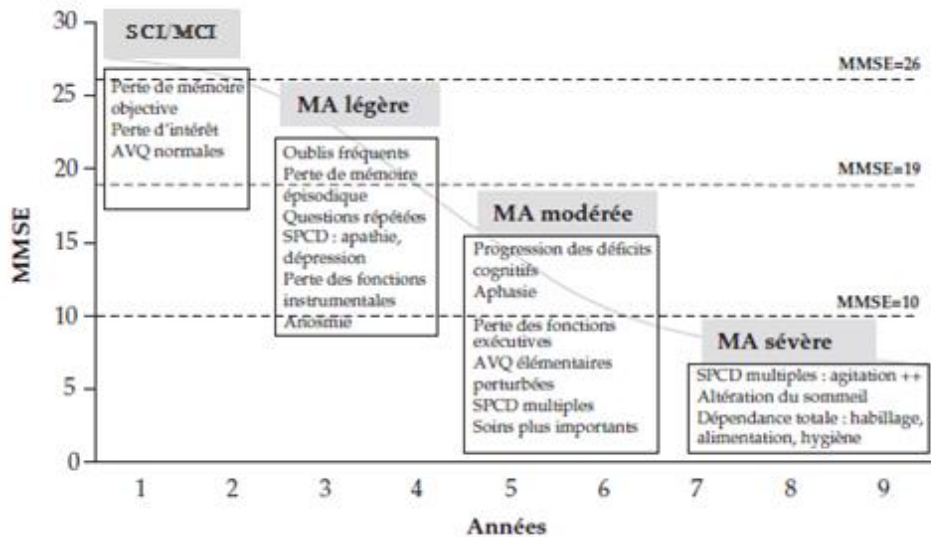
Les premiers symptômes consistent en une amnésie. L'amnésie se manifeste initialement par des distractions mineures qui s'accroissent avec la progression de la maladie, tandis que les souvenirs plus anciens sont relativement préservés. L'atteinte neurologique s'étend par la suite aux cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux, se traduisant par des troubles cognitifs plus sévères (confusions, troubles de l'humeur et des émotions, des fonctions exécutives et du langage) allant jusqu'à la perte des fonctions autonomes et la mort.

L'installation de la maladie d'Alzheimer se fait de façon lente et progressive, évolution qui a pu être séparée en deux à quatre phases, selon les classifications.

La maladie d'Alzheimer évolue du stade léger au stade modéré, jusqu'au stade sévère. Sont impactés les domaines de la mémoire, du comportement, du langage, de l'orientation, de l'autonomie, de la concentration).

- Début = troubles de la mémoire (épisode, récente) et manque du mot
- Etat intermédiaire = troubles cognitifs (amnésie aphasie apraxie agnosie) et troubles du comportement (anxiété, dépression, troubles de l'alimentation...)
- Avancé = atteinte de l'ensemble des fonctions cognitives, troubles de la motricité et comitialité

Cette évolution va de pair avec une augmentation de la dépendance des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.



**Fig. 8. Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer, d'après Feldman et Woodward, 2005(69).** *MMSE : Mini Mental State Examination ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la Vie Quotidienne ; SPCD : Symptômes Psychologiques et Comportement des Démences.*

Les nouvelles recommandations (NIA-AA) découpent la maladie d'Alzheimer en trois stades(70) décrits ci-après.

## 1. Stade pré-clinique : cognition normale

*[...] phase dans laquelle les changements du cerveau, y compris l'accumulation de protéines amyloïdes et d'autres modifications précoces des cellules nerveuses, sont déjà en cours. À ce stade, les symptômes cliniques ne sont pas encore significatifs. Chez certaines personnes, l'accumulation de plaques amyloïdes peut être détectée par tomographie par émission de positons (TEP) et par l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), mais on ignore quel est le risque de progression vers une démence d'Alzheimer pour ces personnes. Toutefois, l'utilisation de ces biomarqueurs à ce stade n'est recommandée que pour la recherche. Ces biomarqueurs sont encore en phase de développement et de standardisation et ne sont donc pas encore prêts pour être utilisés par les cliniciens en médecine générale.*

## 2. Stade du Mild Cognitive Impairment (MCI) ou déficit cognitif léger

*[...] les lignes directrices pour cette étape sont également en grande partie destinées à la recherche, bien qu'ils clarifient aussi les guidelines existantes pour le MCI pour une utilisation clinique. Le stade MCI est marqué par des problèmes de mémoire, suffisants pour être remarqués et mesurés, mais pas pour compromettre l'indépendance de la personne. Les personnes atteintes de MCI peuvent ou peuvent ne pas évoluer en démence d'Alzheimer. Les chercheurs se concentrent particulièrement sur la normalisation des biomarqueurs LCR A $\beta$ 42, PET A $\beta$ , LCR Tau, PET Fluorodeoxyglucose, IRM structurelle. Ces tests sont utilisés principalement par des chercheurs, mais peuvent être appliqués dans les milieux cliniques spécialisés pour aider à déterminer les causes possibles des symptômes de MCI.*

### 3. Stade de la démence, de la maladie d'Alzheimer

*- ces critères [de la démence d'Alzheimer] s'appliquent également à la phase finale de la maladie, et sont les plus pertinents pour les médecins et les patients. Les nouvelles guidelines ont également permis d'élargir le concept de démence d'Alzheimer au-delà de la perte de mémoire. Une baisse dans d'autres aspects de la cognition, comme le raisonnement à trouver ses mots, la vision / questions spatiales, et une altération ou un jugement peut être le premier symptôme à être remarqué. A ce stade, les résultats des tests de biomarqueurs peuvent être utilisés dans certains cas, pour confirmer ou infirmer le diagnostic différentiel de démence due à la maladie d'Alzheimer.*

D'après le National Institute of Aging, ce cadre est intentionnellement souple pour intégrer les nouvelles découvertes.

#### **1.1.7. Vers un diagnostic de plus en plus fiable de la maladie d'Alzheimer**

Les cliniciens se reportent aux critères de la CIM-10 (annexe 1), ou du DSM-5 (DSM-IV-TR en annexe 2), ou encore aux critères NINCDS-ADRDA (annexe 3) pour établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer.

- 1) La CIM est la Classification Internationale des Maladies. Elle est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La dixième édition, CIM-10, a été achevée en 1992. Selon la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, annexe 1) : « La maladie d'Alzheimer est une maladie cérébrale dégénérative primitive d'étiologie inconnue dont la neuropathologie et la neurochimie sont caractéristiques. Elle débute

habituellement de façon insidieuse et progresse lentement mais régulièrement en quelques années ».

- 2) Le DSM, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (titre original anglais : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), dans sa quatrième édition (DSM-IV), a été publiée en 1994. Un « texte révisé » a été commercialisé en 2000. La cinquième édition (DSM-5, DSM-IV-TR en annexe 2) a été publiée au mois de mai 2013 par l'Association américaine de psychiatrie (APA). Les changements apportés dans cette nouvelle version n'impactent que très peu la maladie d'Alzheimer qui reste une démence sans changement de classification.
- 3) Le NINCDS-ADRDA est le National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (annexe 3). Il a proposé des critères pour la maladie d'Alzheimer en 1984. Ces critères sont les plus utilisés actuellement pour établir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Qu'entend-on par « maladie d'Alzheimer » ? La maladie d'Alzheimer est évolutive. Nous parlerons de phases asymptomatique, pré-symptomatique et pauci-symptomatique. Ou encore de phase pré-symptomatique, de déficit cognitif léger et de démence. Ces termes sont définis au paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** La vitesse et l'évolution de la maladie sont variables d'un individu à l'autre rendant difficile tout pronostic précis. Ainsi l'espérance de vie varie de 3 à 8 ans selon l'âge du patient au moment du diagnostic. On ne meurt pas directement de la maladie d'Alzheimer. Cependant l'espérance de vie peut être diminuée à cause des complications possibles de la maladie (troubles de la marche et chutes, dénutrition par exemple).



### **1.1.7.1. Les critères originaux pour la maladie d'Alzheimer datent de 1984**

En 1984, selon l'Institut National des Troubles Neurologiques et de la Communication et des Accidents Vasculaires Cérébraux – Association de la maladie d'Alzheimer et des Affections Apparentées (NINCDS-ADRDA), la démence et le diagnostic de la maladie d'Alzheimer reposent alors uniquement sur les symptômes cliniques. Ils ont été revus récemment. Nous allons voir, dans cette partie de notre travail, les anciens critères puis, dans la partie suivante, les nouveaux critères actuellement utilisés.

Dans la dixième version de sa classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10), l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) (1994) définit la démence comme « une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie de tous les jours. Cette altération doit être apparue depuis au moins six mois et être associée à un trouble d'au moins une des fonctions suivantes : le langage, le calcul, le jugement, la pensée abstraite, les praxies, les gnosies, ou modification de la personnalité ».

L'Association américaine de psychiatrie (American Psychiatric Association, APA) (2000), quant à elle, définit la démence comme un « syndrome insidieux et progressif se caractérisant par des déficits multiples, à la tête desquels figurent nécessairement les troubles de la mémoire. Les troubles de la mémoire doivent s'accompagner d'au moins un autre type de déficit : le langage, les praxies, les gnosies ou les fonctions exécutives). Ces déficits cognitifs doivent constituer un déclin par comparaison aux capacités antérieures et ils doivent compromettre les activités professionnelles ou sociales de la personne. Enfin, ils ne doivent pas être liés à un delirium ou à une affection psychiatrique ».

### **1.1.7.2.Nouveaux critères (en clinique, en recherche)**

Selon le lexique de la maladie d'Alzheimer de l'« International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease » publié en novembre 2010(3), on peut distinguer la maladie d'Alzheimer clinique et la pathologie d'Alzheimer.

Les sémantiques et définitions de la maladie d'Alzheimer sont utilisées comme les stades proposés par le National Institute of Aging. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est posé selon les critères de l'Institut National des Troubles Neurologiques et de la Communication et des Accidents Vasculaires Cérébraux – Association de la maladie d'Alzheimer et des Affections Apparentées (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [NINCDS-ADRDA]).

Or, nous assistons depuis quelques années à une reconsidération du diagnostic de la maladie d'Alzheimer suite à de nouvelles recommandations américaines(28).

En effet, en 2011, l'institut national du vieillissement américain (National Institute on Ageing, NIA) et l'Association Alzheimer des Etats-Unis ont chargé un groupe d'experts internationaux de réviser les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Effectivement, les critères NINCSD-ADRDA datent de 1984 et sont donc restés inchangés depuis près de trente ans ! A l'époque, le diagnostic était fondé sur les seuls symptômes cliniques et la maladie d'Alzheimer n'avait qu'un seul stade, celui de la démence. Le diagnostic ne pouvait être confirmé qu'à l'autopsie par la présence de protéines amyloïdes formant des plaques et de protéines tau formant des fibrilles.

Depuis, on sait que la maladie d'Alzheimer peut être associée à des modifications cérébrales au moins dix ans avant les symptômes(64), la présence des marqueurs « caractéristiques » n'étant ni nécessaire ni suffisante pour le développement de la maladie. Les plaques

amyloïdes apparaissent tôt dans le décours de la maladie. La formation des fibrilles et la perte de neurones sont plus tardives et peuvent s'accélérer juste avant l'apparition des symptômes. Aujourd'hui encore, le diagnostic certain se fait par biopsie du cerveau lors de l'autopsie.

### **1.1.7.3. Diagnostiquer précocement : un futur envisageable d'un point de vue éthique ?**

Les avancées biomédicales permettent dorénavant le « repérage » de la maladie lors de sa phase pré-symptomatique. Le diagnostic précoce pourrait pallier le problème de compréhension lié au déficit cognitif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ce déficit cognitif est en effet moins prégnant aux phases précoces de la maladie. Cependant, d'autres questions apparaissent avec cette nouvelle problématique du diagnostic précoce. Peut-on en effet traiter des patients avec des thérapies qui ne seraient efficaces que pendant la phase pré-déméntielle voire 15 ans avant la symptomatologie ? Selon de nombreux neurologues, l'idéal serait de tester les thérapeutiques sur des personnes (65 ans environ) qui développeront dans les 10-20 ans à venir la maladie d'Alzheimer. Se pose alors un autre problème éthique de taille : diagnostiquer précocement et annoncer une maladie incurable et grave à des personnes « saines ».

Le séminaire d'avril 2013 et l'université d'été de septembre 2013 coordonnés par l'EREMA(71) se sont spécialement penchés sur la problématique d'un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. La médecine a vocation à intervenir. Nous connaissons la paucité et l'efficacité limitée des traitements médicamenteux actuellement disponibles. Comment proposer un diagnostic Alzheimer dans ce cadre-là ? Il ne faut cependant pas oublier que l'intervention médicale ne sous-entend pas seulement une intervention médicamenteuse. Il faut envisager en effet la pluralité des formes de prises en charge : médicales, médico-sociales, environnementales.

Émerge alors la notion de « diagnostic du bon moment » – ‘timely diagnosis’ en anglais – pour remplacer la notion de « diagnostic précoce » – ‘early diagnosis’ en anglais – et poser un diagnostic dans le meilleur rapport disponibilité du patient/efficacité thérapeutique.

#### **1.1.7.4. Conclusion : quelles recommandations pour établir un bon diagnostic ?**

Actuellement, le diagnostic de la maladie d’Alzheimer est encore un diagnostic de probabilité (critères de NINCDS-ADRDA). Il repose sur l’exclusion d’autres pathologies neurologiques, sur l’observation des troubles cliniques (anamnèse, tests neuropsychologique), sur la réalisation d’examens biologiques et sur l’imagerie. Le diagnostic certain de maladie d’Alzheimer repose sur la biopsie cérébrale. Nous avons vu qu’identifier les patients en phase « pré-Alzheimer » est un véritable défi(72) et que même le diagnostic en phase démentielle reste incertain(73).

Ainsi, l'utilisation combinée de tests neuropsychologiques, d’examens de neuro-imagerie avec des marqueurs du liquide céphalo-rachidien peut améliorer la spécificité du diagnostic de la maladie d’Alzheimer, même à des stades précoces de la maladie(54). Dans les années qui viennent, les progrès de la recherche fourniront des marqueurs d’imagerie standardisés et validés de la maladie d’Alzheimer.

L’amélioration du diagnostic d’une maladie d’Alzheimer passera par une sensibilité et une spécificité augmentées en combinant ces techniques et examens.

La relation entre la clinique, l’évolution des fonctions cognitives, la génétique, les biomarqueurs ont permis la standardisation d’une méthode via la création d’un répertoire(74). En effet des études ont mis en évidence des corrélations entre les domaines cognitivo-morphologiques et cognitivo-métaboliques (hippocampe) ainsi qu’entre les syndromes neuro-psychiatriques et le déclin cognitif(75).

Pour résumer, le diagnostic de maladie d'Alzheimer s'établit en plusieurs étapes :

1. Clinique
2. Topographique
  - IRM (atrophie)
  - TEP FDG (métabolisme)
3. Physiopathologique
  - LCR (A $\beta$ 42 + Tau + Tau phosphorylée)
  - PET-PIB (A $\beta$ 45)
4. Génétique

### **1.1.8. Traitements actuels et recherche sur les traitements du futur**

#### **1.1.8.1. Traitements actuels : de la prévention à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer**

En décembre 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) a actualisé sa recommandation « Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées » publiée en mars 2008 et retirée en mai 2011. La HAS a publié une version révisée<sup>(31)</sup> par un nouveau groupe de travail qui tient compte des évolutions autour de la prise en charge de la maladie, notamment les nouvelles conclusions de la Commission de la Transparence de la HAS sur les traitements médicamenteux ainsi qu'une définition du parcours de soins des patients. Cette recommandation s'intègre aux mesures du plan Alzheimer 2008-2013.

Le traitement médicamenteux devient une option dont l'instauration ou le renouvellement – au bout de un an – est laissé à l'appréciation du médecin spécialiste prescripteur. Selon les

données de Celtipharm, les prescriptions de médicaments anti-Alzheimer ont chuté de 26% en volume, passant de 3 732 millions d'unités en 2010 à 2 775 millions en 2013.

Les interventions non pharmacologiques sont définies par la Haute Autorité de Santé comme un élément important de la prise en charge thérapeutique. Collégialité et pluridisciplinarité sont recommandées à tous les stades du processus : diagnostic, choix thérapeutiques, évolution de la prise en charge.

#### **1.1.8.2. Les traitements pharmacologiques préventifs ciblent les facteurs de risque connus de la maladie d'Alzheimer**

Aucune méthode ne protège définitivement de la maladie d'Alzheimer, mais quelques facteurs de diminution du risque sont connus. Des traitements préventifs peuvent être intégrés à la prise en charge du patient Alzheimer.

