

# Actualisation des traitements des démences et de la maladie d'Alzheimer

## *An update on treatment of dementia and Alzheimer's diseases ?*

**J.-C. Bier**

Service de Neurologie, Hôpital Erasme, ULB

### RESUME

*Les troubles neurocognitifs sont fréquents et augmentent avec l'âge. Dans les années 70, la similarité entre démences dites " séniles " et " préséniles " mène à leur homogénéisation en une maladie unique, la " maladie " ou " démence d'Alzheimer ". Un soutien psychosocial du patient et de ses proches sera toujours indispensable. Il s'accompagne et s'assimile de fait à une planification anticipée de soins en même temps qu'une actualisation de la prise en charge. Avec AREMIS et Alzheimer Belgique, l'hôpital Erasme propose un tel programme de soin multidisciplinaire aux patients présentant un syndrome démentiel. De très nombreuses molécules aux modes d'actions variées sont actuellement à l'étude et devraient ainsi nous offrir de nouvelles voies thérapeutiques dans la démence en général et la MA en particulier.*

*Rev Med Brux 2016 ; 37 : 357-9*

### ABSTRACT

*Major and minor neurocognitive disorders are common and increase with age. In the 70s, similarities between " senile " and " presenile " dementia led to their homogenization in a unique illness, the Alzheimer's disease. Systematic specific psychosocial support of patients and caregivers is crucial and allows to discuss an advance care plan. We propose such a multi-disciplinary program and discuss some of them. Various drugs and a variety of possible pathogenic targets are actually studied and should in the near future offer new therapeutics in dementia and Alzheimer's disease.*

*Rev Med Brux 2016 ; 37 : 357-9*

*Key words : caregivers, psychosocial, psychoeducation, future strategies*

### INTRODUCTION

Les troubles neurocognitifs sont fréquents et connaissent une incidence augmentant avec l'âge. Ils varient de l'un à l'autre et s'étendent de quelques faiblesses spécifiques (souvent exécutives) aux syndromes démentiels les plus avancés. Avec l'âge, l'expérience induit une augmentation des synapses. Il s'accompagne cependant aussi d'une perte progressive de substance cérébrale responsable de ces modifications neurocognitives (ralentissement, difficultés exécutives, en multitâches, etc)<sup>1,2</sup>. Les démences, renommées troubles neurocognitifs majeurs dans le DSM 5<sup>3</sup>, dont la maladie d'Alzheimer (MA) est le prototype exemplaire, sont un sujet complexe<sup>4</sup>. D'autant que la science, tout comme la médecine évolue, progresse, se modifie avec la vision et les convictions des scientifiques pratiquants<sup>1,4</sup>.

Alois Alzheimer décrivit début du vingtième siècle le cas d'une patiente démente, jeune, dont les lésions cérébrales ressemblaient aux lésions retrouvées en cas de démences dites " séniles " chez des patients plus âgés<sup>1</sup>. Dans les années 70, la similarité entre démences dites " séniles " et " préséniles " mène à leur homogénéisation en une maladie unique, la " maladie " ou " démence d'Alzheimer " <sup>1,4</sup>.

### THERAPIES NON MEDICAMENTEUSES

Que l'on considère la MA comme une affection dégénérative, liée à des lésions cérébrales induites par des dépôts protéiques particuliers<sup>5</sup> ou comme un vieillissement pathologique aspécifique<sup>6</sup> modifiera bien évidemment les options thérapeutiques théoriques potentielles. Quoi qu'il en soit, un soutien psychosocial du patient et de ses proches sera toujours

indispensable et nécessitera l'intégration d'un réseau de soin particulier à réfléchir systématiquement individuellement. Cette analyse individuelle permettra ainsi d'organiser les aides les plus adaptées aux besoins et désirs de chacun en tenant compte autant que possible des capacités préservées, altérées et éventuellement compensées. Elle s'accompagne et s'assimile de fait à une planification anticipée de soins en même temps qu'une actualisation de la prise en charge<sup>7,8</sup>.

Bon nombre des aides auront un intérêt individuel indiscutable mais une évaluation plus fine des validités scientifiques de ces prises en charge non médicamenteuses a été réalisée par le KCE en 2011<sup>7,9</sup>. Elle confirme la validité de 4 d'entre elles :

1. la stimulation cognitive pour laquelle, en Belgique, 12 cliniques de la mémoire ont obtenu une convention particulière avec l'INAMI ;
2. la formation des équipes soignantes (cf. formation référents démence en MRPA (maison de repos pour personne âgée) et MRS (maison de repos et de soins) ;
3. le maintien d'une activité physique régulière et ;
4. la psycho éducation des proches de patients<sup>9</sup>.

Notons qu'en collaboration avec AREMIS et Alzheimer Belgique, l'hôpital Erasme propose un tel programme de soin multidisciplinaire aux patients présentant un syndrome démentiel<sup>1,10,11</sup>.

## THERAPIES MEDICAMENTEUSES

Les drogues à prescrire sont symptomatiques et spécifiques à la MA, avec une efficacité démontrée pour les formes légères à modérées avec les anti-cholinestérasiques seuls et en association avec la mémantine pour les formes modérément sévères. Elles sont aussi aspécifiques et fonction des symptômes à traiter<sup>8,12</sup>. Il faudra cependant être toujours très attentif aux effets secondaires de ces molécules et éviter autant que possible d'user de neuroleptiques<sup>7,12</sup>.

