



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**Les nouvelles perspectives
thérapeutiques de la
maladie d'Alzheimer**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 avril 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Amandine CHARLES**
née le 27 mars 1983 à Pompey

Membres du Jury

Président : Mme Isabelle LARTAUD, Professeur de Pharmacologie, UHP,

Juges : Mme Anne MAHEUT-BOSSER, Professeur Associée, UHP,
M. Thierry PILLOT, Directeur de Recherche, INSERM, Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Jean-Michel SIMON
Pharmaceutique Hospitalier

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

FACULTE DE PHARMACIE**P R E S E N T A T I O N**

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIQU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois**(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET Directeur

SERMENT DES APOTHICAires



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorcer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A nos professeurs,

Professeur Isabelle LARTAUD,

Professeur de Pharmacologie,

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Henri Poincaré – Nancy 1.

Docteur Anne MAHEUT-BOSSER,

Professeur Associé,

Hôpital Villemin, Nancy

Monsieur Thierry PILLOT,

Directeur de recherche INSERM,

Université de Nancy.

Merci d'avoir accepté de diriger et présider mon travail. Vos précieux conseils m'ont permis de mener à bien la réalisation de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mes parents,

Merci de m'avoir encouragée et aidée pendant ces années d'études et au cours de la réalisation de cette thèse.

Merci du soutien que vous m'avez apporté pour arriver à ce jour.

A Jean-Benoît,

Merci pour ton soutien, ta patience et ta compréhension.

Reçois ici le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A mes amis, ma famille et ma belle-famille,

Merci à tous pour votre soutien et pour les bons moments passés ensemble.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	1
LISTE DES FIGURES.....	4
INTRODUCTION GÉNÉRALE	6
1ERE PARTIE : LA MALADIE D'ALZHEIMER, QU'EST-CE QUE C'EST ?	
I-DÉFINITION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	7
II-EPIDÉMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS DE PROTECTION	7
<i>1-Données sur les démences</i>	<i>7</i>
<i>2-Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer</i>	<i>10</i>
2-1- Facteurs de risque non modifiables	11
2-1-1- L'âge	11
2-1-2- Le sexe	11
2-1-3- Le niveau d'éducation	13
2-2- Facteurs de risque modifiables	14
2-2-1- Facteurs de risque vasculaires	14
a-L'hypertension artérielle	15
b-Les dyslipidémies	15
c-Le diabète de type 2	16
d-Homocystéine, vitamine B12 et folates	17
2-2-2- Rôle de l'inflammation dans la maladie d'Alzheimer	17
<i>3-Facteurs de protection</i>	<i>18</i>
3-1- Les facteurs liés à la nutrition	18
3-1-1- Les acides gras polyinsaturés	18
3-1-2- Vitamines et antioxydants	19
3-2- Facteurs sociodémographiques et modes de vie	20
3-2-1- La richesse du réseau social et des activités	20
3-2-2- L'exercice physique	20
III-NEUROPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	20
<i>1-Nature des lésions</i>	<i>21</i>
1-1-Lésions dites « positives »	21

1-1-1-La pathologie amyloïde : plaques séniles et dépôt diffus	21
1-1-2-Accumulation intracellulaire de protéine tau	24
1-2-Lésions dites « négatives »	28
1-2-1-La perte neuronale	28
1-2-2-La perte synaptique	28
IV-QUAND COMMENCE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?.....	29
1- <i>Evolution des lésions les unes par rapport aux autres</i>	29
2- <i>Eléments de diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....</i>	30
V-GÉNÉTIQUE	31
VI-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	32
1- <i>La cascade amyloïde</i>	32
1-1-Maturation physiopathologique du précurseur du peptide amyloïde	33
1-2-Maturation amyloïdogénique	34
1-3-La β -sécrétase	34
1-4-La γ -sécrétase	35
1-5-L' α -sécrétase	36
1-6-Dégradation du peptide amyloïde	36
2- <i>Les dégénérescences neurofibrillaires et la protéine tau</i>	38
2-1-La protéine tau normale	39
2-2-La protéine tau pathologique de la maladie d'Alzheimer.....	40
2-2-1- La protéine tau dans les taupathies	40
a-La phosphorylation : kinases	41
b-La déphosphorylation : les phosphatases	43
c-Autres modifications post-traductionnelles	43
2-3-Agrégation de tau et facteurs d'agrégation	45
2-4-Synergie tau-APP.....	45
3- <i>Les anomalies biologiques et cellulaires</i>	46
3-1-Stress oxydatif, production de radicaux libres et perturbation mitochondriale	46
3-2-Métabolisme des métaux	47
3-3-Hypothèse du cycle cellulaire dans la maladie d'Alzheimer.....	49

2ÈME PARTIE : TRAITEMENTS ACTUELS ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

I-LES TRAITEMENTS ACTUELS	51
1- <i>Prise en charge pharmacologique</i>	51
1-1-L'hypothèse cholinergique	51
1-2-Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	53
1-3-La mémantine : antagoniste des récepteurs NMDA	54
1-4-Critères de choix des traitements	55
2- <i>Prise en charge non pharmacologique</i>	55
II-LES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES	56
1- <i>La cible Aβ : hypothèse de la cascade amyloïde</i>	57
1-1-Modulation directe de la production du peptide amyloïde et de sa dégradation	57
1-1-1-Inhibiteur de la β -sécrétase	57
a-KM1-429	57
b-Approche ARN anti sens et anticorps anti-A β	58
1-1-2-Inhibiteur de γ -sécrétase	58
a-LY-450139 et BMS-299897	58
b-Le tarenflurbil, une molécule originale	59
1-1-3-Activateur d' α -sécrétase	59
a-Des phorbolesters à la bryostatine	59
1-1-4-Activateur des enzymes de dégradation du peptide amyloïde ..	60
a-NEP, EDE, ECE	60
1-1-5-L'immunothérapie dans les pathologies neurologiques	61
a-Le vaccin anti-A β	62
b-Autres mécanismes d'immunomodulation	63
1-2-Modulation de la polymérisation du peptide amyloïde	66
1-2-1-Le clioquinol	66
1-2-2-Le tramiprosate	67
1-2-3-ELND-005	67
1-2-4-PBT-2	68
2- <i>La cible tau : mécanismes d'agrégation de tau et stratégies thérapeutiques</i>	68

2-1-La stratégie anti-phosphorylation	68
2-2-Un stabilisateur de microtubules	70
2-3-Une stratégie anti-agrégation	70
2-4-L'élimination de tau	71
2-5-La vaccination	72
<i>3-Les voies endocriniennes et vasculaires</i>	<i>72</i>
3-1-Facteurs de risque cardiovasculaire et maladie d'Alzheimer.....	72
3-1-1-Inhibition du système rénine angiotensine	73
3-1-2-Les anti-inflammatoires	76
a-Aspirine et maladie d'Alzheimer.....	76
b-Autres anti inflammatoires.....	77
3-1-3-Prise en charge du cholestérol : quelle place pour les statines dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.....	78
a-Rôle du cholestérol dans la pathogenèse de la maladie.....	79
b-Gène du métabolisme du cholestérol	80
c-Utilisation des statines dans le traitement de la maladie.....	81
3-1-4-Les traitements anti diabétiques sont-ils d'utilité thérapeutique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.....	82
a-La rosiglitazone	83
b-L'insuline intra-nasale	83
3-2-La voie hormonale	84
3-2-1-Effets neurotrophiques et neuroprotecteurs des œstrogènes .	84
3-2-2-Quels sont les mécanismes potentiels par lesquels les œstrogènes exercent un effet protecteur ?	85
<i>4-Autres perspectives thérapeutiques</i>	<i>86</i>
4-1-Vitamine B12 et acide folique	86
4-2-Polypeptides riches en proline	88
4-3-Implication du lithium dans la maladie d'Alzheimer.....	90
4-4-Autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	91
4-4-1-La phenserine	91
4-4-2-Le dimebon	91
4-4-3-L'huperzine A	91