Les traitements médicamenteux des facteurs de risques cardio-vasculaires suivants sembleraient protéger du risque de maladie d'Alzheimer :

- Les traitements contre l'hypertension(76)(77)(78), et notamment les diurétiques, et surtout ceux qui agissent sur le potassium, ont été associés à un moindre risque de maladie d'Alzheimer(79). Ils diminuent le risque de n'importe quelle forme de démence.

Les antihypertenseurs visant l'angiotensine semblent également diminuer le risque de maladie d'Alzheimer(80).

- Les traitements contre l'hypercholestérolémie par des statines(81).

### **1.1.8.3.Certains traitements pharmacologiques sont contre-indiqués**

Certains médicaments sont déconseillés chez le patient atteint d'une maladie d'Alzheimer : les médicaments ayant une action sur le cerveau ont un risque d'aggraver les troubles cognitifs des personnes atteintes d'une démence.

Les principales classes thérapeutiques qu'il convient d'éviter(82) sont les médicaments à effet anticholinergique et les psychotropes.

- Les psychotropes : peu d'études ont été réalisées chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer(83). Les recommandations sont faites à partir d'extrapolation de données issues des patients jeunes ou de l'expérience clinique. Les études réalisées chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer montrent que ces médicaments restent très utilisés(84) : ils sont prescrits chez plus de 2/3 des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

- Les antidépresseurs : la prévalence de la dépression est estimée entre 37 % et 50 % des patients(85). Ils n'ont pas prouvé d'efficacité sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer(86), mais ils peuvent avoir une efficacité sur la dépression associée, l'anxiété et les troubles du comportement(87).

- Les neuroleptiques sont fortement déconseillés chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer(83,88) sauf dans des situations particulières d'agitation majeure avec des risques de blessure pour le patient ou les soignants. Ce traitement nécessite une réévaluation constante et doit être arrêté dès que possible. Par ailleurs, les effets indésirables de ces traitements sont nombreux(89) chez ces patients : ils majorent le risque d'accidents vasculaires cérébraux et ils entraînent une mortalité accrue.

- Les hypnotiques et anxiolytiques peuvent aggraver les troubles cognitifs(90). Ils doivent donc être utilisés avec précaution.

#### **1.1.8.4.Des traitements non pharmacologiques existent**

Face aux limites des traitements pharmacologiques, différentes alternatives non médicamenteuses ont vu le jour cette dernière décennie. Nous n'en ferons pas ici la description, ce travail étant centré sur le médicament, cependant il est nécessaire de prendre en compte que la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer vise à être pluraliste et multidimensionnelle – stimulation des activités cognitive et physique, prise en charge sociale.

#### **1.1.8.5.Les traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer, correcteur des troubles cognitifs ?**

Les médicaments ayant une indication dans le traitement des troubles cognitifs ont permis une levée du tabou sur la maladie d'Alzheimer et ont modifié l'image des personnes qui en sont atteintes. Ces traitements, bien que considérés de faible Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par la Haute Autorité de Santé, sont dispensés à certains patients souffrant de maladie d'Alzheimer, notamment pour leur « effet placebo ».

Deux classes de molécules « anti-Alzheimer » sont actuellement sur le marché en France :

- i) la classe thérapeutique des anticholinestérasiques avec les inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase (IACHÉ) et ses trois molécules suivantes : donépézil ARICEPT®, galantamine REMINYL®, rivastigmine EXELON® ;
- ii) la classe thérapeutique des antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (anti-glutamate) avec la mémantine EBIXA®.



- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

Depuis l'introduction du premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase en 1997, la plupart des médecins considèrent les médicaments cholinergiques comme le traitement pharmacologique de premier choix dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Ces trois médicaments ont des propriétés pharmacologiques significativement différentes, mais ils agissent tous en inhibant la dégradation du neurotransmetteur Acétylcholine. Plusieurs inhibiteurs ont été testés et ont prouvé une certaine efficacité, dans les formes légères à modérément sévères : donépézil ARICEPT®, galantamine REMINYL®, rivastigmine EXELON®(91). En 2007 la Commission française de la transparence a réévalué quatre anticholinestérasiques et a conclu à une ASMR mineure. D'après la revue « Prescrire », leurs effets sont modestes, durent quelques mois, et seulement chez 10 % des patients(92). Ces médicaments pourraient dans le meilleur des cas modifier certaines manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer(93).

Les anticholinestérasiques ont des effets secondaires(94), essentiellement de type digestif - nausées et vomissement. Certains induiraient une surmortalité cardiovasculaire et des tremblements avec une aggravation des symptômes parkinsoniens(92) ce qui a été à l'origine de controverses portant sur leur justification économique.

- Antagonistes du NMDA :

Dans la maladie d'Alzheimer les récepteurs neuronaux au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont hyperstimulés par le glutamate, ce qui semblerait être délétère. Cette classe thérapeutique est réservée aux stades moyens ou avancés(95).

Les traitements des troubles cognitifs sont actuellement des médicaments souvent inappropriés.

#### **1.1.8.6.Perspectives pharmacologiques : quelles approches thérapeutiques, quel médicament pour le futur ?**

Les deux voies métaboliques majeures altérées dans la maladie d'Alzheimer sont :

- l'hyperphosphorylation de la protéine Tau,
- la production anormale du peptide  $\beta$ -amyloïde.

Comment bloquer cette cascade biologique et freiner voire stopper l'apparition des symptômes ? Si l'étiologie de la maladie d'Alzheimer reste encore aujourd'hui inconnue, sa physiopathologie permet d'envisager plusieurs pistes et cibles thérapeutiques. De grands espoirs ont récemment été déçus lors du passage de molécules à l'homme – après des résultats prometteurs *in vitro* et *in vivo* sur l'animal.

Afin d'étudier la maladie d'Alzheimer, ont été mis au point des modèles de cellules transfectées, *in vivo*, et des modèles animaux, avec par exemple les souris transgéniques « Alzheimerisées ». Il est en effet indispensable de confronter la complexité de la neuropathologie humaine à ses modèles animaux(7). Ces souris transgéniques expriment différents gènes portant des mutations responsables de maladie d'Alzheimer familiale. Elles permettent d'appréhender expérimentalement certains des stades de la pathologie.

Les différentes approches thérapeutiques actuellement étudiées pour la maladie d'Alzheimer sont(7)(96) :

- Inhibiteurs d'acétylcholinestérases : L'acétylcholine est un des principaux neurotransmetteurs impliqués dans la mémoire. L'acétylcholinestérase est un composant qui intervient dans la dégradation de l'acétylcholine. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérases (tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine), de la famille des cholinergiques, ralentissent l'activité des acétylcholinestérases pour maintenir un taux élevé d'acétylcholine.

- Approche anti-glutamatergique : Un dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique est suspecté d'être dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Cibler le système glutamatergique, spécialement les récepteurs NMDA, offre une autre approche de traitement.

- Inhibiteurs des  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases : Le peptide A $\beta$  résulte de l'action combinée de deux activités protéolytiques distinctes, la  $\beta$ -sécrétase et la  $\gamma$ -sécrétase qui libèrent respectivement les extrémités N- et C- terminales du peptide. Ces deux enzymes sont des cibles théoriques primordiales si l'on veut bloquer la surproduction de ce peptide.

- Activateurs de l' $\alpha$ -sécrétase : La protéine bêta amyloïde provient d'un mauvais clivage de la protéine APP (Amyloïde Protein Precursor), une protéine transmembranaire précurseur de l'amyloïde. L'APP peut subir deux clivages dont l'un est réalisé par l' $\alpha$ -sécrétase. L'activation de l' $\alpha$ -sécrétase permettrait donc de limiter la formation du peptide A $\beta$ (97)(98).

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

- Substituts hormonaux : Les œstrogènes sont des hormones qui pourraient être impliquées dans les processus de neuroprotection. Cependant, à l'heure actuelle, les études réalisées ne permettent pas de conclure à un effet significatif des œstrogènes sur la formation du peptide A $\beta$ .

- Anti-oxydants : Des travaux suggèrent que des processus de stress oxydant interviennent avant le début des symptômes de la maladie. Ainsi, diverses stratégies

antioxydantes ont été développées. Toutefois, les études ont donné lieu à des résultats parfois contradictoires et ne font pas actuellement l'objet d'essais cliniques.

- Anti-agrégants, chélateurs de métaux : Dans la maladie d'Alzheimer, les processus d'agrégation sont amplifiés par les ions métalliques lourds (cuivre et zinc)(99). Par exemple, le Clioquinol(100), qui est un chélateur de ces ions, pourrait retarder cette agrégation.

- Immunothérapie : L'immunothérapie est sans doute l'innovation thérapeutique qui porte le plus d'espoir dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de désagréger les dépôts amyloïdes par des anticorps injectés (immunisation passive) ou développés après injection de peptide amyloïde (immunisation active). La plupart de ces approches sont en phase d'essai clinique, certaines sont déjà en phase III, d'autres ont été abandonnées comme la molécule prometteuse « bapineuzumab ».

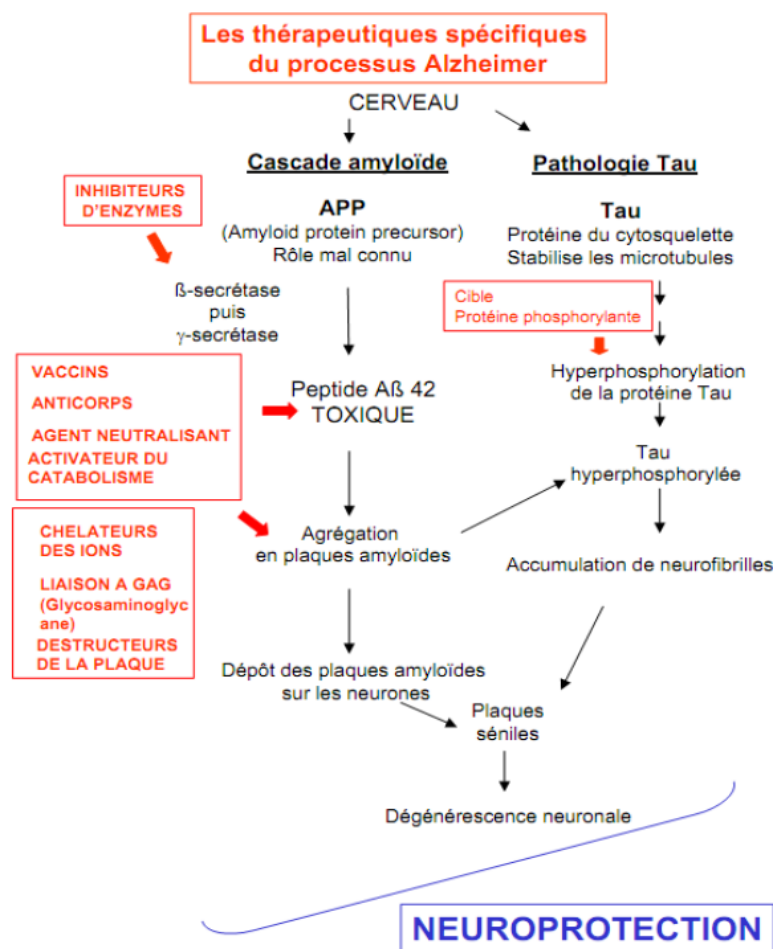
- Inhibiteurs de kinases : Blocage de l'hyperphosphorylation des protéines Tau La phosphorylation anormale des protéines Tau, sous l'influence de certaines kinases, favoriserait leur agrégation en filaments. L'utilisation d'inhibiteurs de kinases est donc une voie prometteuse pour ralentir la progression de la dégénérescence neurofibrillaire. Des essais thérapeutiques en cours testent cette approche.

- Activateurs de phosphatases : De même, d'autres régulateurs de la phosphorylation (phosphatases, prolyl-isomérases) sont des pistes à explorer.

- Inhibiteurs des protéines  $\beta$ -amyloïdes et de leurs récepteurs RAGE : Le récepteur RAGE (pour Receptor for Advanced Glycation End-products) est un récepteur cérébral pour les peptides  $\beta$ -amyloïdes. Il pourrait de ce fait jouer un rôle important dans la maladie d'Alzheimer. Inhiber la fixation des peptides  $\beta$ -amyloïdes sur ce récepteur RAGE limiterait l'accumulation de peptides  $\beta$ -amyloïdes(101)(102)(103).

- Activateurs de l'alpha-sécrétase : Des travaux menés en 2013(104) ont permis d'identifier une chaîne de réactions qui bloque le clivage bénéfique de l'APP par l'alpha-sécrétase TACE (acronyme pour TNF $\alpha$  Converting Enzyme). Les chercheurs expliquent que la dérégulation de TACE contribue à la neuro-dégénérescence en provoquant l'accumulation des protéines pathologiques A $\beta$ 40/42 et en exacerbant la sensibilité des neurones à l'inflammation.

Un effort particulier est mis sur la neuroprotection. Nous l'avons dit plus haut, si l'étiologie de la maladie d'Alzheimer reste inconnue, les manifestations neuronales sont de mieux en mieux connues. Il faut donc étudier les mécanismes de la dégénérescence pour développer des thérapeutiques neuroprotectrices (figure ci-dessous) capables de retarder la mort neuronale.



**Fig. 9 : Les thérapies spécifiques de la maladie d'Alzheimer, selon le Leem(105)**

#### **1.1.8.7.Point sur les derniers résultats de la recherche clinique mondiale**

Le 9 février 2011, Matthew Townsend faisait le point sur les deux dernières années en recherche sur la maladie d'Alzheimer(106). En 2010, plusieurs grands essais cliniques de phase III ont été suspendus pour absence d'efficacité thérapeutique. Les groupes d'experts conclurent à chaque fois que les preuves scientifiques étaient insuffisantes pour recommander des choix de traitement pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer. Les lacunes sont encore importantes dans la compréhension scientifique sur le processus de la maladie et son impact sur la validation de cibles. L'espoir de trouver un traitement curatif rapide sans une compréhension complète de la maladie semble avoir été trop optimiste. Toutefois, note M Townsend, des essais cliniques avec preuve scientifique, une compréhension claire des attentes des autorités, et une attention particulière aux besoins des patients peuvent encore mener à la découverte de thérapies dans un avenir proche.

Le site [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org) répertorie les essais cliniques conduits dans le monde. Nous avons fait une recherche pour trouver les essais cliniques interventionnels, en cours de recrutement, portant sur un médicament. Au 13 septembre 2013, ils sont au nombre de 163.

A titre d'exemple, en juillet 2013, il y a trois essais cliniques en cours promu par le laboratoire pharmaceutique ROCHE (source : Jean-Luc Moreau, External R&D Collaborations directorat ROCHE) :

- Gantenerumab : phase II/III, SCarletRoAD ;
- MAO-B inhibitor : phase II, MAgnOliaRoAD 2012 ;
- BACE-1 inhibitor : phase I.

A l'occasion de la Journée mondiale Alzheimer, les entreprises du médicament (Leem) publient un état des lieux de la recherche, qui s'effectue selon quatre axes thérapeutiques :

agir sur les symptômes ; cibler le processus pathologique lui-même ; favoriser la neuroprotection ; lutter contre les facteurs de risque vasculaire. En juin 2011, quarante-sept laboratoires (dont un grand nombre de petites sociétés de biotechnologie) testaient soixante-douze molécules, dont seulement dix en phase III (études à grande échelle chez l'homme). Dans ce *pipeline*, 90% des molécules ont pour cible la cascade amyloïde. Selon le « Dossier Alzheimer : contexte économique et état de la recherche » publié par le Leem(105), la recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer soulève plusieurs difficultés : le manque d'effet des molécules, le recrutement des patients à un stade trop avancé de la maladie, un manque de recul entre l'effet de diminution des plaques amyloïdes et l'amélioration des symptômes, le recueil du consentement des personnes malades pour participer aux essais cliniques, le choix des critères de résultat des essais cliniques (symptômes, modification de la pathologie...).

Nous comprenons que ces populations vulnérables, à protéger, sont nécessaires pour faire avancer la recherche et démontrer l'efficacité et l'innocuité des traitements espérés pour traiter la maladie d'Alzheimer.

## **1.2.Cadre législatif : la recherche biomédicale en France, information et consentement des participants à une recherche**

### **1.2.1. Introduction aux notions d'information et de consentement**

La législation encadrant la recherche biomédicale, entrée en vigueur depuis 2006, prévoit, pour tout projet de recherche entrant dans ce cadre, la constitution d'un document écrit d'information et de consentement, destiné au participant à la recherche. Le document écrit d'information et de consentement doit être préalablement évalué et validé par un Comité de Protection des Personnes (CPP) compétent en la matière.

Dans ce chapitre nous nous intéresserons d'une part à l'information - écrite et orale - et au recueil du consentement. Nous nous limiterons intentionnellement à l'application des lois en France.