## THERAPIES MEDICAMENTEUSES FUTURES

De très nombreuses molécules aux cibles physiologiques variées sont actuellement dans le pipeline des phases 1 à 3 d'études cliniques. Elles correspondent schématiquement à 3 grandes cibles correspondant aux protéines amyloïde bêta (retrouvées dans les plaques amyloïdes ou " séniles ") et Tau (responsable de la dégénérescence neuro-fibrillaire lorsqu'inadéquatement phosphorylée) pour les 2 premières et à des voies plus généralistes (facteurs de croissance, inflammation, autre) pour la troisième<sup>13</sup>.

## THERAPIES ANTI-AMYLOÏDES

Ces traitements peuvent viser la destruction des plaques séniles en induisant une immunisation anti-amyloïde qui sera passive ou active avec des effets plus ou moins prolongés et des effets secondaires plus ou moins fréquents et importants. L'immunisation

passive peut aussi être non spécifique avec certains essais cliniques en cours portant sur l'usage d'immunoglobulines intraveineuses<sup>13</sup>.

Un autre moyen potentiel consiste en la diminution de la synthèse des plaques séniles via l'inhibition ou la modulation des bêta et gamma-sécrétases qui sont les enzymes responsables de la découpe de l'Amyloïde Précurseur Protéine en sa forme A $\beta$ 42, retrouvée dans les plaques<sup>13</sup>.

Il apparaît cependant de plus en plus probable que ces voies thérapeutiques anti-amyloïdes n'auront des chances d'être efficaces sur le pronostic final de l'affection que s'ils sont donnés très précocement voire avant même la survenue de symptômes cognitifs<sup>13</sup>.

## THERAPIES ANTI-TAU

Ces thérapies visent à l'inhibition de la phosphorylation Tau, à la stabilisation des microtubules, à la prévention de l'oligomérisation Tau ou à l'accroissement de sa destruction voire à une immunisation anti-Tau<sup>13</sup>.

## AUTRES VOIES

Les voies sérotoninergiques susceptibles entre autres de potentialiser l'effet des traitements cholinergiques actuellement disponibles sont étudiées<sup>13</sup>. Il en va de même pour les voies histaminiques<sup>13</sup>. Parmi les cibles anti-inflammatoires liées aux affections neuro-dégénératives à l'étude, on retrouvera celles portant sur l'inhibition de la libération du tumor necrosis factor-alpha<sup>13</sup>.

En conclusion, de très nombreuses molécules aux modes d'actions variés sont actuellement à l'étude. Certaines sont déjà avancées en phase d'essai clinique et devraient prochainement nous offrir de nouvelles voies thérapeutiques dans la démence en général et la MA en particulier.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bier JC : Signes et symptômes précoces des troubles neurocognitifs majeurs. Rev Med Brux 2015 ; 36 : 361-4
2. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force : Screening for cognitive impairment in older adults : U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014 ; 160 : 791-7
3. Bier JC : Les Biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer : Concepts et Cas Clinique. Rev Med Brux 2013 ; 34 : 306-10
4. Ballenger J : DSM-V : Continuing the confusion about aging, Alzheimer's and dementia. Consulté le 18/05/2016 (en ligne). <https://historypsychiatry.com/2010/03/19/dsm-v-continuing-the-confusion-about-aging-alzheimer-s-and-dementia/>.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C *et al.* : Revising the definition of Alzheimer's disease : a new lexicon. Lancet Neurol 2010 ; 9 : 1118-27

6. Whitehouse PJ, George D : Le mythe de la maladie d'Alzheimer. Ce qu'on ne vous dit pas sur ce diagnostic tant redouté. Marseille, Solal, 2009
7. Baeyens JP, Bier JC, Brand D *et al.* : Dementia : Diagnosis, Behaviour Management, Ethical Issues. Advisory Report of the Superior Health Council. Brussels, Superior Health Council, 2016
8. Rondia K, Raeymaekers P : Penser plus tôt... à plus tard. Bruxelles, Fondation Roi Baudouin, 2011
9. Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, Eyssen M, Paulus D : Démence : quelles interventions non pharmacologiques ? Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles, Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) 2011. KCE Reports 160B (D/2011/10.273/36)
10. Van den Berge D, Bosman N, Fery P, Bier JC : La psychoéducation des accompagnants de patients déments comme nouvelle approche thérapeutique à l'efficacité démontrée. Rev Med Brux 2010 ; 31 : 35-43
11. Bier JC, Van den Berge D, de Wouters d'Oplinter N, Bosman N, Fery P : Évaluation de notre programme de psychoéducation par les accompagnants de patients déments. Rev Med Brux 2010 ; 31 : 315-9
12. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F : Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles, Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) 2009. KCE reports 111B (D/2009/10.273/28)
13. Godyn J, Jonczyk J, Panek D, Malawska B : Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. Pharmacol Rep 2016 ; 68 : 127-38

**Correspondance et tirés à part :**

J.-C. BIER  
Hôpital Erasme  
Service de Neurologie  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail: jbier@ulb.ac.be

Travail reçu le 5 avril 2016 ; accepté dans sa version définitive le 19 mai 2016.