4-5-Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques	92
4-5-1-Le xaliproden	92
4-5-2-Le lecozatan SR	92
4-5-3-PRX-03140	92
4-5-4-SB-742457	92
4-6-Modulateurs des récepteurs au GABA	93
4-6-1-SGS-742	93
4-6-2-CX-717	93
4-7-Les récepteurs nicotiniques neuronaux	93
4-7-1-L'AZD-3480	93
4-7-2-Le RO-5313534	94
4-8-Le ginkgo biloba	94
4-9-Inhibiteur des phosphodiésterases : MKO-952	94
4-10-Le bleu de méthylène	94
4-11-T-817 MA	94
4-12-MitoQ	95
4-13-Ladostigil	95
4-14-Chélateurs de métaux	96
4-14-1-M30	96
4-14-2-Le desferrioxamine	97
<i>5-Imagerie et développement de biomarqueurs</i>	99
<i>5-1-Imagerie cérébrale</i>	99
<i>5-1-1-Imagerie par résonnance magnétique.....</i>	100
<i>5-1-2-Tomographie par émission de positions.....</i>	100
<i>5-2-Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer.....</i>	101
<i>6-Limite des études</i>	102
<i>6-1-Les échelles de mesure</i>	102
<i>6-2-Le modèle animal</i>	102
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	104

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	106
SITES INTERNET CONSULTÉS	140
GLOSSAIRE	142
LISTE DES ANNEXES	146
ANNEXES	147

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Aβ	Peptide amyloïde
Ach	Acétylcholine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADRDA	Alzheimer's disease and related diseases association (maladie d'Alzheimer et autres pathologies associées)
AGE	Advanced glycation end products (produits finaux de la glycation)
AGPI	Acide gras polyinsaturé
AICD	APP IntraCellular Domain
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Apo E	Apolipoprotéine E
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accident vasculaire cérébral
β APP	β Amyloid protein precursor (précurseur de la protéine β amyloïde)
BACE 1	β APP cleaving enzyme (enzyme clivant βAPP)
BHE	Barrière hémato-encéphalique
Cdk	Cycline dépendante des kinases
CK	Casein kinase
CLN	Colostrinine
COX	Cyclo-oxygénase
DHA	Acide docosahexaénoïque
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorder (manuel diagnostique et statistique des pathologies mentales)
DT 2	Diabète de type 2
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine (ou ACE)
ECE	Enzyme de conversion de l'endothéline

ERO	Espèces réactives de l'oxygène
GAG	Glycosaminoglycane
GSK 3 β	Glycogène synthétase kinase 3 β
HMG-CoA	Hydroxyméthyl Co-enzymeA réductase
HTA	Hypertension artérielle
IAChE	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
IDE	Insulin degradation enzyme (Enzyme de dégradation de l'insuline)
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IGF	Insuline growth factor (facteur de croissance de l'insuline)
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
LDL-C	Low density lipoprotein –cholesterol (cholestérol de faible densité)
MA	Maladie d'Alzheimer
MARK	Microtubule affinity regulating kinase 3 β (kinase régulant l'affinité aux microtubules)
MCI	Mild cognitive impairment (trouble cognitive léger)
MMSE	Mini mental status examination
NEP	Néprilysine
NGF	Neuronal growth factor (facteur de croissance neuronale)
NINCDS	National institute of neurological disorders and stroke (association internationale pour la recherche et l'enseignement en neuroscience)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
PDE	Phosphodiesterase
PHF	Paire de filaments hélicoïdaux
PK	Protéine kinase
PP 2A	Phosphatase A2

PPAR	Proliferated peroxisome activated receptor
PRP	Polypeptide riche en proline
PS	Préséniline
p-tau	protein tau totale
PTH	Phénylthiazolylhydrazide
RAGE	Récepteurs aux AGE s
RNN	Récepteurs nicotiniques neuronaux
SNC	Système nerveux central
TEP	Tomodensitométrie par émission de positons
TG-ase	Transglutaminase
TNF	Tumor necrosis factor (facteur de nécrose des tumeurs)
TPK	Tau protein kinase (PK de tau)
t-tau	Protéine tau phosphorylée

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : prévalence et traitement de la maladie d'Alzheimer.....	10
<u>Figure 2</u> : prévalence et incidence de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon l'âge et le sexe.....	12
<u>Figure 3</u> : tableaux récapitulatifs de l'incidence et de la prévalence de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon l'âge et le sexe.....	13
<u>Figure 4</u> : trois voies métaboliques conduisant à la formation des produits finaux de glycation.....	16
<u>Figure 5</u> : métabolisme de l'A _B Precursor Protein et naissance du peptide amyloïde.....	23
<u>Figure 6</u> : représentation schématique de la protéine tau.....	25
<u>Figure 7</u> : plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires en microscopie électronique.....	26
<u>Figure 8</u> : évolution des dépôts amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer.....	27
<u>Figure 9</u> : différentes voies de formation du peptide amyloïde.....	34
<u>Figure 10</u> : le complexe γ -sécrétase.....	36
<u>Figure 11</u> : les deux voies métaboliques de l'A _B Precursor Protein.....	38
<u>Figure 12</u> : cascade d'évènements potentiels susceptibles de constituer la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.....	50
<u>Figure 13</u> : principales caractéristiques du système cholinergique.....	52
<u>Figure 14</u> : complications cardiaques observées lors de traitements par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	54
<u>Figure 15</u> : principales approches thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer.....	57
<u>Figure 16</u> : la voie amyloïdogénique et les sites potentiels d'intervention.....	61
<u>Figure 17</u> : mécanismes possibles de l'immunomodulation dirigée contre le peptide amyloïde.....	66

<u>Figure 18</u> : interactions entre le système rénine-angiotensine et le métabolisme de l'A β Precursor Protein.....	75
<u>Figure 19</u> : système nerveux central et transport du cholestérol.....	80
<u>Figure 20</u> : mécanisme de neuroprotection par les œstrogènes.....	86
<u>Figure 21</u> : représentation schématique des associations entre cycle des folates, vitamine B12 et synthèse de nucléotides.....	87
<u>Figure 22</u> : mécanismes possibles par lesquels les polypeptides riches en proline exercent un effet neuroprotecteur.....	89
<u>Figure 23</u> : illustration schématique des effets multifactoriels impliqués dans le mécanisme d'action neuroprotecteur de M30.....	97
<u>Figure 24</u> : représentation schématique de la neurodégénérescence induite par les métaux dans la maladie d'Alzheimer et sa prévention à l'aide d'agents antioxydants ou de chélateurs de métaux.....	99

INTRODUCTION GÉNÉRALE

En France comme partout dans le monde, la maladie d'Alzheimer (MA) touche une large partie de la population, soit environ 6% des personnes âgées de plus de 65 ans, ce qui représente selon les estimations, 70% des cas de démences (Berr et coll., 2007).

Avec 225 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, on estime aujourd'hui que près de 850 000 personnes seraient atteintes (données INSEE). Considérée à tort comme un effet du vieillissement, la MA souffre aujourd'hui encore d'une image fataliste. Sa reconnaissance récente en tant que cause nationale, à l'instar du cancer, devrait entraîner une prise en charge plus judicieuse auprès des professionnels de santé et d'avantage de considération au sein de la population.

Au plan national, le Président de la République a lancé le 1^{er} février 2008 le plan Alzheimer 2008-2012. Doté de moyens spécifiques et centré sur le patient et sa famille, il s'inscrit dans la lignée des plans ministériels précédents (2001-2004 et 2004-2007). Les efforts sont concentrés sur la recherche, la promotion du diagnostic précoce et une meilleure prise en charge des malades et des aidants. Il se décline en 44 mesures phares et devrait permettre de structurer la recherche clinique et fondamentale.

Pour l'heure, il n'existe en effet aucun traitement curatif de la MA. La prise en charge des patients est presque exclusivement symptomatique, incluant des traitements médicamenteux (dont le but est de retarder l'évolution de la maladie) et non médicamenteux. Le développement de consultations spécialisées, de thérapies cognitives, et d'aides financières adaptées permet à ce jour une meilleure prise en charge des malades ainsi que de leurs proches. L'espoir de trouver un jour le moyen de stopper cette affection neurodégénérative se fonde sur les avancées de la recherche, permettant dès lors d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques. Les cibles envisagées sont nombreuses et nécessitent de plus amples études afin de déterminer quelles sont celles à ne pas considérer, et quelles sont celles porteuses d'avenir. Si des progrès ont été faits au cours du siècle dernier, depuis l'identification de la MA à nos jours (évolution de la maladie, techniques d'imagerie permettant de visualiser les lésions, ...), le mécanisme physiopathologique de la MA demeure encore mal connu ; cela constitue aujourd'hui un des obstacles majeurs au développement de traitements, et ainsi une voie de recherche d'importance. Pour l'heure, la prise en charge des malades est très spécifique et pluridisciplinaire, et de nombreuses hésitations persistent encore quant à l'instauration et l'utilisation des traitements existant actuellement.