#### **1.2.1.1.Textes de lois relatifs à la recherche biomédicale en France**

Nous nous appuierons sur :

- Les textes internationaux :
  - Code de Nuremberg 1947
  - Déclaration Helsinki 1964
  - Déclaration de Manille 1981
- Les textes de droit français :
  - Directive européenne 2001, transposée en loi de Santé Publique 2004
  - Loi Santé Publique 2004, révisée en 2010
- Les Bonnes Pratiques Cliniques / International Conference on Harmonization



La loi Jardé et/ou le Règlement Européen en cours apporteront des modifications qui ne devraient pas impacter le sujet de ce travail, c'est-à-dire les modalités d'inclusion des personnes atteintes de démences dans des recherches biomédicales. La loi Jardé, promulguée le 5 mars 2012, devraient voir ses décrets d'application publiés fin 2013 ou en 2014. Le Règlement Européen viendrait en sus.

A côtés de ces textes de loi, il existe des recommandations et guides de rédaction. Ces textes ont été publiés dans un souci d'aide à la rédaction du document d'information et de consentement.

Nous pouvons citer ici l'article « Aide à la rédaction du document écrit destiné à l'information du participant à la Recherche BioMédicale et à l'attestation de son consentement éclairé »<sup>(107)</sup>, guide issu du groupe de travail « éthique » au sein du réseau Inserm – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – des Centres d'Investigation Clinique, constitué en 2007. Ce groupe s'est fixé comme l'un de ses objectifs d'aider les investigateurs français en recherche clinique à améliorer la présentation du document qu'ils appellent « DEIC » - Document Ecrit d'Information et de Consentement - en partant d'un constat de manque d'expertise des rédacteurs.

#### **1.2.1.2.L'ANSM : autorité compétente française en charge de l'évaluation des recherches biomédicales**

L'autorité compétente française est l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Elle délivre une autorisation nécessaire à l'implémentation de toute recherche biomédicale, scope de notre travail. L'ANSM n'a pas pour rôle de réviser et approuver le document écrit d'information et de consentement.

### **1.2.1.3. Les CPP : comité d'éthique responsables du respect et de la protection des personnes participant à une recherche biomédicale en France**

Le rôle de valider le document d'information et de consentement incombe en effet aux comités d'éthiques, appelés en France Comités de Protection des Personnes (CPP). Les CPP sont des « Ethical review boards » reconnus à l'international, ils se prononcent, comme leur nom l'indiquent, sur tout ce qui touche à la protection des participants et tout spécialement à ce document d'information et de consentement.

### **1.2.2. Information : obligations légales pour l'élaboration d'une notice d'information écrite**

#### **1.2.2.1. Cas général : information destinée à une personne participant à un essai**

Avant d'inclure une personne dans une recherche, quelle qu'elle soit, une information adéquate doit être donnée. Orale et/ou écrite suivant les cas, c'est un devoir du médecin investigateur qui recrute cette personne. Dans le cas des recherches biomédicales, ainsi que nous l'étudions ici, l'information doit se faire par oral et par écrit.

Il en revient de la responsabilité de l'investigateur « recruteur » de délivrer la bonne information au patient, comme nous l'étudierons plus loin.

Cependant, il existe un encadrement législatif et réglementaire qui permet d'objectiver l'information via un formulaire – ou notice – d'information. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Sa rédaction est à la charge des investigateurs ou du promoteur de l'essai clinique. Ce sont certes les experts naturels de leur propre projet, mais ils sont parfois insuffisamment formés à ce type de rédaction.

Dans la majorité des cas, préalablement à la réalisation d'une étude sur une personne, et conformément à l'article L. 1122-1 du Code de Santé Publique, l'investigateur, ou son représentant, lui fait connaître notamment :

1. *L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche,*
2. *Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme,*
3. *Les éventuelles alternatives médicales,*
4. *Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche,*
5. *L'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 et l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12.*
6. *Il l'informe également de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé,*
7. *Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1121,*
8. *Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.*

Une question récurrente dans le domaine de la recherche clinique se pose : la notice d'information est-elle un document codifié, incompressible ?

Le CPP demande à ce qu'elle fasse moins de 5 pages. La notice doit être en effet lisible tout en étant complète. Certaines informations sont obligatoires : décrire les examens, les visites, les effets indésirables par exemple. Il existe donc une difficulté réelle dans la double contrainte de concision-exhaustivité.

De plus, les promoteurs préfèrent se protéger et viser l'exhaustivité – au risque que ce soit illisible pour un patient Alzheimer, voire pour une personne saine... – que viser la simplicité – car le risque serait alors de devoir rajouter des informations sur la demande du CPP, ce qui représenterait une perte de temps dans le processus de soumission réglementaire.

Comme nous le voyons, malgré les problèmes éthiques que nous pouvons déjà soupçonner et que nous développerons dans la partie suivante, ces lois et guidelines sont de véritables aides pour la rédaction de la notice d'information destinée aux participants d'un essai clinique.

Ces principes généraux sont adaptés pour les cas particuliers. L'inclusion de personnes vulnérables est envisagée par la loi de Santé Publique (2004). Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer font partie de cette population appelée vulnérable et que nous étudions ci-après.

#### **1.2.2.2.Cas particulier : information destinée à un patient présentant des troubles cognitifs associés à une maladie d'Alzheimer**

Dans le cas d'une recherche sur une population ayant une capacité de compréhension diminuée, l'objectif ainsi que la méthodologie, la durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte(108). Nous voyons bien en effet qu'il est irréalisable et inutile

de communiquer toutes les informations listées ci-dessus à un patient atteint de la maladie d'Alzheimer.

La loi prévoit l'inclusion de personnes vulnérables dans une recherche biomédicale. Une justification doit être donnée et validée par les autorités de santé. Par personnes vulnérables nous entendons les personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L. 1122-1-2 du Code de la Santé Publique (ex : mineurs, majeurs protégés, etc.). Une procédure doit être mise en œuvre afin d'informer et de recueillir le consentement de ces personnes ou de leurs représentants légaux.

Le but d'une notice d'information destinée à un patient présentant une maladie d'Alzheimer et donc ayant des troubles cognitifs pouvant altérer sa capacité de compréhension, est de réduire le texte, d'augmenter sa lisibilité, de l'adapter aux capacités de compréhension des patients qui seront inclus après l'avoir lue et « comprise ». C'est l'objet de l'article L1122-2 du Code de la Santé Publique :

*« [...] les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 **adaptée à leur capacité de compréhension**, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.*

*Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur **adhésion personnelle** en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.*

Si le patient est :

- dépendant et accompagné d'un aidant ou d'une personne de confiance, une notice d'information plus détaillée et en plus de celle destinée au patient peut être mise en place ;
- sous curatelle, une notice destinée au curateur est prévue, mais le patient signe son consentement ;
- sous tutelle, une notice destinée au tuteur est prévue, le tuteur signe le consentement.

Ces trois situations représentent les cas où, en plus d'une information adaptée aux capacités de compréhension du patient Alzheimer, une information complémentaire soit donnée à une tierce personne. Nous verrons dans la partie 2.3. les problèmes éthiques que cela soulève.

Etrangement, bien que les patients Alzheimer soient l'objet d'une protection et d'une attention toute particulière, le Comité Consultatif National d'Ethique n'a émis que peu de recommandations sur le sujet. Seul un avis(109) datant de 1998 est disponible à ce jour.

Le document rédigé par le groupe de travail « Ethique » du réseau national des Centres d'Investigation Clinique(107) dont nous parlions précédemment fournit des conseils pour la rédaction d'un formulaire d'information lisible et adapté, sans être spécifique de pathologies ou de populations particulières.

En pratique donc, dans le cadre d'un essai thérapeutique portant sur un médicament testé sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, deux notices d'information sont le plus souvent réalisées :

- une pour le patient Alzheimer, adaptée à son niveau de compréhension,
- une autre pour le représentant légal ou l'aidant.

Plus le patient est protégé, ou plus ses capacités de compréhension sont faibles, plus la notice d'information ainsi que l'information orale doivent être simplifiée.

Nous verrons – dans le paragraphe 2 – que les notices restent extrêmement denses et complexes, malgré cette volonté de rendre ce document d’information accessible et adapté.

### **1.2.3. Consentement : obligations légales pour l’élaboration d’un formulaire de consentement écrit**

La loi nationale et internationale est très protectrice vis-à-vis des personnes vulnérables(110), au regard de la recherche biomédicale. L’encadrement strict, très réglementé par souci de protection et d’éviter les dérives, est régi par le Code de la Santé Publique en France.

Le recueil du consentement est un pré requis indispensable pour inclure un patient dans une recherche et réaliser ainsi les actes prévus par cette recherche. La rédaction du consentement de participation doit tenir compte de plusieurs aspects :

1. Le sujet accepte librement de participer ;
2. L’information lui a été donné par oral et par écrit.

#### **1.2.3.1.Cas général : recueil du consentement d’une personne participant à un essai**

Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans avoir recueilli au préalable son consentement libre et éclairé, après que lui a été délivrée l’information prévue à l’article L. 1122-1 du Code de la Santé Publique.

*Code de la santé publique (Version consolidée au 4 septembre 2010)*

*Partie législative*

*Première partie : Protection générale de la santé*

*Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé*

*Titre II : Recherches biomédicales*

*Chapitre Ier : Principes généraux*

*Article L1121-2 → Conditions pour réaliser une recherche biomédicale*

*Article L1121-4 → CPP / ANSM*

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

#### **1.2.3.2. Cas particulier : recueil du consentement d'un patient présentant des troubles cognitifs associés à une maladie d'Alzheimer**

D'après l'article L1121-8 du Code de la Santé Publique, les deux conditions pour réaliser une recherche biomédicale dans le cas de problème de recueil de consentement sont décrites dans le cadre ci-après.

*Les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ne peuvent être sollicitées pour des recherches biomédicales **que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la population et dans les conditions suivantes :***

- soit l'importance du **bénéfice** escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*
- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, les **risques** prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal.*

Nous voyons ici l'importance de l'évaluation des bénéfices, des risques et du rapport bénéfice/risque pour proposer à une personne vulnérable de participer à une recherche biomédicale.



La capacité à consentir dépend à la fois des capacités cognitives du participant mais aussi de la complexité et du niveau de risque de l'étude(108).

La notion de risque est donc primordiale.

Chaque personne a sa propre perception du risque, du seuil du risque qu'elle permet.

La notion de balance bénéfice-risque existait avant la Loi de Santé Publique de 2004. Un distinguo était fait sur les recherches avec bénéfice individuel direct (BID) et celles sans (SBID). La frontière entre ces deux types de recherches étant assez floue et souvent arbitraire, la loi Santé Publique 2004 l'a donc supprimée. En effet, une étude avec bénéfice individuel direct serait potentiellement thérapeutique. Des abus ont été observés. Que la recherche ait des bénéfices pour d'autres sujets dans la même situation n'est pas une justification suffisante pour garantir le respect et la protection des personnes qui se prêtent à cette recherche.

Deux conditions supplémentaires d'acceptabilité sont donc ajoutées à celle du bénéfice pour une population similaire, selon l'article L1121-8 :

- 1) Que le risque pour le sujet soit minimal. Un risque minimal est la probabilité d'un dommage physique ou psychique à laquelle on fait généralement face dans le quotidien ou dans des examens médicaux de routine.
- 2) Que les résultats attendus ne puissent pas être obtenus à partir de sujets aptes à consentir.

Les cliniciens observent un écart entre ce qui est prévu par la loi (le cas de tutelle ou curatelle) et ce qui est fait en pratique. Une enquête QCM(111) auprès des médecins investigateurs montre une mauvaise connaissance des lois concernant la protection des personnes vulnérables. En pratique, les personnes sous tutelle ou curatelle ne sont pas incluses dans des essais cliniques, bien que ce soit possible, ces cas étant écartés dans les critères d'inclusion/non inclusion.

L'article du Code de la Santé publique L1122-2 envisage les trois cas suivants de populations protégées :

- Si le patient n'est sous aucune protection juridique mais que le recueil de consentement n'est pas possible : aidant ou personne de confiance, ou à défaut famille, ou à défaut personne ayant des liens étroits et stables doit être présent. L'avis du juge des tutelles peut être donné si le Comité de Protection des Personnes en fait la demande.
- Si le patient est sous curatelle : le curateur doit être présent. L'avis du juge peut être donné si le Comité de Protection des Personnes en fait la demande.
- Si le patient est sous tutelle : le responsable légal donne son consentement pour la personne sous sa tutelle. L'avis du juge et du conseil des familles peut être donné si le Comité de Protection des Personnes en fait la demande.

L'implication d'une personne de confiance prend tout son sens dans les maladies chroniques comme la maladie d'Alzheimer, pour lesquelles sa désignation pourrait être anticipée par rapport à l'installation des troubles cognitifs. Pour un patient atteint de maladie d'Alzheimer, s'il n'est ni sous tutelle ni sous curatelle, c'est la personne de confiance qui lui permet d'exprimer ses volontés au-delà de son handicap, en prenant en compte au mieux sa personnalité et ses désirs passés et actuels.

Nous reviendrons sur cette personne de confiance dans la partie 1.3.4.4 de ce travail. Nous verrons que, depuis son instauration en 2002 dans la loi française, elle est en réalité peu sollicitée dans la pratique.

Le comité des produits de santé à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use' Agence, CHMP) de l'agence européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA) a établi des notes, recommandations et guidelines, envisageant l'inclusion de :

- Patients en service de gériatrie(112) : EMEA – ICH Topic E7 – Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (1994), “Note for guidance on studies in Support of Special Populations: Geriatrics” ;
- Patients atteints de la maladie Alzheimer : EMEA – CHMP – Recommendation on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Alzheimer’s disease (2005) ;
- Patients atteints de la maladie Alzheimer ou autres démences(113) : EMEA – CHMP – Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer’s disease and other dementias (2008)

Il est également à noter que la guideline n°6 du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)(114), rédigée avec la collaboration de l’Organisation des Nations Unies (ONU) – international Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects de 1993 – concerne les recherches impliquant des personnes avec des troubles mentaux et comportementaux. Toujours au niveau européen, l’association Alzheimer Europe(115) a proposé des principes pour le recrutement de malades Alzheimer dans des recherches.

Avant d'entreprendre une recherche impliquant des personnes qui, en raison de troubles mentaux ou comportementaux ne sont pas capables de donner un consentement éclairé de manière adéquate, l'investigateur doit veiller à ce que(116,117) :

- Ces personnes ne seront pas sujets de recherche qui pourraient tout aussi bien être effectuée sur des personnes en pleine possession de leurs facultés mentales ;
- L'objectif de la recherche est d'obtenir des connaissances pertinentes pour les besoins de santé particuliers des personnes atteintes de troubles mentaux ou du comportement ;

- Le consentement de chaque sujet a été obtenu dans la mesure des capacités de ce sujet, et le refus d'un sujet pressenti pour participer à une recherche clinique est toujours respecté ;
- Dans le cas de sujets inaptes, le consentement éclairé est obtenu auprès du tuteur légal ou de toute autre personne dûment autorisée ;
- Le degré de risque associé à des interventions qui ne sont pas destinées au profit de l'individu en cause est faible et en rapport avec l'importance des connaissances à acquérir ; et
- Les interventions qui visent à offrir des avantages thérapeutiques sont susceptibles d'être au moins aussi avantageuses pour le sujet que les alternatives existantes.

#### **1.2.4. Conclusion sur le cadre législatif et réglementaire actuel en France**

Dans ce chapitre, nous avons pu voir qu'en France, les cadres législatif et réglementaire posent des règles et obligations pour la préparation de l'information donnée au patient et pour les modalités de recueil de son consentement. Cependant, les aides, les guides, les directives pour l'adaptation aux personnes vulnérables – dont font partie les patients atteints de la maladie d'Alzheimer – sont très limitées.

Nous avons mis l'accent sur la balance bénéfice/risque et sur la notion de contrainte du point de vue du patient. L'application de la loi, et son interprétation parfois, est donc de la responsabilité du promoteur de l'essai clinique, des investigateurs et du Comité de Protection des Personnes qui vérifie que la protection et les droits de la personne participant à l'essai sont garantis.

### **1.3.Ethique : problématiques éthiques, application à l'inclusion de patients Alzheimer dans une recherche biomédicale**

#### **1.3.1. Introduction à l'éthique médicale applicable au champ de la recherche**

Le Pr Jean Bernard, premier président du Comité Consultatif National d'Ethique, avait considéré que certaines transgressions dans le domaine de la médecine étaient « moralement nécessaires et nécessairement immorales ». Le Pr Jérôme Lejeune, médecin et professeur de génétique ayant découvert l'anomalie trisomique à l'origine de la trisomie 21, lui avait répondu en affirmant que ces transgressions étaient « moralement inutiles et inutilement immorales ».

Peut-on opposer le plan de la morale et celui de la science ?

L'avancée de la science justifie-t-elle de mettre au second plan l'intérêt et le respect du patient atteint de la maladie d'Alzheimer ?

Peut-on accepter un « mal nécessaire » pour un progrès scientifique – qui plus est reste hypothétique ?