Dans la première partie de ce travail, nous nous intéresserons à la nature et aux étiologies possibles de la MA, puis dans une seconde partie, après évocation des outils thérapeutiques actuels, nous verrons quelles sont les perspectives thérapeutiques pour cette maladie.

1ÈRE PARTIE : LA MALADIE D'ALZHEIMER, QU'EST-CE QUE C'EST ?

I- Définition de la maladie d'Alzheimer (MA)

La MA se définit comme une démence dégénérative. En médecine, le terme de démence n'a pas le même sens que dans le langage courant et ne fait donc pas référence à la « folie ». Ainsi, par démence, on entend une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins 6 mois et avec présence d'au moins un des troubles suivants : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modifications de la personnalité (OMS). Il s'agit d'un état qui ne suppose pas de détérioration intellectuelle importante mais une dégradation par rapport à un état antérieur et une gêne dans le fonctionnement quotidien. Un sujet dément ne pouvant pas se prendre en charge seul, c'est souvent l'entourage de celui-ci qui permet d'évaluer cette démence.

La MA constitue la première étiologie de démences et représente 65% à 70% des cas de démence. Pour pouvoir porter le diagnostic de maladie d'Alzheimer, il faut, en plus du « noyau démentiel » cité précédemment, réunir au moins trois critères dont : une évolution progressive des troubles et un déclin cognitif continu, l'exclusion de certaines pathologies (comme maladie cérébrovasculaire, atteinte du système nerveux central, ...), l'absence de troubles psychiatriques (dépression majeures, schizophrénie) (Lechowski et coll., 2004). D'autres critères diagnostiques (critères NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, voir annexe) permettent d'envisager une MA « possible », « probable » ou « certaine » (le diagnostic de MA « certaine » ne peut se faire que suite à l'examen anatopathologique du cerveau chez un patient chez qui la MA est déjà « probable ») (Lechowski et coll., 2004).

Sur le plan clinique, la MA débute par des troubles inauguraux de la mémoire épisodique, puis ils sont associés à des troubles dysexécutifs et à des troubles des fonctions instrumentales. Cela se traduit par des troubles cognitifs et comportementaux qui évoluent inéluctablement vers un syndrome démentiel. Sur le plan neuropathologique, on peut observer des plaques séniles, des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) ainsi que des pertes synaptiques et neuronales (Dubois, 2009). La MA peut évoluer à bas bruit pendant plusieurs années avant de donner des signes cliniques, c'est ce qui est qualifié de stade infra-démentiel (Bakchine et Habert, 2007).

II- Epidémiologie, facteurs de risque et facteurs de protection

1- Les données sur les démences

Un siècle après l'identification de la MA, sa prévalence apparaît en constante augmentation et sa prise en charge constitue un problème majeur de santé publique.

Les données internationales donnent une estimation mondiale des cas de démences : 24,3 millions de cas et près de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année (soit un nouveau cas toutes les 7 secondes !). Le nombre de cas attendus devrait doubler tous les 20 ans, atteignant ainsi 80 millions de cas en 2040. Si 60% de ces cas vivent dans les pays développés, la Chine, l'Asie, l'Inde devraient voir leurs nombres de cas augmenter également (Wimo et coll., 2003).

La MA représente près de 65 à 70% des démences, les autres démences étant d'origine vasculaire (10%) et mixtes (20%) (Berr et coll., 2007). Pour être plus précis, les références nosologiques répertorient différents grands cadres de démences, dont : la MA, les démences vasculaires et l'association MA + maladie cérébrovasculaire, les démences dites « nouvelles » (démence à corps de Lewy, démence de Parkinson, atrophie frontotemporale, ...) et les démences « curables » c'est-à-dire conséquence d'autres maladies (Bakchine et Habert, 2007).

En 2009, 400 000 personnes sont atteintes de la MA en France, mais en raison du sous-diagnostic, on estime à 800 000 le nombre réel de patients. Chaque année, 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués. A partir de 85 ans, c'est une femme sur quatre et un homme sur cinq qui sont touchés. En Lorraine, 25 000 patients sont atteints de la maladie d'Alzheimer et ce chiffre devrait avoisiner les 30 000 d'ici 2015. En somme, seuls 50% des patients sont diagnostiqués et 1/5 d'entre eux sont traités (données INSEE).

En effet, aucune étude récente ne permet de chiffrer spécifiquement l'incidence et la prévalence de la MA en France. La source principale de données françaises porte sur la prévalence des démences comprenant la MA qui doit représenter selon les estimations, environ 70% des cas. Elle a pour origine l'étude Paquid (Personnes Agées Aquitaine, ou QUID des personnes âgées, figure 1), étude de cohorte menée en population générale depuis 1989 en Gironde et en Dordogne chez des sujets âgés de plus de 65 ans (Dartigues et coll., 1991). La prévalence a été réévaluée en 1999 sur les plus de 75 ans survivants de la cohorte initiale (Ramarosan et coll., 2003). En effet aucun indicateur sanitaire fiable n'existe en France aujourd'hui permettant un recensement pérenne et exhaustif des données. Les données dont nous disposons sont en fait le fruit de l'extrapolation de résultats d'études réalisées à l'échelle européenne. Aussi, le diagnostic de démence n'est souvent pas porté, même à des stades relativement sévères, et aucun marqueur de la maladie, même indirect n'est actuellement disponible.

L'étude Paquid l'a ainsi illustré : seule une démence sur deux, tous stades confondus, est diagnostiquée; aux stades légers de la maladie, seul un cas sur trois est connu du patient ou du médecin. Ce diagnostic est en effet très complexe, ce qui explique en partie pourquoi il n'est pas possible de connaître avec exactitude le nombre de cas de démences ou de MA à l'heure actuelle en France.

En dehors de ces données recueillies dans le cadre de l'étude Paquid, peu de sources sont disponibles en France mais elles ne sont pas exhaustives, présentent des biais et ne donnent que des estimations sans précision acceptable :

- une étude a été réalisée dans la région PACA sur un échantillon de 1062 sujets de plus de 70 ans, montrant une prévalence de 9,2% de démences, mais la représentativité de

l'échantillon, en raison du faible taux d'acceptation, ne permet pas d'utiliser ces résultats pour proposer des estimations nationales.

- une seule étude menée à Rouen en 1998 permet de proposer une estimation de la prévalence des formes précoces de la MA (c'est-à-dire avant 60 ans). Cette prévalence est ainsi estimée à 0,041% (avec 24 cas familiaux sur les 39 cas recensés). Entre 30 et 64 ans, le taux est de 0,054%, et de 0,1% entre 45 et 65 ans.
- des estimations plus anciennes (groupe Eurodem en 1991) évaluaient cette prévalence à 32 000 personnes de moins de 65 ans en 2004.

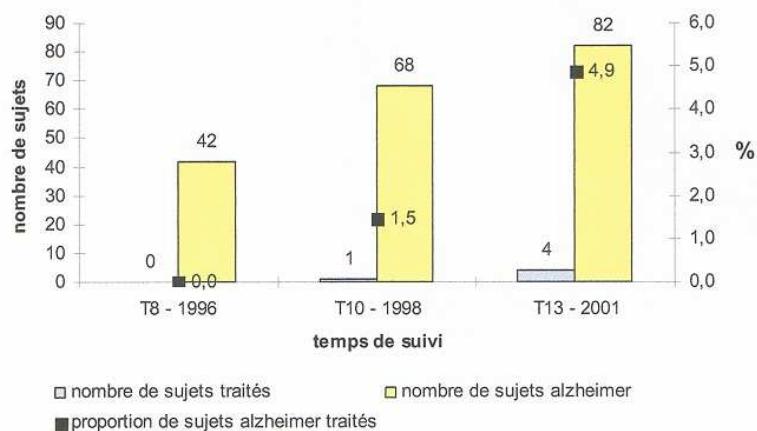
Dans l'idéal, les populations incluses dans ces études devraient être représentatives de la population source à partir de laquelle on souhaite extrapolier les résultats ; ce n'est malheureusement pas toujours le cas. L'échantillon doit donc inclure des sujets vivants à leur domicile, et des sujets en institution (la démence étant une cause majeure d'institutionnalisation) (Berr et coll., 2007).

Les problèmes majeurs diagnostiques sont la non-identification des cas de démence et les erreurs de diagnostic (ces problèmes sont accentués chez les personnes en institution souffrant de cas légers à modérés de démence). Ainsi, plus la recherche sera active (utilisant les tests de repérage type MMSE), mieux les formes légères à modérées seront repérées.

Ainsi, l'évolution démographique (allongement de la durée de vie) et l'arrivée dans le grand âge des baby boomers (à partir de 2030) font que de nouveaux programmes d'études spécifiques devraient voir le jour afin de mieux apprécier les besoins de demain.

Pour obtenir des données chiffrées correctes, il serait indispensable de pouvoir actualiser régulièrement les données de prévalence, d'incidence et de suivi de population, ce qui n'est actuellement pas possible en France.

*Prévalence et traitement de la maladie d'Alzheimer dans la cohorte PAQUID
de 1996 à 2001*



*Prévalence et traitement de la maladie d'Alzheimer dans la cohorte des 3Cités
de 1999 à 2001*

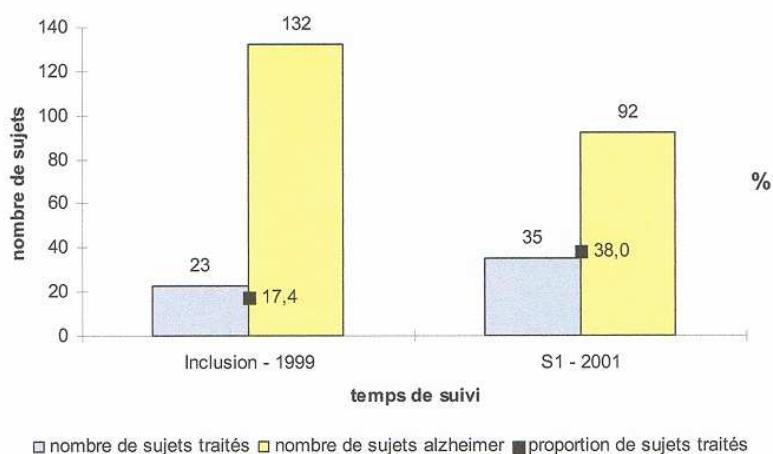


Figure 1 : prévalence et traitement de la MA (études Paquid et des Trois Cités)

2- Facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer

Parmi ces facteurs de risque, il existe ceux sur lesquels la thérapeutique ne peut pas intervenir, ils sont dits « non modifiables », et ceux qui peuvent être influencés par la thérapeutique, ce sont les facteurs de risque modifiables. La recherche des facteurs de risque modifiables ayant un rôle dans la MA est un des enjeux majeurs de la recherche épidémiologique étiologique de cette maladie. Elle est aujourd’hui dominée par les facteurs de risque vasculaires et par les études sur la nutrition ; la plupart des facteurs de risque modifiables en tout cas fait référence aux modes de vie. D’autres voies méritent également d’être explorées, comme les expositions à certains facteurs environnementaux.

2-1-Les facteurs de risque non modifiables

2-1-1- l'âge (figures 2 et 3)

L'âge élevé demeure le principal facteur de risque de la MA. Si la MA est une pathologie du sujet âgé, on commence cependant à s'intéresser de plus en plus globalement à la vie entière du sujet, en particulier la période située entre 40 et 50 ans. Il est en effet possible que des maladies chroniques survenant à un âge avancé puissent prendre origine à des périodes plus précoces de la vie. Ces facteurs peuvent aussi avoir des effets différents selon les périodes de la vie.

Le vieillissement cérébral semble débuter aux alentours de 40 ans (Lu et coll., 2004). Des dommages de l'ADN au niveau de promoteurs de certains gènes impliqués dans la plasticité synaptique ont été constatés avec pour conséquence une diminution de l'expression de certains gènes et un impact sur la mémoire et l'apprentissage (Lu et coll., 2004).

2-1-2- Le sexe (figures 2 et 3)

Des études rapportent, dans la majorité des cas, une plus grande fréquence des démences et de la MA chez les femmes (Letenneur et coll., 2000). Ce résultat peut être lié à différents facteurs ; une durée de la maladie plus longue chez les femmes est évoquée car ces dernières, atteintes de démence, auraient une survie plus longue que les hommes déments (la durée de vie des femmes est plus longue que celle des hommes) ; ou encore, une plus grande fréquence des facteurs de risque de la maladie chez la femme est évoquée, comme par exemple des facteurs hormonaux, des facteurs génétiques (Hebert et coll., 2001).

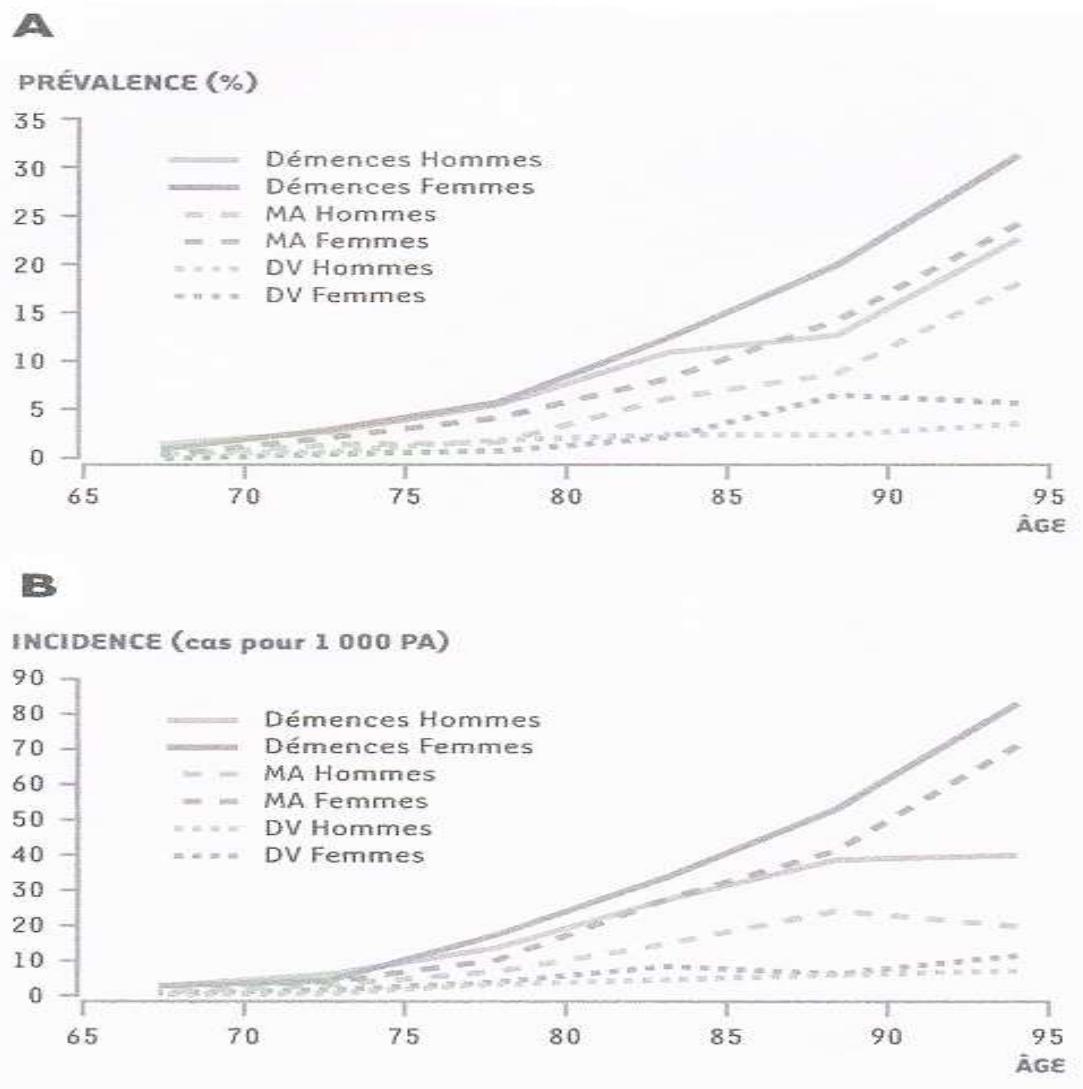


Figure 2 : prévalence (A), exprimée en % de la population et incidence (B), exprimée pour 1000 personnes par an (PA) de la MA et des démences vasculaires (DV) selon l'âge et le sexe. D'après Dartigues et coll., 2002.