Le chercheur n'a pas – et n'aurait pas - à choisir entre le respect de l'éthique et l'avancée de la science. Ces deux plans éthique et scientifique ne sont pas en contradiction.

Nous allons reprendre les grands principes de l'éthique avant d'étudier plus en avant le cas de la recherche biomédicale en général, puis de la recherche biomédicale appliquée à la maladie d'Alzheimer.

L'un d'origine latine, la « morale » et l'autre d'origine grecque, l'« étique », les deux mots ont sensiblement le même sens dans les dictionnaires. Ils sont définis comme des mœurs et des règles, comme la science du bien et du mal. Dans le vocabulaire philosophique, la morale

représente les règles de comportements, tandis que l'éthique signifie la recherche de valeurs universelles.

Aujourd'hui, d'après Monsieur Chardot, Professeur de cancérologie, « la morale est considérée comme liée à des données d'ordre naturel ou bien révélées dans le cadre d'une culture religieuse. La réflexion morale reste très vivante pour certains, pour d'autres, elle s'accommoderait mal de la modernité scientifique et technologique actuelle ainsi que des libertés individuelles prônées pour que chacun dispose plus complètement de lui-même. La morale sous-tend plus faiblement aujourd'hui les dispositions législatives civiques et pénales votées dans les démocraties occidentales. »

Quant au mot « éthique », toujours d'après le Professeur Chardot, il occupe une place grandissante dans notre société actuelle. « Il désigne la recherche des conduites qui semblent opportunes à partir du consensus d'un moment dans une société donnée. En termes juridiques, l'éthique telle qu'on l'envisage maintenant inspire ce qu'on appelle le droit positif. »

Nous soulèverons dans ce travail les questions éthiques concernant notre problématique, afin de mener une réflexion argumentée en vue du bien agir.

### **1.3.2. Les principes fondamentaux de l'éthique médicale**

L'éthique, « vocation médicale de l'homme », d'après Levinas.

Les textes de bioéthique proclament sans équivoque que l'intérêt de la personne prime sur celui de la société ou de la science. Toute recherche impliquant des sujets humains devrait être conduite conformément à quatre principes fondamentaux d'éthique, qui sont : le respect de la personne, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice<sup>(118)</sup>. Ces principes, ayant idéalement la même force morale, doivent guider l'élaboration des projets d'études scientifiques.

Ce travail étudie les principes éthiques propres à la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, en s'attachant au cas particulier des personnes vulnérables que sont les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

1. Le respect de la personne fait intervenir principalement deux considérations éthiques, à savoir :

- a. « Le respect de l'autonomie, qui exige que quiconque capable de discernement quant à ses choix personnels soit traité dans le respect de cette faculté d'autodétermination » ;
- b. « La protection des personnes dont l'autonomie est restreinte ou limitée, qui impose que les personnes dépendantes ou vulnérables soient protégées contre les atteintes ou les abus »(118).

2. Par bienfaisance, on entend « l'obligation éthique d'apporter le plus grand bien possible et de réduire le plus possible tout ce qui peut porter préjudice »(118). Les risques inhérents à la recherche doivent être raisonnables au regard des bénéfices escomptés, la conception de la recherche doit être judicieuse et utile, les investigateurs doivent être compétents. De plus, ce principe de bienfaisance interdit d'infliger délibérément des dommages à autrui; principe à distinguer du principe de non-malfaisance.

3. La non-malfaisance peut en effet être distingué de la bienfaisance, d'après Beauchamp et Childress(119), dans le sens où « Faire du bien » n'est pas équivalent à « ne pas faire de mal ». Ne pas faire de mal est généralement plus contraignant moralement. Ce principe de non malfaisance signifie donc de ne pas infliger un préjudice intentionnellement, « Primum non nocere » du serment d'Hippocrate.

4. Par justice, on entend « l'obligation éthique de traiter chacun conformément à ce qui est moralement équitable et approprié, de donner à chacun ce qui lui est dû »(118). Dans l'éthique de la recherche, la répartition des contraintes et bénéfices doit être équitable. D'après

le CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences, des disparités dans la répartition des contraintes et des bénéfices ne sont justifiables que si elles reposent sur des distinctions entre les personnes moralement pertinentes, comme la vulnérabilité de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Par «vulnérabilité», nous entendons la difficulté à protéger ses intérêts propres, par une inaptitude à donner un consentement éclairé par exemple. Aussi, pour obéir au principe de justice, des dispositions doivent être prévues pour protéger les droits et le bien-être des personnes vulnérables.

Comme nous l'avons précédemment cité (partie 1.2.3.2), et malgré l'attention toute particulière que plusieurs travaux accordent aux patients Alzheimer, le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) n'a émis aucune recommandation sur le sujet, hormis un avis(109) datant de 1998. Cet avis, portant sur « Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche », soulève des questions éthiques relatives à la maladie d'Alzheimer.

En France, les « plans Alzheimer et maladies apparentées » traduisent un engagement politique envers les malades et leurs proches. Le « Plan Alzheimer et maladies apparentées » 2008-2012 a rédigé une « charte Alzheimer Ethique et Société 2010 »(120).

L'Espace National de Réflexion Ethique sur la Maladie d'Alzheimer (EREMA)(121) de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) a émis des recommandations pour une approche éthique de l'accueil et de l'accompagnement des personnes âgées en institution, et comprends un volet sur la recherche clinique. L'Espace Ethique a saisi le Comité Consultatif National d'Ethique. Il le sollicite pour des questions qui concernent l'inclusion des personnes présentant la maladie d'Alzheimer. Ces questions sont classées en trois catégories.

Nous en retranscrivons ici les principales :



a - Protection de la personne

*Comment faire en sorte que l'information communiquée sur les essais soit compréhensible par les personnes ? Ne faudrait-il pas définir des normes dans ce domaine ?*

*Comment évaluer plus rigoureusement la capacité des personnes malades à consentir à la recherche ?*

*Comment promouvoir la réitération de la recherche du consentement ou de l'assentiment ?*

*Que faire lorsque, entre le recueil du consentement et une étape de la recherche, la personne perd la capacité de consentir ?*

b - Recherche menée sur des personnes exposées au risque de développer la maladie

- quel type de recherches ?
- quels critères d'inclusion ?
- quelle information portant sur leur risque génétique ?
- quel accompagnement, notamment psychologique, proposer ?

Concernant les essais cliniques médicamenteux, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) s'est engagée à « assurer que les besoins des personnes âgées soient pris en compte dans le développement et l'évaluation des nouveaux médicaments »(122).

**1.3.3. Recherche sur les patients atteints de la maladie d'Alzheimer**

Comme nous l'avons vu dans la partie 1.1, les maladies neurodégénératives et la maladie d'Alzheimer à laquelle nous nous intéressons ici touchent aux capacités cognitives.

L'objectif de ce travail est d'analyser les enjeux éthiques posés par la recherche biomédicale sur les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. D'un côté, la nécessité de faire des progrès dans la connaissance de cette maladie et dans ses traitements est concrète, d'un autre côté, les populations concernées sont fragiles et doivent être protégées.

La recherche biomédicale englobe les études interventionnelles hors produit de santé et les essais interventionnels médicamenteux. Ces recherches visent à accroître nos connaissances en biologie, en prévention, sur la prise en charge thérapeutique ou non, et sur la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les études nécessitent donc la participation de ces personnes.

Cette population, vulnérable, est protégée par un cadre juridique que nous avons décrit plus haut (partie 1.2.3.2). Par «vulnérabilité», nous entendons la difficulté pour une personne de protéger ses intérêts propres, par une inaptitude à donner un consentement éclairé par exemple. L'implication d'une personne vulnérable dans des essais cliniques thérapeutiques doit être recherchée. Comme le souligne Diane Gove(123), responsable de l'information au sein de l'Association Alzheimer Europe, « la recherche ne peut plus seulement être menée « sur » les personnes ayant une démence ; elle devrait être menée « avec » elles. »

Considérer les personnes ayant la maladie d'Alzheimer comme ayant les mêmes droits que les autres citoyens implique de ne pas les exclure des recherches sous prétexte qu'elles sont atteintes de démences, tout en les protégeant en regard de leur vulnérabilité.

### **1.3.4. Consentement et aptitude à consentir : quel cadre pour les personnes sans capacité à consentir ?**

#### **1.3.4.1. Définition de la capacité à consentir**

Nous parlerons dans cette partie de « capacité » ou d'« aptitude » ou encore de « compétence » à consentir à participer à une recherche biomédicale.

Ces notions sont critiquées pour leurs limites<sup>(124)</sup>. Ces critiques s'inscrivent dans une problématique qui déborde de la capacité à consentir et qui est celle de la frontière entre la normalité et ce qui ne l'est plus. Où est la barrière entre le physiologique et le pathologique ?

Le consentement, même chez une personne ayant toutes ses capacités mentales, peut être donné sous coercition, explicite ou non. Comment assurer le caractère libre du consentement d'une personne ?

Chez les personnes âgées et spécialement chez les personnes ayant des capacités cognitives détériorées, la perte de la totalité ou même d'une partie de ces fonctions remet en cause la validité de leur consentement « éclairé ». De plus, la capacité à comprendre et décider est difficilement évaluable par des tests objectifs. Cette capacité est variable d'un patient à l'autre. Une autre difficulté réside dans le fait que les capacités cognitives des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, et des personnes âgées en général, sont en déclin et que l'incapacité tend souvent à être irréversible. Cependant, ces fonctions sont parfois fluctuantes et nous observons des périodes de lucidité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Nous pouvons distinguer la capacité de droit – qui est une notion juridique – de la capacité de fait – que nous pouvons définir comme cognitive – ou « compétence ». L'acte de consentir suppose une double compétence :

- Il faut pouvoir comprendre (clarté de l'entendement ou intellect).
- Il faut pouvoir se déterminer librement (autonomie de la volonté).

D'après la Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE), le principe régissant la capacité à consentir est le suivant : « toute personne doit être présumée capable a priori de recevoir des informations et de donner un consentement « libre et éclairé » à un acte médical qu'on lui propose, à moins qu'il ait été établi que cette capacité lui fait défaut. Il incombe au médecin (plus généralement, aux personnels de santé) de l'informer de façon suffisamment claire et adaptée pour qu'elle soit en mesure d'exercer sa liberté de jugement et de décision »(109).

Etablir l'incapacité relative d'une personne, c'est établir son :

- i) inaptitude à comprendre une information, ou
- ii) inaptitude à prendre une décision rationnelle touchant son propre bien, ou
- iii) les deux.

Tester la compétence suppose des critères permettant de tester la capacité de compréhension, et des critères permettant de tester la rationalité du vouloir.

La catégorie des « incapables » est une catégorie juridique regroupant les mineurs et les majeurs protégés. Les majeurs protégés sont les personnes sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice. Une personne peut être provisoirement ou définitivement inapte à consentir sans être juridiquement incapable. C'est le cas d'un patient Alzheimer non diagnostiqué qui n'a pas été mis sous tutelle par exemple. A contrario, une personne peut appartenir à la catégorie juridique des « incapables » et pourtant être apte à donner un consentement de qualité satisfaisante sur le plan éthique. C'est le cas d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer qui est capable à certains moments de la journée et incapables à d'autres moments.

La difficulté vient de la non-coïncidence entre capacité légale et capacité réelle.

#### **1.3.4.2.Capacité à consentir, qu'en est-il du patient atteint de la maladie d'Alzheimer ?**

Il existe une abondante littérature sur les questions d'éthique de la recherche avec des patients âgés souffrant de maladie d'Alzheimer. Mais cette littérature est surtout concentrée sur les modalités du consentement substitué(29,110,116,124,125).

La personne atteinte de la maladie d'Alzheimer est un patient souvent considéré comme incapable de donner un consentement. Or le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne signifie pas incapacité à consentir.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, les patients atteints n'ont en effet pas forcément une incapacité à décider. Le médecin devra estimer au cas par cas la capacité de son patient à consentir, en fonction de la progression de la maladie, la date du diagnostic, le rapport bénéfice/risque de la recherche. Il ne faut pas présumer trop rapidement de l'incapacité du patient Alzheimer à consentir : ce n'est pas parce que la personne ne peut pas prendre une décision sur un sujet concernant un investissement immobilier qu'elle ne pourra pas donner un consentement éthiquement valide pour participer à une recherche.

Nous pouvons ici mentionner le travail mené à l'occasion d'un atelier(111) animé par Madame Duguet à Toulouse, relatif à la capacité à consentir à la recherche, où une participante venant du Québec a souligné que :

- « cette capacité est relative, en fonction de la décision à prendre, et non absolue ;
- des critères existent en Amérique du nord (États-Unis, Canada) en vue d'évaluer cette capacité relative ;
- le fait d'assigner un score aux capacités décisionnelles restantes ne représente pas la panacée, loin s'en faut, mais il est possible de recourir à des outils afin de déterminer le moment où il est légitime de déposséder la personne de ses choix. »

Le Mini-Mental Test Examination, MMSE (annexe 4), permet le dépistage des déficits cognitifs. Il est composé de 30 items. Le score total maximal est de 30 points. Selon la Haute Autorité de Santé(31), il existe 3 stades pathologiques :

<b>Stade léger</b>	MMSE > 20
<b>Stade modéré</b>	10 < MMSE < 20
<b>Stade sévère</b>	MMSE < 10

Un score inférieur à 24 est considéré comme anormal, quels que soient l'âge et le niveau socio-culturel du patient.

L'échelle UBACC (annexe 5), « University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent », créée en 2007, vise à évaluer par un score la capacité de consentir des patients qui pourraient être inclus dans une recherche biomédicale(126). Une version française a été validée en avril 2013 par une étude du Dr Emmanuelle Duron(127). Cette échelle n'est pas encore dans les us et coutumes de nos investigateurs français. Elle vise à évaluer la compréhension générale du patient qui va participer à une étude. Elle s'intéresse aux objectifs, risques et bénéfices pour le patient. Sa rapidité – 10 minutes de passation – et sa simplicité – 10 items notés 0, 1 ou 2 – devrait lui permettre une large utilisation future dans le cadre des recherches cliniques.

#### **1.3.4.3. Consentement substitué, différé et préalable : trois types de consentements pour pallier l'incapacité à consentir**

Nos voisins étrangers font une distinction entre consentement et assentiment(125) :

- Le consentement concerne les personnes aptes à l'exprimer et sans mesure de protection. Il demande de faire un discernement puis un choix.
- L'assentiment quant à lui s'applique à des personnes non aptes à consentir, mais aptes à refuser. Cette notion d'assentiment est très développée aux Etats-Unis, plus informelle en France.

Nous développerons ici les différents types de consentements, solutions pour pallier l'impossibilité pour les patients âgés et en fin de vie de consentir à la recherche(128). Nous soulignons, en préambule, que ces trois types de consentement ne sont que peu utilisés dans la pratique. Les raisons principales semblent être que les investigateurs français ne les connaissent pas ou les connaissent mal, qu'ils manquent de temps et qu'ils ne voient pas quelle est leur utilité.

Le « mandat de recherche » ou « consentement substitué » consiste à désigner une « personne de confiance » (Article L1111-6 de la loi du 4 mars 2002) qui prend les décisions concernant son implication dans la recherche à la place du patient. La personne qui est habilitée à donner un consentement substitutif pour la participation à la recherche doit prouver qu'il n'existe pas de conflit d'intérêts qui pourrait induire une décision contrevenant aux souhaits de la personne incapable. La personne de confiance est définies dans la partie suivante 1.3.4.4.

Le « consentement différé » est une modalité surtout valable pour les malades en situation d'urgence pouvant faire l'objet d'une intervention expérimentale. Le consentement est accordé *a posteriori* par le patient et, en cas de refus, l'expérimentation doit être interrompue.

Le « consentement préalable » se révèle particulièrement adapté pour toutes les maladies qui évoluent avec un pronostic dégénératif engendrant un déclin des capacités cognitives. Il met en avant l'importance du respect des choix de vie qu'une personne réalise avant de devenir incompétente. Imaginons un patient qui, avant d'avoir le moindre trouble cognitif, autorise

son inclusion dans un protocole de recherche à risques non minimes. Il exige que sa volonté soit respectée même s'il se rétracte, lors de la maladie. En cas de maladie d'Alzheimer, ne devra-t-on pas essayer d'obtenir son consentement ? Que faire en cas d'opposition ? Ses souhaits exprimés avant la maladie sont-ils fiables pendant la maladie – nous savons en effet que la maladie d'Alzheimer implique des changements sur le comportement ? Quelle valeur donner à un accord pour toute recherche, quels que soient ses objectifs, ses contraintes, ses bénéfices et ses risques ?