Âge	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (%)	1,6	2,9	5,6	11,0	12,8	22,1
Femmes (%)	1,0	3,1	6,0	12,6	20,2	30,8
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (%)	0,6	1,5	1,8	6,3	8,8	17,7
Femmes (%)	0,7	2,3	4,3	8,4	14,2	23,6
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (%)	0,5	0,8	1,9	2,4	2,4	3,6
Femmes (%)	0,1	0,6	0,9	2,3	3,5	5,8

Tableau I. Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. * Incluant la maladie d'Alzheimer.

Âge	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (pour 1000 PA)	2,4	6,4	13,7	27,6	38,8	40,1
Femmes (pour 1000 PA)	2,5	4,7	17,5	34,1	53,8	81,7
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (pour 1000 PA)	0,9	3,0	6,9	14,8	24,2	20,0
Femmes (pour 1000 PA)	2,2	3,8	10,3	27,3	41,5	69,7
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (pour 1000 PA)	1,2	1,6	3,9	8,3	6,2	10,9
Femmes (pour 1000 PA)	0,3	0,8	3,2	4,5	6,1	7,0

Tableau II. Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge (taux pour 1 000 personnes-années PA). * Incluant la maladie d'Alzheimer.

Figure 3 : tableaux récapitulatifs de l'incidence et de la prévalence de la MA et des démences vasculaires en fonction de l'âge et du sexe. D'après Dartigues et coll., 2002.

2-1-3- Le niveau d'éducation

Un bas niveau d'éducation (évalué par le plus bas niveau d'études atteint) est souvent associé à un risque majoré de développer la MA. Le risque de développer la MA serait d'autant plus élevé que le niveau est bas (Stern et coll., 1994). Cependant, cette notion n'est pas retrouvée dans toutes les études sur le sujet (Cobb et coll., 1995).

Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un niveau élevé d'études auraient une capacité de réserve cérébrale plus grande et exprimeraient ainsi la

maladie différemment. Ainsi, cette différence observée serait le résultat d'un biais de diagnostic : les sujets avec un bas niveau d'étude sont ceux qui ont de moins bons résultats aux tests neuropsychologiques, ils sont donc plus facilement repérés et diagnostiqués ; les sujets ayant un niveau d'éducation plus élevé auraient quant à eux de meilleurs résultats à certains de ces tests (surtout concernant les tests qui recourent aux capacités exécutives), et leurs capacités de réserve leur permettraient d'utiliser plus de stratégies dans leurs fonctions de reconnaissance ; ils seraient ainsi moins bien diagnostiqués (Letenneur et coll., 1999 ; Stern et coll., 1994). Aujourd'hui, on ne dispose pas de marqueurs performants qui permettent d'appréhender la place des inégalités sociales dans le vieillissement cérébral. Si on a pu établir qu'un sujet ayant un bas niveau d'éducation présente un risque accru de conversion vers le MCI (Mild Cognitive Impairment ou déclin cognitif léger) et s'il est vrai que le niveau socioéconomique du début de vie influence les fonctions cognitives à un âge avancé, le niveau d'éducation n'influence cependant pas le risque de développer la MA, ni le déclin des fonctions cognitives.

2-2- Les facteurs de risque modifiables

2-2-1- Facteurs de risque vasculaires

Les facteurs de risque vasculaires sont des déterminants importants du déclin cognitif. En effet, l'intégrité de la vascularisation cérébrale est d'une importance cruciale pour le maintien des fonctions cognitives (Kalaria, 1996). Pour comprendre cela, il faut tout d'abord se rappeler que l'étiologie de la MA n'est pas encore clairement établie, et que deux grandes hypothèses se confrontent : la MA a-t-elle une origine neurodégénérative ou une origine vasculaire ? (Antoine et Rigaud, 2007). En effet au cours de la vie, l'exposition à certains facteurs de risque et aux pathologies cardiovasculaires, ainsi que le vieillissement du cœur et de la paroi artérielle sembleraient avoir des conséquences néfastes. Athérosclérose et artériosclérose peuvent être à l'origine d'accès aigus d'hypoperfusion au niveau de certaines zones du cerveau, régions les plus vulnérables du corps humain. Ainsi, il a été montré d'une part que la MA était souvent associée à des facteurs de risques vasculaires : hypertension artérielle (HTA), diabète de type 2 (DT2), pathologie coronarienne, fibrillation auriculaire par exemple (il y a d'ailleurs plus de cas de MA chez des patients souffrant par ailleurs de pathologies cérébrovasculaires), et d'autre part que les pathologies cérébrovasculaires augmentent le risque chez des patients présentant des lésions caractéristiques de la MA de développer un syndrome démentiel (Skoog, 1998).

Les lésions micro vasculaires présentes dans le cerveau de patients atteints de MA pourraient contribuer aux lésions du système nerveux central, en produisant des désordres du transport de l'oxygène ou des nutriments des vaisseaux vers le cerveau, ou en perturbant l'élimination d'A_β (Hugon et Paquet, 2007). Il y a aujourd'hui beaucoup de preuves qui permettent de dire que les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires comme l'HTA, les dyslipidémies ou encore le diabète de type 2 (Luchsinger et Mayeux, 2004) sont aussi des facteurs de risque de la MA. A titre d'exemples, la HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) a montré un lien entre hypertension d'une part et atrophie cérébrale, lésions neuropathiques et DNF d'autre part. (Petrovitch et coll., 2000) ; de même, le groupe d'étude EVA (Epidemiology of Vascular Aging) indique que l'augmentation de la PA est liée à un risque accru de déclin cognitif (Tzourio et

coll., 1999). Enfin, la Rotterdam Study a pu prouver que le risque de démence et de MA était deux fois plus élevé chez des personnes âgées atteintes de DNID (Ott et coll., 1999). Au plan thérapeutique, la réduction de ces facteurs de risque vasculaire est une démarche intéressante en premier lieu en ce qui concerne la prévention de la MA.

Pour résumer, d'après certains auteurs, il existerait d'un côté des « pathologies cérébrovasculaires à proprement parler » (angiopathie amyloïde, dégénérescences des micro vaisseaux cérébraux, fibrose), et d'un autre côté des « pathologies vasculaires périphériques » (HTA, DT2, maladie coronarienne) qui convergent, affectent la microcirculation cérébrale et conduisent à des accès aigus d'hypoperfusion à l'origine du déclin cognitif (Kalaria, 2002).

a- L'hypertension artérielle (HTA)

L'HTA se définit par une pression systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg. La corrélation entre HTA et survenue de pathologies cardiovasculaires n'est plus à démontrer. De plus, on a pu observer que les patients hypertendus avaient des fonctions cognitives plus faibles que les patients normotendus (Tzourio et coll., 1999). En effet, des patients qui présentent une HTA, ou ayant une pression artérielle mal équilibrée obtiennent de plus mauvais scores aux tests explorant les fonctions cognitives par rapport à des sujets normotendus (Waldstein et coll., 2005 ; Waldstein et coll., 2005). S'il est désormais établi qu'il existe bel et bien un lien entre HTA, fonctions cognitives et démence, les relations entre tous ces facteurs demeurent très complexes et pourraient notamment inclure d'autres variables telles que l'obésité, l'âge, l'éducation. Malgré cette complexité, des études récentes montrent néanmoins que des traitements antihypertenseurs pourraient diminuer le risque de déclin cognitif et de démence (Tzourio et coll., 2003 ; Takeda et coll., 2009).

b- Les dyslipidémies

Des données épidémiologiques ont déjà permis d'établir un lien entre un taux élevé de LDL-C (Low Density Lipoprotein-Cholesterol) et risque de maladies cardiovasculaires. Sachant d'une part que le cholestérol est un des composant clé des fonctions neuronales (et qu'il est produit localement dans le cerveau), et d'autre part que, lors d'études autopsiques, des concentrations importantes de cholestérol ont été associées à la formation de plaques neuritiques chez des patients atteints de MA, diverses hypothèses ont été développées afin d'établir un lien entre les taux élevés de cholestérol et la pathogenèse de la MA. En effet, les β - et γ -sécrétases, enzymes responsables de la coupure du précurseur du peptide amyloïde, « fonctionnent mieux » dans un environnement riche en cholestérol, et l'augmentation de concentration en cholestérol affecte positivement et directement la phosphorylation de tau (Kivipelto et Solomon, 2006). Toutes ces données concourent à penser que des traitements hypcholestérolémiant pourraient avoir une influence sur le déclin cognitif et la MA. Les statines sembleraient en particulier être efficaces dans la prévention de la MA, alors que leur utilisation chez des patients ayant un stade avancé de démence n'apporterait pas de bénéfice

significatif (Solomon et Kivipelto, 2009). Ce point sera davantage développé au cours de la seconde partie.

c- Le diabète de type 2 (DT2)

Si les complications liées au diabète ont été décrites depuis longtemps, son lien avec la MA est plus récent. Des épisodes aigus d'hyper ou d'hypoglycémie sont associés à une perte de fonctions cognitives et à un risque accru de développer une démence chez des patients atteints de DT2 (Messier et Gagnon, 1996). Les cellules neuronales dépendant du métabolisme du glucose, une hypoglycémie peut avoir pour conséquence une neurotoxicité. Une hyperglycémie chronique peut quant à elle générer des dysfonctions neuronales *via* divers mécanismes tels que la production d'AGEs (Advanced Glycation End products, ou produits de glycation avancée) (figure 4); or l'activation des récepteurs aux AGEs (RAGEs) a pour conséquence la production excessive de peptide amyloïde (Sasaki et coll., 1998). On comprend ainsi aisément qu'il existe un lien entre MA et diabète. Des études longitudinales en population ont d'ailleurs montré une association entre diabète et risque accru de démence. Cependant, la relation entre diabète et MA, si elle existe, n'a pas clairement été établie en raison des variations de sévérité du diabète et des importantes variations de contrôle glycémique et insulinique. L'hyper et l'hypo insulénémie seraient également à risque de démence (Luchsinger et coll., 2001). Cela suggère que les traitements antidiabétiques peuvent avoir un impact positif sur le déclin cognitif et la MA.

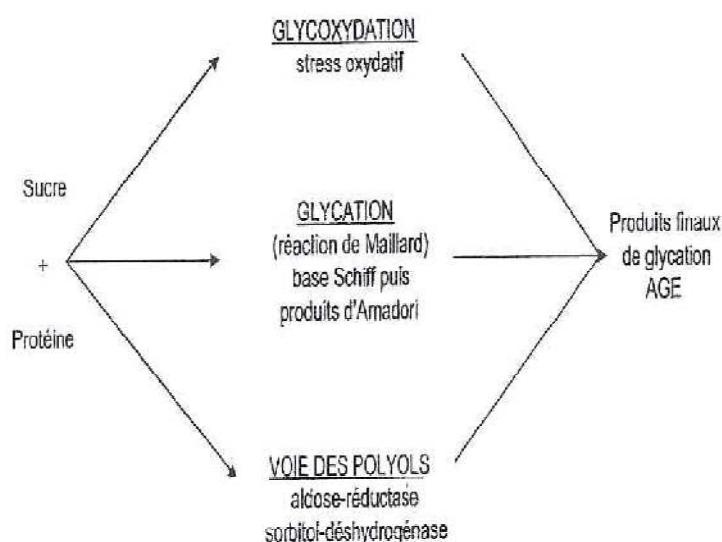


Figure 4 : trois voies métaboliques conduisant à la formation des AGE. D'après Boulanger et coll., 2007.

d- Homocystéine, vitamine B 12 et folates

Dans le cycle des folates, la vitamine B 12 et les folates constituent des cofacteurs nécessaires à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine. La méthionine permet quant à elle de générer les nucléotides qui entrent dans la composition de l'ADN.

L'hyperhomocystéinémie constitue un facteur de risque vasculaire (Sanchez-Moreno et coll., 2009). Un traitement par vitamine B 12 permet ainsi d'en diminuer la concentration et de diminuer le risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire associés. De plus, il a été démontré que l'hyperhomocystéinémie favorisait le risque de démence, dont les démences de type Alzheimer et les démences vasculaires (Seshadri et coll., 2002). Même si le mécanisme exact qui permet de relier hyperhomocystéinémie et MA est mal connu, on sait néanmoins qu'un déficit en acide folique ou en vitamine B 12 provoque des complications neurologiques car l'acide folique joue un rôle dans le développement du SNC et la réparation du SNC adulte. En l'occurrence, les folates sont impliqués dans la croissance, la différenciation, les mécanismes de réparation du cerveau, ainsi que dans l'humeur et la cognition (Kriman et coll., 2002).

L'hyperhomocystéinémie, en plus d'être impliquée dans les maladies cardiovasculaires, peut provoquer des dommages de l'ADN dans le SNC. L'hyperhomocystéinémie, a ainsi été identifiée en tant que facteur de risque, et la supplémentation en vitamine B 12 et en folates pourrait représenter au moins un moyen de prévenir la maladie, au mieux un traitement potentiel (Morris, 2003). Cependant, il est important de pondérer cette notion car une étude (Eussen et coll., 2006) n'a pas retrouvé d'amélioration des capacités cognitives chez des patients recevant une supplémentation en vitamine B12 ou en folates. D'avantages d'études sont donc nécessaires pour déterminer précisément le lien entre MA et vitamine B12, folates en homocystéine.

2-2-2- Rôle de l'inflammation dans la maladie d'Alzheimer

De nombreuses données permettent aujourd'hui d'affirmer que la neuroinflammation est impliquée dans la MA. Pourtant, le rôle qu'elle joue au sein de la maladie n'est pas encore bien déterminé. La neuroinflammation est-elle secondaire au processus pathologique de la MA, ou bien la neuroinflammation y contribue-t-elle directement ? Les composants inflammatoires qui lui sont associés et qui sont retrouvés dans la MA sont constitués par des cellules du cerveau comme la microglie et les astrocytes, les voies classiques et altérées du système du complément, les PPARy (Proliferator Peroxisome Activated Receptor), ou encore les cytokines et chémokines. Ainsi, la microglie et les astrocytes sont capables de générer le peptide amyloïde, une des principales caractéristiques pathologiques de la MA. Le peptide amyloïde lui-même se comporte comme un agent pro-inflammatoire responsable de l'activation d'un bon nombre des composants de l'inflammation cités ci-dessus (Tuppo et Arias, 2005). C'est pourquoi nous verrons ce que les thérapeutiques anti-inflammatoires impliquent en terme de MA.

3- Facteurs de protection

3-1- Les facteurs liés à la nutrition

3-1-1- Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

L'intérêt des AGPI en particulier des acides gras $\omega 3$ dans les maladies neurologiques est clairement reconnu en France depuis peu (années 2000) (Barberger-Gateau et coll., 2002). En effet, la consommation de poisson sauvage, riche en $\omega 3$, exerce un effet protecteur contre les démences, y compris de type Alzheimer. Plus spécifiquement, une forte consommation d'acides gras insaturés (ou encore, graisses non hydrogénées) protégerait contre la MA, alors que le contraire a été observé avec les graisses saturées (Morris et coll., 2003). Ainsi, il existe des facteurs nutritionnels communs entre les démences vasculaires et la MA : l'excès d'acides gras $\omega 6$ et le déficit en $\omega 3$ induisent des altérations de la micro-vascularisation, une inflammation chronique, une agrégation plaquettaire et des dysfonctionnements endothéliaux. En effet, la concentration en AGPI, dont l'acide docosahexaénoïque (DHA) est plus faible dans l'hippocampe de sujets atteints de MA que chez des sujets « contrôle » de même âge : les AGPI pourraient limiter les phénomènes inflammatoires qui sont suspectés intervenir dans la maladie (Otsuka et coll., 2002).