#### **1.3.4.4. La loi du 4 mars 2002 met en place le concept de « personne de confiance »**

Le Comité Consultatif National d'Ethique proposait en 1998 que soit mise à l'étude la possibilité pour toute personne de désigner pour elle-même un « représentant » (ou « mandataire », ou « répondant »), chargé d'être l'interlocuteur des médecins aux moments où elle est hors d'état d'exprimer elle-même ses choix. Le représentant serait, pour les médecins, la première personne à informer, et à consulter sur les choix à faire.

La loi du 4 mars 2002, dans le cadre de la recherche biomédicale sur des personnes incapables de consentir, considère que c'est « l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L1111-6 » qui sera sollicitée, à défaut de l'avis des membres de la famille.

La personne de confiance, désignée par écrit, permet au patient non communicant de transmettre sa parole au médecin, pour l'aider dans sa prise de décision(129). Plus de dix ans après la mise en place de cette loi, la désignation de la personne de confiance reste rare, même en gériatrie, y compris pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer. En effet, en pratique les patients n'ont, la plupart du temps, pas fait de déclaration préalable, et n'ont pas de personne de confiance désignée dès l'entrée car ils ne sont pas en état d'en désigner une(128).



### **1.3.5. Rôle de l'investigateur et difficulté du langage médical**

L'investigateur est un médecin. Il est entouré d'une équipe de professionnels constituée d'infirmiers et de techniciens d'étude clinique. Il encadre le recrutement des sujets participant à la recherche. Il sera en contact avec lui tout au long de sa participation à cette recherche. Dans le cadre d'un essai clinique, le médecin investigateur est le garant du respect des exigences réglementaires, des bonnes pratiques cliniques et des principes éthiques en vigueur.

L'investigateur doit s'assurer que les sujets inclus le sont de façon éthique. Il détermine, par son jugement clinique, si un sujet potentiel peut être inclus dans un essai, en plus de se baser sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Il sensibilise et éduque les participants potentiels aux essais cliniques. Il a donc un rôle clé dans le recrutement.

Dans le cas général, le rôle d'un investigateur est d'informer ses patients sur l'essai en cours en les aidant à comprendre les détails de cet essai. Il dispensera une information personnalisée et adaptée aux facultés de compréhension du sujet. Il devra s'assurer de la bonne compréhension du message délivré. Ce partage de l'information établit les bases d'une relation positive entre le participant et l'équipe investigatrice.

Nous sortons ici du cas général, par la population concernée par le type d'essai, objet de notre travail. Certes, les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer sont des sujets idéaux car de caractère pratiquement insubstituable, cependant ce sont des personnes vulnérables qui doivent être protégées. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont plus fragiles de par leur état de santé, leur dépendance accrue au corps médical et leurs capacités cognitives diminuées. D'après la Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE), « il incombe au médecin (plus généralement, aux personnels de santé) d'informer [la personne pré-sentie pour participer à une recherche] de façon suffisamment claire et adaptée pour qu'elle soit en mesure d'exercer sa liberté de jugement et de décision »(109). Là est l'art et la responsabilité du

médecin qui s'occupe du recrutement et de l'inclusion de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer avec potentiellement des difficultés de compréhension. Le médecin investigateur portera donc une attention toute particulière à ne pas réifier les patients manipulables ou dépendants.

Les difficultés de compréhension pour les patients sont essentiellement dues au langage médical. Doivent être vulgarisés et adaptés :

- Les notices d'information et formulaires de consentement
- L'information et les explications orales

Comment s'adapter aux personnes âgées dans les langages écrit et oral ? Comment préserver la confiance du patient et de sa famille pour le médecin sans tomber dans l'excès ni du modèle « paternaliste » ni du modèle « délibératif » ?

Ainsi, l'investigateur a une responsabilité morale dans l'inclusion d'un patient. Son rôle sera d'adapter et vulgariser avec équilibre l'information à donner au patient et à ses proches. L'implication et le consentement du patient Alzheimer doivent être activement recherchés. Le processus interne de décision du patient se réalise dans le cadre d'une relation de confiance. C'est un art délicat que de présenter la recherche avec les bons mots, au bon moment, à la bonne personne. L'instauration d'une relation adaptée sera garante d'une participation optimale du patient.

Nous rappelons – voir la partie 1.2.3.2 de ce travail – que le recours à ces personnes vulnérables dans une recherche biomédicale n'est acceptable que s'il revêt un caractère exceptionnel, qu'il n'existe pas d'autres catégories de population pour lesquelles il est possible d'atteindre les mêmes objectifs que ceux annoncés et que les risques et contraintes sont minimales.

### **1.3.6. Conclusion et discussion sur les questions éthiques soulevées**

De nombreuses questions ont été soulevées dans cette partie traitant de l'éthique médicale appliquée à la recherche sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cela nous a incité à réfléchir sur des problématiques touchant la capacité de comprendre, et donc de consentir, d'un patient souffrant de troubles de compréhension et de mémoire liés à sa maladie d'Alzheimer.

Il est préconisé d'utiliser les tests qui existent pour aider à quantifier cette aptitude à consentir. Mais quel gage donner à un score ? Le médecin investigateur a un rôle clé dans l'inclusion, l'information et le suivi du patient ? Mais quel langage médical utiliser pour informer le patient et ses proches ? Quelles responsabilités donner à la personne de confiance prévue par la loi de 2002 ? Les Comités de Protection des Personnes aident à poser les bonnes questions et à adapter les informations. Une plus grande attention doit être portée à la compréhension du patient et de son entourage, à sa participation active à la recherche, à son bien-être et son confort.

L'évolution des stratégies de recherches thérapeutiques, avec notamment l'inclusion de plus en plus précoce de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, parfois à des stades asymptomatiques, nous posera encore d'autres défis éthiques.

## **2. Partie pratique**

### **2.1. Maladie d'Alzheimer et recherche clinique, présentation du cadre de notre étude**

Depuis plus de 100 ans qu'a été découverte la maladie d'Alzheimer, les connaissances ont évolué. La maladie d'Alzheimer, quoique mieux diagnostiquée et prévisible grâce aux progrès de l'imagerie médicale et aux recherches sur les biomarqueurs, est encore mystérieuse quant à son étiologie. Aujourd'hui, en 2014, il n'existe malheureusement toujours pas de traitements curatifs. Ces dernières années, nombreux ont été les laboratoires pharmaceutiques à vouloir trouver un médicament qui puisse permettre de guérir – ou au moins freiner – la maladie d'Alzheimer et ses conséquences. Ainsi, dans les années 2000, de nombreux essais ont été réalisés. Les résultats des dernières études thérapeutiques ont été très décevants, les résultats issus d'essais pré-cliniques sur les animaux semblaient pourtant prometteurs. Nombreuses sont les recherches qui ont été arrêtées prématurément faute d'efficacité ou à cause de problèmes de tolérance.

Nous nous sommes intéressés aux essais thérapeutiques réalisés au Centre d'Investigation Clinique de Purpan à Toulouse depuis 1994 et jusqu'à 2011. Nous avons étudié les caractéristiques de patients atteints de la maladie d'Alzheimer inclus dans des essais cliniques. Notre recherche rétrospective porte sur les protocoles en cours ou terminés. Les données ont été extraites des archives de l'hôpital de Purpan. Les protocoles en question sont à cheval sur deux législations mais ce changement de législation n'a eu que peu d'impact sur les consentements et sur la méthodologie des essais cliniques. Les améliorations au cours du temps sont dues à l'évolution des pratiques et à l'évolution des connaissances scientifiques.

Le tableau ci-dessous résume les informations que nous avons cherchés à récupérer pour chaque protocole Alzheimer conduit au CIC de Purpan.

**Tab 2. Liste des informations recueillies sur les protocoles.**

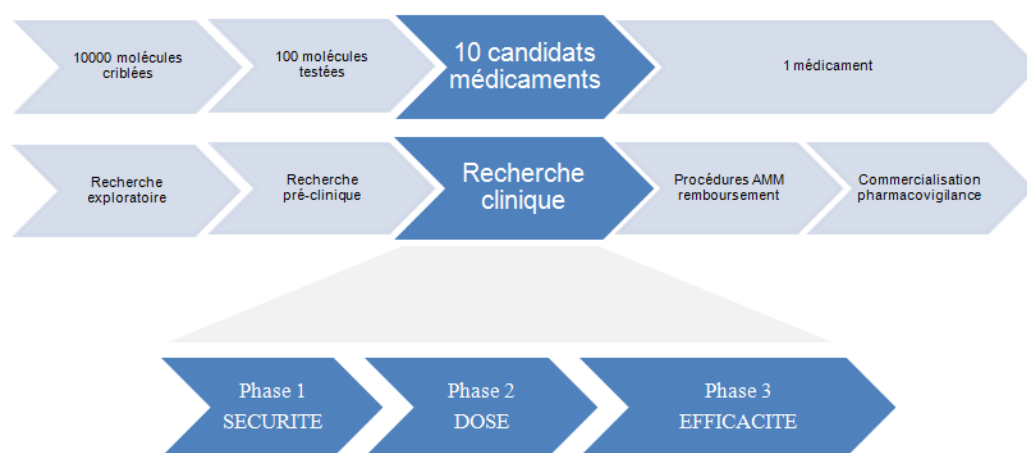
Numéro de l'essai
Nom de l'essai
Titre complet
Produit à l'étude
Promoteur
Nombre de sites (national / international)
Nombre de patients sur le site du CIC de Purpan :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Screenés</li><li>• Inclus</li><li>• Sortis d'étude</li></ul>
Dates :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Début et fin de l'essai</li><li>• Statut (en cours / terminé)</li><li>• Durée de participation pour les patients</li></ul>
Notice d'information / Formulaire de consentement :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nombre de pages</li><li>• Police</li><li>• Lisibilité et degré de difficulté</li></ul>

**2.1.1. Point sur la recherche. Nécessité de développer de nouvelles thérapeutiques**

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont des sujets indispensables pour étudier des thérapeutiques expérimentales autant pour les essais cliniques de phases II à III - champ

de réflexion de ce travail - que pour les autres études ne portant pas sur des produits de santé, mais tout aussi sujets de questionnement éthique et de responsabilité.

Pour obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM), et après des études pré-cliniques, le candidat médicament est soumis à des études cliniques organisées en 3 phases au cours desquels sa sécurité d'emploi, son efficacité et son rapport efficacité/tolérance sont successivement étudiés.



**Fig. 10. Mémoire sur les phases de développement de médicaments, d'après le Leem(105).**

La recherche clinique pré-AMM comprend les trois phases suivantes :

- Les essais de phase I sont effectués chez un petit nombre de volontaires sains – ou de patients, plus rarement. Ils ont pour objectifs de i) s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et ii) analyser le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
- Au cours des essais de phase II est déterminée la dose optimale du médicament en termes d'efficacité. Ils sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de patients.

- La phase III concerne un plus large groupe de patients. Elle consiste le plus souvent à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo. L'objectif est de démontrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.

La recherche fondamentale et la recherche clinique travaillent à mieux comprendre les maladies neurodégénératives, mais elles peinent à trouver des pistes d'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de ces pathologies.

Découvrir des médicaments qui atténueraient les symptômes de la maladie d'Alzheimer, la préviendraient, la modifieraient, et bien sûr la guériraient est une des grandes priorités de la recherche mondiale actuelle. Aujourd'hui, la nécessité est grande d'améliorer la prise en charge pharmacologique, car, ainsi que nous l'avons vu précédemment, il n'existe toujours pas à ce jour de médicament curatif anti-Alzheimer.

Aujourd'hui nous faisons de la « médecine fondée sur les faits » - plus couramment nommée « Evidence-Based Medicine (EBM) », parfois « médecine fondée sur des preuves » ou « médecine factuelle ». Elle se définit comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, [...] une pratique d'intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques ».

Ces preuves proviennent d'études cliniques systématiques, telles que des essais randomisés contrôlés et en double aveugle.

### **2.1.1.1.Nécessité de l'inclusion de patients Alzheimer dans des essais cliniques thérapeutiques et point de vue du patient**

Mettre en place des essais cliniques randomisés, contrôlés, en double aveugle sur une population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer est indispensable pour prouver l'efficacité de médicaments conçus pour traiter cette même population. Il est largement reconnu que la participation de sujets humains dans les essais cliniques est essentielle à l'avancement de notre compréhension des maladies humaines et pour aider au développement de meilleures thérapeutiques. La maladie d'Alzheimer n'échappe pas à cette règle.

La recherche médicale serait paralysée sans sujets volontaires. Les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer font face à des défis uniques lors du recrutement de sujets.

Knebl et Patki(129) liste les défis propres au recrutement dans des essais thérapeutiques. D'un côté, il existe des défis qui caractérisent tout essai :

- Risques potentiels
- Bénéfices incertains
- Restrictions des protocoles, dont des critères stricts d'inclusion et d'exclusion
- Effets indésirables des traitements à l'étude
- Longue durée de l'essai

D'un autre côté, il y a les défis spécifiques d'essai avec des patients atteints de la maladie d'Alzheimer :

- Comorbidités importantes dues à l'âge élevé des patients concernés
- Nécessité de la participation d'un aidant
- Problèmes liés au transport sur le centre de personnes âgées et dépendantes
- Durée de l'essai longue pour évaluer l'évolution de la cognition



Cependant, les patients peuvent avoir un intérêt à participer à un essai clinique. Nous constatons que ceux-ci acceptent volontiers de participer à des études. En pratique, les familles sont d'ailleurs demandeuses, les traitements actuels étant seulement symptomatiques et non curatifs(130). Bien que les bénéfices directs ne semblent pas probants, participer à un essai thérapeutique de phase II ou III représente donc une réelle opportunité de prise en charge, médicamenteuse et non médicamenteuse, pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer.

Le point 9 de la Charte Alzheimer 2010(120) le rappelle : « Faire bénéficier la personne malade de la recherche et de ses progrès. Toute personne atteinte d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée doit pouvoir bénéficier des progrès des recherches biomédicales et de santé publique, ainsi qu'en matière de sciences humaines et sociales. [...] Toute personne malade doit se voir proposer les protocoles thérapeutiques conformes à l'état actuel des connaissances et des bonnes pratiques ».

Les recherches actuelles visent à diagnostiquer le plus tôt possible une maladie d'Alzheimer, pour pouvoir traiter dès la phase pré-déméntielle (longue)(131). Se pose donc également le problème de l'inclusion de patients Alzheimer à des stades précoces voire asymptomatiques(72). Nous étudierons les problèmes éthiques que cela engendre dans la partie 1.3.4.2 de ce travail. La notion de neuroprotection est introduite dans les paragraphes qui suivent.

Le diagnostic certain de la maladie d'Alzheimer reste difficile à établir. Jusqu'aux années 2010, avant les découvertes sur les biomarqueurs dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et par imagerie, beaucoup de sujets ont été inclus à tort dans des essais cliniques portant sur la maladie d'Alzheimer. Le Dr Jérémie Pariente, neurologue au CHU de Purpan à Toulouse évalue à environ 70% d'inclus à tort dans les essais cliniques conduits avant 2010. Ce qui signifie que 70% des sujets inclus n'étaient pas atteints de la maladie d'Alzheimer –

diagnostic de certitude *a posteriori* par biopsie cérébrale. Les résultats de ces essais de concept sont donc biaisés et délicatement interprétables.

## **2.2.Quels critères d'éligibilité pour des potentiels participants à des essais cliniques ?**

Nous avons repéré quatre principaux critères d'éligibilité requis pour l'inclusion d'un patient dans une recherche biomédicale portant sur l'évaluation d'un traitement dans la maladie d'Alzheimer. Ces critères d'éligibilité, et plus spécifiquement ces critères d'inclusion, sont notés ci-après du n°1 au n°4 par degré d'importance et d'apparition dans les protocoles cliniques.

### **2.2.1. Critère d'inclusion n°1 : patient ayant une maladie d'Alzheimer diagnostiquée, souvent de stade « léger à modéré »**

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est posé selon les critères de l'Institut National des Troubles Neurologiques et de la Communication et des Accidents Vasculaires Cérébraux – Association de la maladie d'Alzheimer et des Affections Apparentées (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [NINCDS-ADRDA]), comme nous l'avons vu au paragraphe **Erreur ! source du renvoi introuvable.**

Les critères de recrutement sont acceptés par les chercheurs travaillant sur la maladie d'Alzheimer à travers le monde. Les critères NINCDS-ADRDA sont généralement utilisés en tandem avec l'Index de Hachinski ischémique modifié(132), dans le but de réduire la probabilité d'inclure des patients cérébro-vasculaires graves.

Le patient dément, atteint de la maladie d'Alzheimer, est inclus, selon les essais, en fonction du stade de sa maladie. Certains protocoles prévoient d'inclure des formes « sévères ».

Cependant dans la majorité des protocoles, les patients à inclure doivent avoir une maladie d'Alzheimer « légère à modérée ». Cette sévérité est essentiellement définie par le score obtenu au Mini Mental State Examination (MMSE).