La MA et les AGPI sont intriqués. Un des évènements central dans la pathogenèse de la MA est l'activation de la microglie par différents facteurs dont le peptide amyloïde et les cytokines pro inflammatoires ; la microglie libère des cytokines comme les interleukines (IL) et le TNF (Tumor Necrosis Factor) et ce phénomène aboutit au dysfonctionnement neuronal (Freund-Levi et coll., 2009). De plus dans la MA, la perte synaptique est corrélée au déclin cognitif (les fonctions synaptiques étant affectées par le peptide amyloïde). Les AGPI dont le DHA, sont des composants des membranes neuronales. En fait, la présence et la proportion des acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$ influencent les propriétés des membranes neuronales et notamment leur fluidité et leur perméabilité. Aussi, si l'oxydation des $\omega 6$ génère des médiateurs pro inflammatoires, les $\omega 3$ et leurs métabolites sont considérés comme des agents anti inflammatoires qui pourraient prévenir les dommages cérébraux observés dans les maladies neurodégénératives. Les AGPI quant à eux diminuent l'inflammation chronique en modulant l'expression de cytokines pro inflammatoires. Cela constitue bien la preuve que les AGPI de type $\omega 3$ sont associés au déclin cognitif, à l'apprentissage lié à la mémoire, à la plasticité des membranes neuronales, à la transmission synaptique et à la suppression de la production de cytokines. On comprend aisément que la consommation d'acides gras $\omega 3$ module le cours du processus dégénératif. Le DHA apparaît alors comme une perspective thérapeutique intéressante pour la prévention et le traitement des pathologies cérébrales comme la MA (Freund-Levi et coll., 2009).

Cependant, les résultats des études réalisées sur la relation entre consommation d'AGPI et MA sont controversés. Si ces acides gras ne semblent pas permettre de réduire les taux de marqueurs de l'inflammation toxique chez des sujets présentant une MA avérée, il est néanmoins admis que leur rôle est bénéfique pour la prévention de la maladie.

3-1-2- Vitamines et antioxydants

Le SNC contient un grand nombre de lipides polyinsaturés qui sont particulièrement vulnérables aux attaques radicalaires. Le cerveau de patients atteints de MA présente d'ailleurs des lésions caractéristiques de l'exposition au stress oxydant, et des marqueurs de la peroxydation lipidique, de l'oxydation protéique, des dégâts de l'ADN nucléaire et mitochondrial y sont présents (Raynaud-Simon, 2004). Rappelons également que le peptide amyloïde a par lui-même une toxicité directe sur les neurones, et que le stress oxydant est impliqué dans le déclin cognitif qui se produit au cours du vieillissement (Behl et coll., 1994). Logiquement donc, les antioxydants devraient protéger contre les peroxydations et être impliqués dans la prévention de la détérioration de la mémoire. Comme la consommation de fruits et de légumes ne rend pas totalement compte de ces effets favorables, d'autres substances ont été évoquées parmi lesquelles les poly phénols, ou encore des substances végétales comme le Ginkgo biloba.

Concernant les vitamines, toutes sont indispensables au fonctionnement du cerveau. Il est même possible d'affecter à chaque vitamine une activité cognitive (Bourre, 2004). Ainsi, la vitamine A et les rétinoïdes sont impliqués dans la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe, suggérant leur rôle dans la mise en place et le maintien des fonctions cognitives. Le béta-carotène, précurseur de la vitamine A, contribue à la stabilisation des membranes biologiques (Etchamendy et coll., 2001). Enfin, la vitamine A et les caroténoïdes, en association avec d'autres micronutriments comme les vitamines E et C et le sélénium, participent à la protection du SNC contre les agressions par les radicaux libres ou par les EROs (Espèces Réactives de l'Oxygène) (Bourre, 2004). La vitamine A peut se trouver dans l'alimentation, essentiellement dans les produits d'origine animale (foie, produits laitiers, œufs, ...) où elle est plus disponible.

Le déficit en vitamine B12, comme nous l'avons déjà mentionné, est à l'origine de troubles neurologiques, comme des pertes de mémoire ou encore des paresthésies des extrémités. La vitamine B12 est exclusivement présente dans les aliments d'origine animale : viande, œufs, crustacés, poissons, fromages à pâte cuite, lait.

L'acide ascorbique (ou vitamine C) participe également à l'élaboration et au bon fonctionnement du SNC. Elle intervient notamment dans la synthèse de neurotransmetteurs. Chez les personnes âgées, il a été montré que la consommation de vitamine C était associée à une moindre prévalence des altérations cognitives (Paleologos et coll., 1998). Ainsi, vitamine C et caroténoïdes pourraient amoindrir le déclin cognitif au cours du vieillissement.

La vitamine E, agit elle aussi contre le vieillissement cérébral ; elle est en fait constituée d'un mélange de nombreuses substances dont des tocotriénols et des tocophérols (alpha, béta, gamma, delta). Seul l'alpha-d-tocophérol est biodisponible et intégré dans les membranes biologiques du cerveau. Leurs rôles sont multiples : ils neutralisent les formes actives et toxiques de l'oxygène et annihilent les radicaux libres. Ils protègent ainsi les acides gras polyinsaturés contre les peroxydations et contribuent au maintien de l'intégrité et de la stabilité des structures cérébrales (Bourre, 2004). Ils agissent principalement en coopération avec le béta-carotène, les vitamines A et C, et diverses enzymes fonctionnant avec le sélénium, le Cu ou le Zn (Raynaud-Simon, 2004). On trouve les tocophérols dans les huiles végétales

comme l'huile d'olive ou l'huile de tournesol, dans les œufs, ou d'autres végétaux comme les légumes verts, les germes de céréales.

Les interactions entre nutrition et risque d'apparition de démences sont complexes. Si les nutriments ne permettent pas pour l'heure de traiter les démences, et donc la MA, il est désormais clairement établi qu'une alimentation saine, équilibrée et diversifiée contribue à la prévention de maladies non seulement cardiovasculaires, mais aussi des maladies neurodégénératives. Peu d'études interventionnelles sont actuellement disponibles à ce sujet, mais celles à venir permettront peut-être d'élaborer des recommandations spécifiques à la prévention nutritionnelle du risque de démences. En attendant plus de données, l'action prioritaire est la lutte contre les facteurs de risque en particulier vasculaires, en accord avec les objectifs du plan national nutrition et santé.

3-2- Facteurs sociodémographiques et mode de vie

3-2-1- La richesse du réseau social et des activités

De nombreux travaux ont déjà établi le rôle protecteur du réseau social et des activités sociales vis-à-vis du déclin des fonctions cognitives. Il existe un effet favorable des activités sociales (intellectuelles ou non) et des contacts sociaux vis-à-vis du déclin des fonctions cognitives ou de la survenue d'une démence, notamment la MA.

Si des activités de loisirs, type jardinage, bricolage, voyages, lecture, jeux, danse, sont associés à un risque moindre de développer cette maladie, d'autres activités moins stimulantes comme la télévision seraient associées à un risque accru d'altération des fonctions cognitives (Barnes et coll., 2004 ; Bennett et coll., 2006).

Il est désormais établi que la richesse du réseau social influence la relation entre la sévérité des lésions anatomo-pathologiques et le niveau de fonctionnement cognitif.

3-2-2- L'exercice physique

Des études récentes (réalisées auprès de sujets de 65 ans et plus dans la population générale) montrent que la pratique régulière d'un exercice physique est associée à un risque plus faible de développer un MCI (Vergheze et coll., 2006) ; elle pourrait même retarder l'apparition d'une démence de type Alzheimer (Larson et coll., 2006).

III- Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer provoque des modifications de l'intellect, des comportements et des affects, mais il ne s'agit pas d'une maladie psychiatrique. Elle est la conséquence de changements structuraux du cerveau que l'on peut observer à l'œil nu, et au microscope à

l'examen *post-mortem*. Il s'agit donc d'une maladie neurologique et l'étude des modifications cérébrales relève de la neuropathologie.

La neuropathologie joue un rôle essentiel dans la recherche, visant à aboutir à un traitement, mais aussi dans le diagnostic, qui n'est aujourd'hui considéré comme certain que si les critères cliniques et histologiques de la MA sont reconnus (McKhann et coll., 1984). Les lésions observées à l'examen neuropathologique sont non seulement nécessaires au diagnostic, mais sont également les témoins des mécanismes physiopathologiques. C'est la raison pour laquelle des modèles animaux de la MA ont été développés afin de reproduire ces lésions que la recherche thérapeutique cherche à prévenir ou guérir (voir deuxième partie, II, 6-2-).