### **2.2.2. Critère d'inclusion n°2 : patient ayant signé un consentement éclairé**

Le consentement éclairé écrit, daté et signé, doit être obtenu du sujet ou le cas échéant de la personne qui le représente conformément à la législation locale en vigueur.

Les critères d'inclusion du protocole clinique prévoient également, dans la majorité des cas, que l'aidant du sujet consente à participer à l'étude.

### **2.2.3. Critère d'inclusion n°3 : patient ayant des scores suffisants aux échelles d'évaluation des fonctions cognitives**

Bien que la maladie d'Alzheimer soit un critère essentiel pour pouvoir inclure des patients dans une recherche visant à tester un médicament destiné à combattre cette maladie, les fonctions cognitives du patient ne doivent idéalement pas être trop altérées. Ce qui est difficile pour les formes légères à modérées l'est encore plus pour les formes sévères. Des échelles sont utilisées pour sélectionner suivant leurs scores des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Avant d'inclure une personne dans un essai clinique, sont principalement utilisées, en France, le Mini Mental Status Examination, l'ADAS-Cog, la CIBIC-plus, et la CDR-SB. Nous avons listé les dix échelles les plus réalisées pour évaluer les capacités cognitives des patients pré-sélectionnés.

**Tab 3. Echelles utilisées dans la pratique pour les recherches cliniques, d'après le Grémoire(33).**

Echelle		Utilisation recherche
Acronyme	Nom complet	
MMS	Mini-Mental-Status de Folstein	+++
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale	++
CIBIC-plus	Clinician's Interview Based Impression of Change plus caregiver input	++
CDR et CDR-SB	Clinical Dementia Rating (Sum of Boxes)	++
DRS	Mattis Dementia Rating Scale	++
SIB	Severe Impairment Battery	+
NTB	Neuropsychological Test Battery	+
3MS	Modified Mini-Mental-Status	+
GDS	Global Deterioration Scale	+
KBNA	Kaplan Baycrest Neurocognitive Assessment	+

Il convient de garder à l'esprit qu'en raison de la nature de la maladie d'Alzheimer – c'est-à-dire de la neurodégénérescence progressive – les scores obtenus aux tests évaluant la cognition peuvent subir des variations intra- et inter-individuelles.

De plus, ces tests étudient des domaines particuliers qui ne reflètent pas la totalité des capacités des patients. Par exemple, le Mini Mental Status Examination est très basé sur le langage. Un consensus international place cependant ce test comme l'un des plus faciles à utiliser et discriminants pour évaluer l'ensemble des capacités cognitives de personnes atteintes de démences.

#### **2.2.4. Critère d'inclusion n°4 : patient bénéficiant d'une certaine autonomie par la présence d'un aidant**

Le patient habite chez lui avec un aidant (ou « soignant », mais nous utiliserons ici le terme d'« aidant »), ou dans une structure spécialisée avec un aidant capable de l'accompagner à toutes les consultations cliniques et qui lui rend visite environ 5 fois par semaine pendant la durée de l'étude.

Les sujets présentant la maladie d'Alzheimer ont une déficience dans leur capacité à prendre des décisions et à raisonner, incapacité due à l'impact de la maladie d'Alzheimer sur la cognition, composante intrinsèque de la maladie. Ainsi, les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer nécessitent l'engagement non seulement de l'individu malade, mais aussi d'un aidant, qui est généralement un membre de la famille ou une personne de confiance du sujet. L'aidant accompagne généralement le sujet pour les visites prévues dans le cadre de l'étude et aide à l'évaluation fonctionnelle et cognitive globale du sujet.

L'absence de capacité du patient à comprendre pleinement l'objet de l'étude et à l'accepter de façon « éclairée » fait de son aidant une source essentielle d'information. Des questionnaires ont été adaptés aux aidants. Ils comprennent généralement des informations telles que le niveau de prise en charge (par exemple, le temps qu'ils passent chaque jour aux tâches de soins), les activités de la vie quotidienne, l'humeur et le comportement du patient, leur propre évaluation des capacités fonctionnelles et de l'état cognitif du patient. Ces questionnaires aidant sont généralement considérés comme des critères d'évaluation secondaires dans les essais cliniques portant sur la maladie d'Alzheimer.

La Badl, le Clinical Dementia Rating (CDR), l'Échelle de dépendance (AIVQ) et le Neuropsychiatric Inventory (NPI) sont des échelles obtenus auprès de l'aidant.

## **2.3. Etude comparative des critères d'éligibilité de quatre essais cliniques thérapeutiques réalisés au CIC de Purpan à Toulouse**

### **2.3.1. Essai BAPI – critères d'inclusion**

Critères d'inclusion pertinents avec notre recherche rétrospective :

- Diagnostic de maladie d'Alzheimer probable, conformément aux critères de l'Institut national de troubles neurologiques et de communication et autres troubles dérivés de la MA (NINCDS-ADRDA) (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association).
- Score MMSE de 16 à 26, inclus.
- Score de l'échelle Rosen Modified Hachinski Ischemic  $\leq 4$ .
- Habite chez lui/elle avec un aidant approprié, capable de l'accompagner à toutes les consultations cliniques, ou dans une structure spécialisée avec aidant capable d'accompagner le patient à toutes les consultations cliniques et qui lui rend visite environ 5 fois par semaine pendant la durée de l'étude.

### **2.3.2. Essai BMS – critères d'inclusion**

Critères d'inclusion pertinents avec notre recherche rétrospective :

- Score MMSE de 24 à 30, inclus.
- Plainte mnésique et score global de CDR de 0.5 (le sous-score mémoire doit être de 0.5 minimum).
- Absence de diagnostic clinique de démence.
- Dosage A $\beta$ 42 dans le liquide céphalorachidien inférieur à 200 pg/mL.

### **2.3.3. Essai COGSER – critères d’inclusion**

Critères d’inclusion pertinents avec notre recherche rétrospective :

- Niveau d’éducation de 5 ans minimum.
- Déficit cognitif : diagnostic de maladie d’Alzheimer probable, conformément aux critères de démences du DSM-IV-TR et aux critères de l’Institut national de troubles neurologiques et de communication et autres troubles dérivés de la maladie d’Alzheimer (NINCDS-ADRDA).
- Score MMSE de 15 à 26, inclus.
- Score global de CDR de 0.5 (le sous-score mémoire doit être de 1).
- Aidant identifié pour accompagner le patient à toutes les visites.

### **2.3.4. Essai EFC – critères d’inclusion**

Critères d’inclusion pertinents avec notre recherche rétrospective :

- Démence de type Alzheimer selon le DSM-IV
- Probable maladie d’Alzheimer selon les critères NINCDS-ADRDA
- Score modifié de Hachinski inférieur ou égal à 4
- Score MMSE compris entre 16 et 26 inclus
- En bonne santé générale, et ambulatoire
- Présence d’un aidant disponible
- Patient, aidant et, si applicable, subrogé du patient (parent proche, tuteur légal) doivent avoir donné leur consentement éclairé par écrit et être capable de suivre les procédures de l’étude.

**Tab. 4. Tableau comparatif des principaux critères d'inclusion des patients inclus dans les quatre études BAPI, BMS, COGSER et EFC.**

N° protocole	Nom Acronyme	Critères inclusion / excl.						Echelles
		Age	MMSE	MHIS	Aidant	Capacités cognitives générales	Tutelle / Curatelle	
3133K1-3000	BAPI	≥50 à <89 ans	16 à 26, inclus	≤ 4	"Aidant" Patient habite chez lui/elle avec un aidant approprié, capable de l'accompagner à toutes les consultations cliniques, ou dans une structure spécialisée avec aidant capable d'accompagner le patient à toutes les consultations cliniques et qui lui rend visite environ 5 fois par semaine pendant la durée de l'étude.	Capable de s'exprimer dans la langue locale et présente l'évidence d'un fonctionnement pré-morbide intellectuel adéquat.		MMSE (/30) MHIS (/12)
CN156018 BMS	BMS	45 - 90 years	24 à 30 (inclusive)	autres tests	Non			MMSE (/30) MoCA (/30) ADAS-Cog MHIS Logical Memory I et II Wechsler Logical Memory subscale I (prodromal stage) Wechsler Logical Memory subscale II (prodromal stage) Delis-Kaplan Executive Function System Letter Fluency Form Questionnaire d'évaluation clinique de la démence CDR
CL2 S 38093-005	COGSER	55-85 years	15 à 26 (inclusive)	autres tests	"caregiver" Identified caregiver to accompany the patient to all study visits	Level of education ≥ 5 years, with cognitive impairment (DSM-IV-TR criteria for Dementia of AD type and NINCDS/ADRDA criteria for probable AD)		MHIS (/12) MMSE (/30) CDR Cogstate
EFC 2724 03189 04	EFC	50 ans et plus	16 et 26 inclus	≤4	"aidant"	Patient, aidant et, si applicable, subrogé du patient (parent proche, tuteur légal) doivent être capable de suivre les procédures de l'étude		MMSE MHIS



## **2.4. Etude comparative des notices d'information et formulaires de consentement de quatre essais cliniques thérapeutiques réalisés au CIC de Purpan à Toulouse**

Nous étudierons et comparerons les notices d'information, les formulaires de consentement et les critères d'éligibilité des patients d'essais cliniques sélectionnés. Notre sélection des essais s'est appuyée sur les critères suivants :

- Essai conduit au sein du Centre d'Investigation Clinique de Purpan ;
- Administration d'un produit expérimental chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ;
- Essai suivant la législation française en cours – soit avec une date de début postérieure à 2006 ;
- Disponibilité des documents, soit sur le site de Purpan, soit au centre d'archivage des hôpitaux de Toulouse.

Quatre études, surnommées « BAPI », « BMS », « COGSER » et « EFC », répondaient à ces critères au début de ce travail.

Pour chacune de ces quatre études, nous avons reporté le nombre de versions préalables, le nombre de pages, la police, la présentation générale des notices d'information et de consentement. Ont également été étudiés les indices de Flesch de ces documents.

L'indice de Flesch(133) est calculé en fonction du nombre moyen de mots par phrase et du nombre moyen de syllabes pour 100 mots. Ce test donne le niveau de lisibilité d'un texte suivant l'échelle suivante.

**Tab. 5. Tableau permettant l'interprétation de l'indice de Flesch, d'après le site de l'URC-CIC Paris Centre [http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/?page\\_id=3169](http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/?page_id=3169), consulté le 24 novembre 2013.**

Indice de Flesch	Nb de mots / phrases	Nb de syllabes / mots	Niveau stylistique	Type de magazine	Niveau scolaire
<b>0 à 30</b>	29 et plus	1,92 et plus	Très complexe	Scientifique	Universitaire
<b>30 à 50</b>	25	1,67	Complexe	Pédagogique	1er cycle universitaire
<b>50 à 60</b>	21	1,55	Assez complexe	Littérature de qualité	Lycée
<b>60 à 70</b>	17	1,47	Standard	Magazine	Quatrième / troisième
<b>70 à 80</b>	14	1,39	Assez simple	Roman de fiction	Cinquième
<b>80 à 90</b>	11	1,31	Simple	Roman de gare	Sixième
<b>90 à 100</b>	8 ou moins	1,23 ou moins	Très simple	Bandes dessinées	Cours moyen

L'indice de Flesch a été utilisé dans plusieurs études françaises(134)(135). L'étude LISYCOM, acronyme du titre « *Evaluer l'impact de l'association d'une méthode d'amélioration de la Lisibilité lexicoSYntaxique aux recommandations de bonne pratique de rédaction (Giens 2008) sur la COMpréhension de l'information écrite en recherche biomédicale chez des sujets malades versus information écrite conventionnelle* », est une étude multicentrique qui se base sur l'amélioration de cet indice de Flesch. Des essais cliniques préalablement autorisés et en cours ont été sélectionnés. Les patients inclus dans un de ces essais cliniques se sont vus proposer la notice standard ou une notice améliorée (essai randomisé, en aveugle). Les deux notices ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes. La notice améliorée a été travaillée pour augmenter son indice de Flesch et améliorer la forme. L'étude LISYCOM est en cours de réalisation et verra ses premiers résultats en décembre 2013 environ.

Nous présentons ici les résultats de notre étude comparative des quatre essais cliniques BAPI, BMS, COGSER et EFC. Les indices de Flesch ont été calculés sur la base de la première page de la notice d'information. Un tableau résume plus bas les informations recueillies.

#### **2.4.1. Essai BAPI – notices d'information**

L'étude intitulée « *Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée qui sont (étude 3001) ou ne sont pas (étude 3000) porteurs du génotype  $\epsilon$  4 de l'Apolipoprotéine E* », dont le promoteur est le laboratoire pharmaceutique Wyeth Pharmaceuticals France, a débuté en 2008. Le protocole a subi depuis huit amendements, ce qui a engendré de nombreuses versions successives de notices d'information et formulaires de consentement. La version étudiée est celle du 10 juin 2010.

La « Note d'information pour la participation à une étude de recherche clinique » fait un total de 24 pages. Elle comprend une page de garde, deux pages de sommaire, et 21 pages de description de l'étude et de sa sous-étude, avec une police « times » 11 et parfois 10.

La présentation est aérée. Mais l'information est dense. Pour l'étude principale, la notice s'adresse au patient ou à l'aidant à la deuxième personne du pluriel. Pour la sous-étude, l'explication est donnée sous forme de questions-réponses à la première personne du singulier. Un flow-chart résume les 15 visites de l'étude réparties sur 20 mois. Les phrases sont longues et complexes, sans réelle simplification pour s'adapter aux lecteurs. Les personnes incluses dans cette étude sont des patients atteints de la maladie d'Alzheimer aux stades léger à modéré. L'indice de Flesch est de 43.1 ; le nombre moyen de mots par phrase de 17.82 ; le nombre moyen de syllabes par mot de 1.72.

Trois consentements, « Attestation de consentement de sélection », accompagnent la note d'information. Ils sont destinés :

- Au patient (2 pages) ;
- A la personne qui aide le patient (1 page), si le patient « n'est plus en mesure de donner un consentement pleinement éclairé » ;
- A la personne de confiance ou au représentant légal (2 pages), le cas échéant, et par défaut à un membre de la famille.

#### **2.4.2. Essai BMS – notices d'information**

L'étude intitulée « *Etude multicentrique, randomisée, en double-aveugle versus placebo, évaluant la tolérance, la sécurité d'emploi, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du BMS-708163 chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer au stade prodromal* », a pour promoteur l'industriel Bristol-Myers Squibb.

Comme pour l'étude BAPI, de nombreux amendements ont été nécessaires au cours de la recherche. Nous étudierons les notices de l'amendement 9, version 6 du 8 octobre 2010. La « Note d'information destinée au Patient » de 13 pages est accompagnée d'un « Formulaire de consentement » de 2 pages. L'information s'adresse au patient en lui disant : « Vous présentez des signes, notamment des troubles de mémoire, indiquant que vous pourriez développer une maladie d'Alzheimer dans le futur ».

Les signatures du patient, de l'investigateur et d'un témoin (si le patient ne peut pas lire) sont prévues d'être recueillies dans ce document.

La « Note d'information destinée à l'Accompagnant » de 4 pages est accompagnée du « Formulaire de consentement » d'une page. L'accompagnant est défini comme un proche, une personne de la famille ou l'infirmière habituelle.

Pour ces deux documents, la police est Century Gothic 10. La deuxième personne du pluriel est utilisée pour s'adresser au lecteur. Le langage est simplifié, adapté à des patients Alzheimer prodromaux. La présentation est aérée, le schéma de l'étude et le flow-chart sont explicites. L'indice de Flesch est de 30.6 ; le nombre moyen de mots par phrase de 26.32 ; le nombre moyen de syllabes par mot de 1.77.

#### **2.4.3. Essai COGSER – notices d'information**

Cette recherche dont le titre est « *Etude exploratoire du S38093 versus placebo chez des patients atteints de formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, Etude de phase IIa, internationale, multicentrique randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo* », et le promoteur l'Institut de Recherches Internationales Servier, a commencé en 2009.

La version française initiale du document « Formulaire d'information et de consentement du participant joint au protocole » destiné aux patients date du 16 avril 2009. L'information est donnée sur 11 pages (police times 12). Elle s'adresse aux patients atteints de stades léger à modéré de la maladie d'Alzheimer, à la deuxième personne du pluriel. Le langage est simplifié, tout en restant d'un niveau assez élevé. La présentation est claire et aérée, la compréhension est facilitée par un résumé de l'étude avec le flow-chart des sept visites, en début de document. L'indice de Flesch est de 41.2 ; le nombre moyen de mots par phrase de 17.75 ; le nombre moyen de syllabes par mot de 1.74.

Deux consentements suivent l'information :

- Pour la participation à l'étude (excepté les analyses génétiques), 1 page ;
- Pour les analyses génétiques, 1 page.

La signature participant, du médecin et du témoin – en cas d'impossibilité physique du participant à signer – sont requises.

#### **2.4.4. Essai EFC – notices d’information**

L’étude EFC2724 intitulée « *Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle versus placebo d’une durée de 18 mois évaluant l’efficacité du Xaliprodène chez des patients atteints d’une forme légère à modérée de la maladie d’Alzheimer* » est promue par le laboratoire pharmaceutique Sanofi-Synthélabo Recherche. Ce protocole est l’extension d’une étude étudiant le même produit, le Xaliprodène, versus placebo. L’extension a débuté en 2006 et prolonge de 18 mois le traitement et donc la participation des patients. Les patients étaient inclus dans l’étude préliminaire à un stade léger ou modéré. La maladie d’Alzheimer a du évoluer au moment de l’inclusion dans l’extension.

La version française n°1 du « Formulaire de notice d’information et de consentement éclairé » de l’extension, datant du 2 janvier 2006, s’adresse donc à des patients ayant déjà participé à l’essai initial. L’information est donnée pour :

- Le patient : la deuxième personne du pluriel est utilisée, les phrases sont longues, la notice se rapporte souvent à l’étude antérieure ce qui explique qu’elle ne comporte que cinq pages ;
- Son aidant : le rôle de cette personne lui est décrit en une page et en cinq points au ton comminatoire – « vous devrez aider le patient » -, emploi de l’impératif.

L’indice de Flesch pour la première page de la notice est de 34,4 (soit un niveau complexe, de niveau premier cycle universitaire) ; le nombre moyen de mots par phrase de 21,95 ; le nombre moyen de syllabes par mot de 1,77.

Les consentements, une page pour le patient comme pour l’aidant, requièrent respectivement les signatures du patient, « du proche ou d’une personne de confiance » et de « l’investigateur », et les signatures de « l’aidant » et du « médecin qui a recueilli le consentement ». La terminologie utilisée n’est pas la même, mais l’aidant, le proche et la personne de confiance semblent être une seule et même personne.

**Tab. 6. Tableau comparatif des notices d'information et de consentement**

Essai clinique	Nombre de pages de l'information	Indice de Flesch	Nombre moyen de mots par phrase	Nombre moyen de syllabes par mot	Niveau de compréhension
BAPI	24	43.1	17.82	1.72	Complexe
BMS	13	30.6	26.32	1.77	Complexe
COGSER	11	41.2	17.75	1.74	Complexe
EFC	5	34.4	21.95	1.77	Complexe

### **2.5. Discussion : limites et conclusions de cette étude rétrospective**

Comme nous l'avons vu à travers notre recherche rétrospective, l'outil principal d'évaluation des capacités cognitives des patients souffrant de démences est et reste le Mini Mental State Examination. Quelle est la pertinence du MMSE pour juger de la capacité à consentir ? Les seuils étant différents pour chacun des quatre essais, suivant le stade de la maladie à étudier, il est difficile de comparer les résultats. Le MMSE n'est pas repassé en cours de recherche pour réévaluer les fonctions cognitives et vérifier à nouveau l'adhésion de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer pour cette recherche.

L'indice de Flesch a été calculé pour la première page de chaque notice seulement. Nous avons limité les biais en comparant le même nombre de mots.

Nous avons vu que l'équilibre est difficile entre respecter les volontés du patient et l'informer par des notices d'information simplifiées pour des essais complexes. Les quatre essais thérapeutiques étudiés sont de complexités et risques différents. L'information n'étant pas la même il y a donc un biais dans la comparaison.

La décision de l'inclusion ou non se fera finalement par le médecin investigateur.

## Conclusions

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

### CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Melle Domitille AUDEMARD D'ALANÇON

La maladie d'Alzheimer peut être considérée comme un problème majeur de santé publique, en France et dans le monde. La prévalence de la maladie ne fait qu'augmenter. Les répercussions personnelles, familiales, sociales, médicales, économiques sont importantes. Comment guérir, ou du moins ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer ? De nombreux efforts ont été fournis et le sont encore, à travers les « Plans Alzheimer », les aides à la recherche, une volonté politique, des réflexions éthiques. Depuis la découverte de la maladie d'Alzheimer au début du XXème siècle, et particulièrement durant ces deux dernières décennies, des milliers de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans le monde ont été inclus dans des protocoles de recherche pour expérimenter de nouvelles thérapeutiques. Nous nous sommes demandé ce qui était réalisé en France, d'un point de vue éthique puis pratique, pour assurer le respect des personnes malades, de leur volonté.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la compréhension de la maladie d'Alzheimer et spécialement à sa composante cognitive, aux avancées en termes de recherche de traitements médicamenteux, aux mesures de protection des patients qui participent à des recherches biomédicales, aux cadres législatif et réglementaire français, aux questions éthiques soulevées. Car si les essais cliniques sont nécessaires pour faire avancer la recherche et démontrer l'efficacité et l'innocuité des traitements espérés pour traiter la maladie d'Alzheimer, l'intérêt de la personne prime toujours sur ceux de la science et du progrès. L'étiologie de la maladie reste inconnue. Nous ne disposons aujourd'hui d'aucun traitement curatif. Les pistes médicamenteuses ou non, explorées à ce jour et à explorer encore, sont nombreuses.



Nous nous sommes ensuite attachés à observer ce qui était fait en pratique en France, dans le cadre de recherches portant sur des médicaments destinés à traiter la maladie d'Alzheimer avec des patients atteints de cette maladie. Notre étude rétrospective a porté sur quatre essais thérapeutiques, en cours ou terminés, réalisés au Centre d'Investigation Clinique de Purpan à Toulouse depuis 1994 et jusqu'à 2011. Nous avons étudié les caractéristiques de patients atteints de la maladie d'Alzheimer inclus dans ces essais cliniques. Nous avons repéré quatre principaux critères d'éligibilité requis pour l'inclusion d'un patient dans une recherche biomédicale portant sur l'évaluation d'un traitement dans la maladie d'Alzheimer.

Nos recommandations suite à ce travail sont donc en premier lieu de simplifier encore plus les notices d'information destinées aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de rédiger des guidelines. En second lieu, un outil simple d'évaluation de la compréhension, comme l'« University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent » aujourd'hui validé en français, pourrait être utilisé comme nouveau critère d'éligibilité pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avant leur inclusion dans un essai clinique. De même, nous recommandons des passations répétées et régulières de cette échelle au cours de l'essai, tous les ans, pour les essais d'une durée supérieure à un an.

Le Président de la thèse,

Nom :  
**Professeur Roselyne BOULIEU**

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **10 JAN. 2014**

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :

  
Lyon 1,

Pour le Président de l'Université Claude Bernard



**Professeure C. VINCIGUERRA**

## **Bibliographie**

1. Ministère de la Santé. Plan Alzheimer 2008-2012 [Internet]. 2008 [cité 8 août 2013]. Disponible sur: <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/plan-alzheimer-2008-2012.pdf>
2. 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):2112-2117.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1118-1127.
4. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159(4):405-411.
5. Organisation Mondiale de la Santé. 10 faits sur la démence. WHO. 2013 [cité 6 août 2013]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/dementia/fr/>
6. Batsch N, Mittelman M, Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report. 2012.
7. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE. Maladie d'Alzheimer - Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000716/index.shtml>
8. Ménard J. Epidémiologie des maladies d'Alzheimer. 2011.
9. Gzil F. La maladie d'Alzheimer: problèmes philosophiques. [Paris]: Presses universitaires de France : [« Le Monde »]; 2009.
10. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-185.
11. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62(2):192-195.
12. Lorenzo A, Yankner BA. Beta-amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by congo red. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(25):12243-12247.
13. Delacourte A, Buée L. Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Int Rev Cytol*. 1997;171:167-224.
14. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-259.
15. Thompson PM, Hayashi KM, Dutton RA, Chiang M-C, Leow AD, Sowell ER, et al. Tracking Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1097:183-214.

16. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403.
17. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 9:7-10.
18. Ittner LM, Götz J. Amyloid- $\beta$  and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(2):65-72.
19. Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr IPA*. 2008;20(1):1-16.
20. Cantegreil-Kallen I, Turbelin C, Olaya E, Blanchon T, Moulin F, Rigaud A-S, et al. Disclosure of diagnosis of Alzheimer's disease in French general practice. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2005;20(4):228-232.
21. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-194.
22. Stewart R. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(6):445-450.
23. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2010;6(1):11-24.
24. Ramakers IHGB, Visser PJ, Aalten P, Boesten JHM, Metsemakers JFM, Jolles J, et al. Symptoms of preclinical dementia in general practice up to five years before dementia diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):300-306.
25. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 2008;64(5):492-498.
26. 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):734-746.
27. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011;7(3):270-279.
28. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011;7(3):257-262.

29. Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Hebert LE, Evans DA. Cognitive decline in incident Alzheimer disease in a community population. *Neurology*. 2010;74(12):951-955.
30. 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):189-198.
31. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. 2009. Disponible sur: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
32. Knox MR, Lacritz LH, Chandler MJ, Munro Cullum C. Association between Dementia Rating Scale performance and neurocognitive domains in Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol*. 2003;17(2):216-219.
33. Hugonot-Diener L, Bardeau E, Thomas-Antérion C, Robert P. GRÉMOIRE: tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. Marseille: Solal; 2008.
34. Mohs RC, Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):627-628.
35. Kolibas E, Korinkova V, Novotny V, Vajdickova K, Hunakova D. ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)--validation of the Slovak version. *Bratisl Lekárske Listy*. 2000;101(11):598-602.
36. Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1994;44(12):2315-2321.
37. Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, Coley N, Andrieu S, Grundman M, et al. Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2013;9(1 Suppl):S45-55.
38. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
39. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(1):37-43.
40. Grosman M, Picot A. Facteurs environnementaux impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Le mercure dentaire, probable déterminant majeur. *Médecine Longévité*. 2009;1(1):12-21.
41. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of

- type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1977-1981.
42. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):5644-5651.
  43. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011.
  44. Lambert J-C, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013 [cité 29 oct 2013];advance online publication. <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/full/ng.2802.html>.
  45. Lambert J-C, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013.
  46. Kivipelto M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447-1451.
  47. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60(2):194-200.
  48. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(1):59-66.
  49. Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H. Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;22(2):357-374.
  50. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-216.
  51. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128.
  52. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Hassenstab J, Moulder KL, Maue Dreyfus D, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology*. 2013;80(19):1784-1791.
  53. Hampel H, Prvulovic D. Are biomarkers harmful to recruitment and retention in Alzheimer's disease clinical trials? An international perspective. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(4):346-348.
  54. Saint-Aubert L, Puel M, Chollet F, Pariente J. [Early diagnosis of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(11):825-832.

55. Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, et al. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2010;6(3):239-246.
56. De Souza LC, Lehericy S, Dubois B, Stella F, Sarazin M. Neuroimaging in dementias. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(6):473-479.
57. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2011;377(9770):1019-1031.
58. Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: Which vs how. *Neurology.* 2013;81(5):487-500.
59. Weinstein G, Beiser AS, Decarli C, Au R, Wolf PA, Seshadri S. Brain Imaging and Cognitive Predictors of Stroke and Alzheimer Disease in the Framingham Heart Study. *Stroke J Cereb Circ.* 2013.
60. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* 2007;130(Pt 10):2616-2635.
61. Yang L, Rieves D, Ganley C. Brain amyloid imaging--FDA approval of florbetapir F18 injection. *N Engl J Med.* 2012;367(10):885-887.
62. Landau SM, Breault C, Joshi AD, Pontecorvo M, Mathis CA, Jagust WJ, et al. Amyloid- $\beta$  imaging with Pittsburgh compound B and florbetapir: comparing radiotracers and quantification methods. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2013;54(1):70-77.
63. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55(3):306-319.
64. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2012;367(9):795-804.
65. Mukaetova-Ladinska EB, Abdell-All Z, Andrade J, da Silva JA, Boksha I, Burbaeva G, et al. Platelet Tau Protein as a Potential Peripheral Biomarker in Alzheimer's disease: An Explorative Study. *Curr Alzheimer Res.* 2013.
66. Doecke JD, Laws SM, Faux NG, Wilson W, Burnham SC, Lam C-P, et al. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2012;69(10):1318-1325.
67. Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2013.
68. Leidinger P, Backes C, Deutscher S, Schmitt K, Mueller SC, Frese K, et al. A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients. *Genome Biol.* 2013;14(7):R78.

69. Feldman HH, Woodward M. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(6 suppl 3):S10-S17.
70. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011;7(3):263-269.
71. Espace National de Réflexion Ethique sur la Maladie d'ALzheimer. Intervention précoces / diagnostics précoces, une approche multidisciplinaire. 2013.
72. Acket B, Pariente J. Les nouveaux marqueurs de la maladie d'Alzheimer : vers le diagnostic à un stade prédéméntiel de la maladie ? [cité 5 août 2013]. <http://www.yumpu.com/fr/document/view/16708218/intacrat-du-diagnostic-praccoce-de-la-maladie-da-epp>.
73. Zoghache MD. Les Bridging Studies dans la maladie d'Alzheimer. 2002. 296 p.
74. Weiner MW, Aisen PS, Jack CR Jr, Jagust WJ, Trojanowski JQ, Shaw L, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2010;6(3):202-211.e7.
75. Palmer K, Lupo F, Perri R, Salamone G, Fadda L, Caltagirone C, et al. Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;24(1):35-45.
76. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2007;6(4):373-378.
77. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1052-1059.
78. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene M-R, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-2052.
79. 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):686-692.
80. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):16-29.
81. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356(9242):1627-1631.

82. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne*. 2009;30(7):592-601.
83. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. [cité 25 juill 2013]. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs).
84. RICOIR C, Brutsaert S, Boland B. Psychotropes au lieu de vie des personnes âgées avec ou sans démence. *Rev Prescrire*. 2011 [cité 29 juill 2013];31(327). <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/142217>.
85. Benoit M, Staccini P, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechowski L, et al. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d' Alzheimer : résultats de l'étude REAL.FR. EM-Consulte. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/33469/article/symptomes-comportementaux-et-psychologiques-dans-1>
86. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):403-411.
87. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA J Am Med Assoc*. 2005;293(5):596-608.
88. Belmin J, Péquignot R, Konrat C, Pariel-Madjlessi S. [Management of Alzheimer disease]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2007;36(10 Pt 2):1500-1510.
89. Rochon PA, Normand S-L, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1090-1096.
90. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SCY, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med*. 2003;33(7):1223-1237.
91. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363(9427):2105-2115.
92. Revue Prescrire, minidossier Médicaments Alzheimer juillet 2008. [cité 25 juill 2013]. <http://www.prescrire.org/minidossiers/dossierAlzheimerMedoc.php>.
93. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In: The Cochrane Collaboration, Birks J, éditeurs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 25 juill 2013]. [http://cochrane.fr/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=4229&%20=&Itemid=537](http://cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=4229&%20=&Itemid=537).
94. NICE. Alzheimer's disease - donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine (replaced by TA217). NICE. [cité 25 juill 2013]. <http://www.nice.org.uk/>.



95. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003154.
96. Vanderheyden J-E, Kennes B. La prise en charge des démences. *Quest Pers*. 2009;307-328.
97. Postina R. Activation of  $\alpha$ -secretase cleavage. *J Neurochem*. 2012;120 Suppl 1:46-54.
98. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell*. 2010;142(2):320-332.
99. Hegde ML, Bharathi P, Suram A, Venugopal C, Jagannathan R, Poddar P, et al. Challenges Associated with Metal Chelation Therapy in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2009;17(3):457-468.
100. Regland B, Lehmann W, Abedini I, Blennow K, Jonsson M, Karlsson I, et al. Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(6):408-414.
101. Deane R, Singh I, Sagare AP, Bell RD, Ross NT, LaRue B, et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid  $\beta$ -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1377-1392.
102. Sturchler E, Galichet A, Weibel M, Leclerc E, Heizmann CW. Site-Specific Blockade of RAGE-Vd Prevents Amyloid- Oligomer Neurotoxicity. *J Neurosci*. 2008;28(20):5149-5158.
103. Takuma K, Fang F, Zhang W, Yan S, Fukuzaki E, Du H, et al. RAGE-mediated signaling contributes to intraneuronal transport of amyloid- and neuronal dysfunction. *Proc Natl Acad Sci*. 9 nov 2009 [cité 8 août 2013]; <http://www.pnas.org/content/106/47/20021.full>.
104. Pietri M, Dakowski C, Hannaoui S, Alleaume-Butaux A, Hernandez-Rapp J, Ragagnin A, et al. PDK1 decreases TACE-mediated  $\alpha$ -secretase activity and promotes disease progression in prion and Alzheimer's diseases. *Nat Med*. 2013.
105. Les entreprises du médicament. Dossier Alzheimer : Contexte économique et état de la recherche. 2011 [cité 6 août 2013]. <http://www.leem.org/sites/default/files/Alzheimer-Juin-2011-Leem.pdf>.
106. Townsend M. When will Alzheimer's disease be cured? A pharmaceutical perspective. *J Alzheimers Dis*. 2011;24:43-52.
107. Hénin Y, de Boischevalier B, Reboul-Salze F, Cracowski J-L, Dualé C. Aide à la rédaction du document écrit destiné à l'information du participant à la Recherche BioMédicale et à l'attestation de son consentement éclairé. *Thérapie*. 2010;65(2):71-74.
108. Stoppe G, European Dementia Consensus Network. Competence assessment in dementia. Wien; New York: Springer; 2008.

109. Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. 1998.
110. Rosenstein DL, Miller FG. Ethical considerations in psychopharmacological research involving decisionally impaired subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;171(1):92-97.
111. Bravo G, Duguet A-M, Dubois M-F, Delpierre C, Vellas B. Substitute consent for research involving the elderly: a comparison between Quebec and France. *J Cross-Cult Gerontol*. 2008;23(3):239-253.
112. European Medicines Agency. ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS (CPMP/ICH/379/95). 1994.  
<http://www.emea.eu.int>
113. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer’s disease and other dementias. 2008.
114. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics*. 2002;(182):17-23.
115. Alzheimer Europe. Advance directives - Our opinion on ... - Policy in Practice - Alzheimer Europe. Position Paper on the Use of Advance Directives. 2009 [cité 5 août 2013]. <http://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Our-opinion-on/Advance-directives>.
116. Silverman HJ, Druml C, Lemaire F, Nelson R, European Union Directive. The European Union Directive and the protection of incapacitated subjects in research: an ethical analysis. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1723-1729.
117. Liddell K, Kompanje EJO, Lemaire F, Vrhovac B, Menon DK, Bion J, et al. Recommendations in relation to the EU clinical trials directive and medical research involving incapacitated adults. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(5-6):183-191.
118. Rodríguez-Arias D. Recherche biomédicale sur la maladie d’Alzheimer : questions éthiques. 2008 [cité 25 juill 2013]. <http://ccsd11.ccsd.cnrs.fr/?q=node/1723>.
119. Beauchamp TL, Childress JF. Les principes de l’éthique biomédicale. Paris: Belles Lettres; 2008.
120. Espace National de Réflexion Ethique sur la Maladie d’ALzheimer. Charte Ethique Alzheimer. 2010.
121. Hirsch E. Recommandations pour une approche éthique de l’accueil et de l’accompagnement des personnes âgées en institution. [cité 22 janv 2014].  
[http://www.espace-ethique-alzheimer.org/ressourcesdocs\\_textesref\\_recosaccueilaccompagnementpersonnesagees.php](http://www.espace-ethique-alzheimer.org/ressourcesdocs_textesref_recosaccueilaccompagnementpersonnesagees.php)

122. European Medicines Agency. Geriatric Medicines Strategy. 2011 [cité 6 août 2013]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/02/WC500102291.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/02/WC500102291.pdf).
123. Gove D. Ethique de la recherche sur les démences. 2011.
124. Chen DT, Miller FG, Rosenstein DL. Enrolling decisionally impaired adults in clinical research. *Med Care*. 2002;40(9 Suppl):V20-29.
125. Slaughter S, Cole D, Jennings E, Reimer MA. Consent and assent to participate in research from people with dementia. *Nurs Ethics*. 2007;14(1):27-40.
126. Jeste DV, Palmer BW, Appelbaum PS, Golshan S, Glorioso D, Dunn LB, et al. A new brief instrument for assessing decisional capacity for clinical research. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(8):966-974.
127. Duron E, Boulay M, Vidal J-S, El Bchiri J, Fraisse M-L, Rigaud AS, et al. Capacity to consent to biomedical research's evaluation among older cognitively impaired patients. A study to validate the University of California Brief Assessment of Capacity to Consent questionnaire in French among older cognitively impaired patients. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(4):385-9.
128. Moulias S. Ethique, personne de confiance et maladie d'Alzheimer. Université René Descartes-Paris V; 2012 [cité 29 juill 2013]. <http://hal.archives-ouvertes.fr/tel-00745279/>.
129. Knebl JA, Patki D. Recruitment of subjects into clinical trials for Alzheimer disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2010;110(9 Suppl 8):S43-49.
130. Lagautriere V. La maladie d'Alzheimer: données actuelles [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2009.
131. Potter PE. Investigational medications for treatment of patients with Alzheimer disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2010;110(9 Suppl 8):S27-36.
132. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol*. 1980;7(5):486-488.
133. Menoni V, Lucas N, Leforestier J-F, Doz F, Chatellier G, Jacqz-Aigain E, et al. Readability of the Written Study Information in Pediatric Research in France. 2011 [cité 18 sept 2013];6(4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071832/>
134. Cracowski J-L, Paris A. How to improve patients' understanding in biomedical research? *Arch Dis Child*. 2005;90(10):1097-1098.
135. Paris A, Brandt C, Cornu C, Maison P, Thalamas C, Cracowski J-L. Informed consent document improvement does not increase patients' comprehension in biomedical research. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):231-237.

## Annexes

### **1 CIM-10**

### 2 DSM-IV-TR

### 3 NINCDS-ADRDA

### 4 MMSE

### 5 UBACC

## Classification Internationale des Maladies – CIM-10

### International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010

#### Chapitre V Troubles mentaux et du comportement (F00-F99)

##### Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques (F00-F09)

Ce groupe réunit un ensemble de troubles mentaux ayant en commun une étiologie organique démontrable, à type de maladie ou de lésion cérébrales, ou d'atteinte entraînant un dysfonctionnement du cerveau. Le dysfonctionnement peut être primaire: c'est le cas des maladies, lésions ou atteintes qui touchent le cerveau de manière directe ou sélective; il peut également être secondaire: c'est le cas des maladies et des troubles somatiques qui affectent le cerveau au même titre que les autres organes ou systèmes de l'organisme.

La démence (F00-F03) est un syndrome dû à une maladie cérébrale, habituellement chronique et progressive, caractérisé par une altération de nombreuses fonctions corticales supérieures, telles que la mémoire, l'idéation, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprendre, le langage et le jugement. Le syndrome ne s'accompagne pas d'un obscurcissement de la conscience. Les déficiences des fonctions cognitives s'accompagnent habituellement (et sont parfois précédées) d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social, ou de la motivation. Ce syndrome survient dans la maladie d'Alzheimer, dans les maladies vasculaires cérébrales, et dans d'autres affections qui de manière primaire ou secondaire, affectent le cerveau.

Utiliser, au besoin, un code supplémentaire, pour identifier la maladie sous-jacente.

<b>F00*</b>	<b>Démence de la maladie d'Alzheimer (G30.-+)</b>
	La maladie d'Alzheimer est une maladie cérébrale dégénérative primitive d'étiologie inconnue dont la neuropathologie et la neurochimie sont caractéristiques. Elle débute habituellement de façon insidieuse et progresse lentement mais régulièrement en quelques années.
<b>F00.0*</b>	<b>Démence de la maladie d'Alzheimer, à début précoce (G30.0+)</b>
	Démence de la maladie d'Alzheimer survenant avant l'âge de 65 ans, évoluant assez rapidement vers une détérioration et comportant de multiples perturbations marquées des fonctions corticales supérieures.
	Démence dégénérative primaire de type Alzheimer, à début présénile Démence présénile, de type Alzheimer Maladie d'Alzheimer, type 2
<b>F00.1*</b>	<b>Démence de la maladie d'Alzheimer, à début tardif (G30.1+)</b>
	Démence de la maladie d'Alzheimer survenant après l'âge de 65 ans, habituellement à la fin de la huitième décennie ou au-delà; elle évolue de façon lentement progressive et se caractérise essentiellement par une altération de la mémoire.
	Démence dégénérative primaire de type Alzheimer, à début sénile Démence sénile, de type Alzheimer (DSTA) Maladie d'Alzheimer, type 1
<b>F00.2*</b>	<b>Démence de la maladie d'Alzheimer, forme atypique ou mixte (G30.8+)</b>
	Démence atypique, de type Alzheimer
<b>F00.9*</b>	<b>Démence de la maladie d'Alzheimer, sans précision (G30.9+)</b>

#### Chapter VI Diseases of the nervous system (G00-G99)

##### Other degenerative diseases of the nervous system (G30-G32)

<b>G30</b>	<b>Alzheimer disease</b>
	<b>Incl.:</b> senile and presenile forms
	<b>Excl.:</b> senile: <ul style="list-style-type: none"><li>• degeneration of brain NEC (G31.1)</li><li>• dementia NOS (F03)</li></ul> senility NOS (R54)
<b>G30.0</b>	<b>Alzheimer disease with early onset</b>
	<b>Note:</b> Onset usually before the age of 65
<b>G30.1</b>	<b>Alzheimer disease with late onset</b>
	<b>Note:</b> Onset usually after the age of 65
<b>G30.8</b>	<b>Other Alzheimer disease</b>
<b>G30.9</b>	<b>Alzheimer disease, unspecified</b>

## Annexes

1 CIM-10

**2 DSM-IV-TR**

3 NINCDS-ADRDA

4 MMSE

5 UBACC

## Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
  - a. aphasie (perturbation du langage)
  - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
  - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
  - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématorne sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

**Sans perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

**Avec perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

**À début précoce** : si le début se situe à 65 ans ou avant.

**À début tardif** : si le début se situe après 65 ans.

## Annexes

1 CIM-10

2 DSM-IV-TR

**3 NINCDS-ADRDA**

4 MMSE

5 UBACC



## Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

### 1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

### 2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
  - normalité du liquide céphalo-rachidien
  - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

### 3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

### 4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

### 5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

### 6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## Annexes

1 CIM-10

2 DSM-IV-TR

3 NINCDS-ADRDA

**4 MMSE**

5 UBACC

---

## MMSE

### **Orientation**

**/ 10**

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.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

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 trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?

☐

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?

☐

8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?

☐

9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?

☐

10. A quel étage sommes-nous ?

☐

---

### **Apprentissage**

**/ 3**

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

11. Cigare

Citron

Fauteuil

☐

12. Fleur

ou

Clé

ou

Tulipe

☐

13. Porte

Ballon

Canard

☐

Répéter les 3 mots.

---

### **Attention et calcul**

**/ 5**

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 pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?

---

**Rappel****/ 3**

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

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 19. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 20. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 21. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

---

**Langage****/ 8**

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

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

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » ☐

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

« Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite, ☐

26. Pliez-la en deux, ☐

27. Et jetez-la par terre. » ☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ». ☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

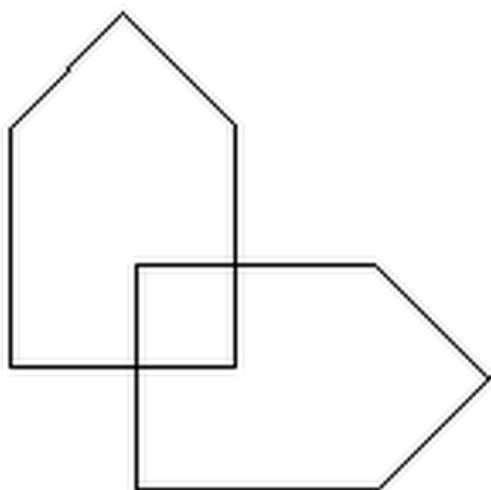
☐

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

☐

« FERMEZ LES YEUX »



TOTAL MMSE :

/30

Commentaires :

.....

.....

.....

## Annexes

1 CIM-10

2 DSM-IV-TR

3 NINCDS-ADRDA

4 MMSE

**5 UBACC**

## UBACC - Version anglaise :

UCSD Brief Assessment of Capacity to Consent (UBACC)	
<b>1. What is the purpose of the study that was just described to you?</b>	
Response (2 = Study investigational drug for memory)	Score
	0
	1
	2
<b>2. What makes you want to consider participating in this study?</b>	
Response (2 = Improve memory and attention, help others)	Score
	0
	1
	2
<b>3. Do you believe this is primarily research or primarily treatment?</b>	
Response (2 = Research)	Score
	0
	1
	2
<b>4. Do you have to be in this study if you do not want to participate?</b>	
Response (2 = No)	Score
	0
	1
	2
<b>5. If you withdraw from this study, will you still be able to receive regular treatment?</b>	
Response (2 = Yes)	Score
	0
	1
	2
<b>6. If you participate in this study, what are some of the things that you will be asked to do?</b>	
Response (2 = At least 2 of the following: answer questions, bring medications to clinic, magnetic resonance imaging, electrocardiogram, blood draw, urine testing)	Score
	0
	1
	2
<b>7. Please describe some of the risks or discomforts that people may experience if they participate in this study. (Please describe the 2 serious risks associated with the study.)</b>	
Response (2 = Heart problems and liver problems)	Score
	0
	1
	2
<b>8. Please describe some of the possible benefits of this study.</b>	
Response (2 = Societal and/or personal benefits, may help memory and attention)	Score
	0
	1
	2
<b>9. Is it possible that being in this study will not have any benefit to you?</b>	
Response (2 = Yes)	Score
	0
	1
	2
<b>10. Who will pay for your medical care if you are injured as a direct result of participating in this study?</b>	
Response (2 = The institution or hospital)	Score
	0
	1
	2

D'après Jeste DV, Palmer BW, Appelbaum PS, Golshan S, Glorioso D, Dunn LB, et al. A new brief instrument for assessing decisional capacity for clinical research. Arch Gen Psychiatry. août 2007;64(8):966-974.

**1/ Quel est l'objectif de l'étude qu'on vient de vous décrire?**

Réponse : Une étude sur un marqueur sanguin associé à la mémoire, MA

**2/ Qu'est-ce qui fait que vous êtes d'accord pour participer à cette étude ?**

Réponse : Aider les autres, la recherche

**3/ Pensez-vous qu'il s'agit d'abord d'une recherche ou d'abord d'un traitement ?**

Réponse : Une recherche

**4/ Pensez-vous que vous êtes obligés de participer à cette étude si vous ne le désirez pas ?**

Réponse : Non

**5/ Si vous vous retirez de cette étude, pourrez-vous alors recevoir le traitement habituel?**

Réponse : Oui

**6/ Si vous participez à cette étude quelles sont les choses que vous aurez à faire?**

Réponse : Prélèvement de sang ....

**7/ Merci de me dire quels ont les risques ou inconforts que les patients peuvent avoir en étant dans cette étude**

Réponse : Hématome au point de ponction, pas d'effets indésirables graves

**8/ Merci de me dire les bénéfices possibles de cette étude?**

Réponse : aucun bénéfice personnel, bénéfice pour la recherche

**9/ Serait-il possible que le fait d'être dans cette étude n'ait pas de bénéfices pour vous?**

Réponse : OUI

**10/ Qui paiera vos soins médicaux, si vous aviez un problème du fait de votre participation à cette étude?**

Réponse : L'assurance de l'étude, l'institution, l'hôpital

**SCORE TOTAL**

D'après Duron E, Boulay M, Vidal JS, El Bchiri J, Fraisse ML, Rigaud AS, Hugonot-Diener L. Capacity to consent to biomedical research's evaluation among older cognitively impaired patients. a study to validate the University of California Brief Assessment of Capacity to Consent questionnaire in French among older cognitively impaired patients. J Nutr Health Aging. 2013 Apr;17(4):385-9.



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.

**AUDEMARD D'ALANÇON Domitille**

**Questions éthiques liés à la compréhension de l'information et au recueil du consentement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans une recherche biomédicale.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 130 p.

**RESUME**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurologique dégénérative affectant les capacités cognitives. Les personnes participant à une recherche biomédicale, par le consentement « éclairé » qu'elles donnent, doivent être aptes à comprendre et accepter la recherche. L'information et le recueil du consentement de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer posent des questions éthiques. La recherche clinique, tout en étant une étape cruciale pour découvrir des médicaments efficaces pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ne doit pas se faire au détriment de ceux-ci.

Nous proposons un état des lieux de la recherche clinique pour ces patients en France, des points de vue clinique, législatif et éthique. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur quatre protocoles cliniques thérapeutiques conduits au sein du Centre d'Investigation Clinique du CHU de Purpan, à Toulouse.

En parallèle d'une simplification nécessaire des notices d'information, nous avons mis en avant qu'un outil simple d'évaluation de la compréhension, comme l'« University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent » aujourd'hui validé en français, pourrait être utilisé comme nouveau critère d'éligibilité pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avant leur inclusion dans un essai clinique. Des passations répétées et régulières de cette échelle au cours de l'essai sont également recommandées tous les ans.

**MOTS CLES**

Maladie d'Alzheimer  
Recherche clinique  
Ethique  
Consentement  
Information

**JURY**

Mme BOULIEU Roselyne, Maîtres de Conférences des Universités  
Mme THALAMAS Claire, Praticien Hospitalier  
M CROISILE Bernard, Praticien Hospitalier  
M PADZUNASS Pierre, Docteur en Médecine

**DATE DE SOUTENANCE**

Mercredi 5 février 2014

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

4 villa Mallebay, 75014 Paris