Les travaux de neuropathologie montrent que le volume du cerveau est diminué au cours de la MA. Cette diminution intéresse différentes zones cérébrales comme l'hippocampe ou le lobe temporal par exemple. Le cortex subit lui aussi une atrophie, ce qui laisse suggérer une perte neuronale (Duyckaerts et coll., 1985).

A cet égard, aucune des modifications macroscopiques observées au cours de la MA ne peut être considérée comme spécifique de la pathologie. Seul l'examen microscopique des lésions présentes dans le cerveau permet d'affirmer le diagnostic.

1- Nature des lésions

1-1-Lésions dites « positives »

On peut classer les lésions caractéristiques de la MA en deux groupes : celles qui consistent en des modifications positives (plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaires) et celles qui sont en rapport avec des lésions négatives (perte de neurones et de synapses). Ce sont les lésions positives qui permettent le diagnostic ; les lésions négatives ont une importance physiopathologique mais sont assez peu spécifiques (Duyckaerts et coll., 2009).

On peut aussi classer les lésions selon les protéines qui s'y accumulent : peptide β -amyloïde ($A\beta$) ou protéine tau.

1-1-1- La pathologie amyloïde : plaque sénile et dépôt diffus

La plaque sénile est le principal marqueur étiologique retrouvé dans la MA. Elle est constituée en son cœur d'un dépôt de substance amyloïde. Cette substance amyloïde est en fait une protéine dont la structure secondaire est dite hélicoïdale, ou « β -plissée » (Glenner, 1980). L'identification du peptide amyloïde ($A\beta$) a longtemps été difficile en raison de son caractère insoluble, conféré par cette structure en feuillets β -plissés.

Le peptide $A\beta$ est naturellement présent dans l'organisme, mais anormalement accumulé dans le cerveau. Il est issu de la coupure enzymatique d'une protéine transmembranaire, la

β APP (β -Amyloid Precursor Protein) à deux niveaux et par deux enzymes différentes (les β - et γ -sécrétases) (Kang et coll., 1987 ; Turner et coll., 2003 ; Delacourte, 2006 ; Duyckaerts, 2009).

La β -APP comporte :

- une partie hydrophobe encastrée dans la membrane cellulaire,
- un segment C-terminal intracellulaire,
- un segment N-terminal extracellulaire.

Le peptide A β est quant à lui constitué d'une partie du segment hydrophobe et de son segment adjacent extracellulaire. Il comporte, en fonction de la position de clivage par les β - et γ -sécrétases, 40 ou 42 acides aminés (figure 5).

La plaque sénile mature est constituée d'un dépôt focal amyloïde de peptide A β et d'une couronne faite d'un entrelac de prolongements axonaux chargés de protéine tau, et pour certains d'entre eux, de β APP.

Cette plaque sénile classique comporte invariablement une ou plusieurs cellules microgliales activées. Leur rôle est discuté : certains pensent qu'elles sont nécessaires à la transformation amyloïde du peptide A β (agrégation du peptide, formation de fibrilles amyloïdes) (Frackowiak et coll., 1992), d'autres qu'elles phagocytent les fibrilles amyloïdes déjà formées. Quoiqu'il en soit, elles expriment des chimiokines qui contribuent à maintenir une inflammation locale à bas bruit. Cette réaction inflammatoire comporte des composants précoce de la cascade du complément, de l'alpha 1 anti-chymotrypsine et des cytokines pro-inflammatoires (Abraham et coll., 1998). La plaque comprend aussi du cholestérol et de l'apolipoprotéine E (ApoE), son transporteur, qui induirait la fibrillogénèse d'A β et favorisera la capacité de certaines PS à provoquer des dommages aux neurones alentours (Dickson et coll., 1997).

Constituant le cœur de la PS, les dépôts de peptide amyloïde sont qualifiés de « focaux » ; ils peuvent à l'inverse être plutôt denses et mal limités, ils sont alors dits « diffus ».

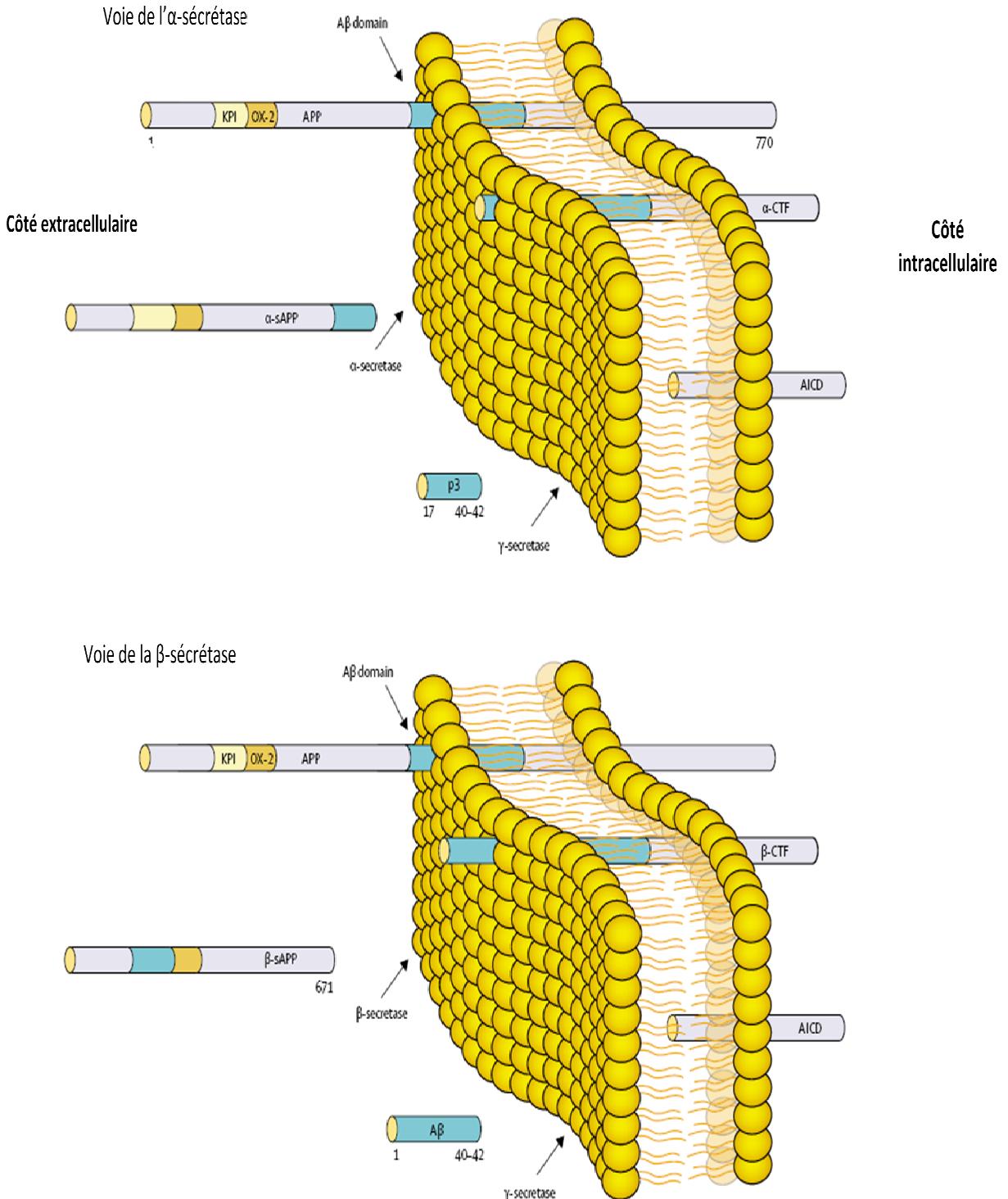


Figure 5 : métabolisme de l'APP et naissance du peptide A_β. Dans la voie de l'α-sécrétase, l'enzyme clive APP au milieu du domaine A_β et relâche un fragment soluble nommé α-sAPP. Dans la voie de la β-sécrétase, l'enzyme clive APP juste avant le domaine A_β. Le fragment qui résulte de ce clivage subit lui-même l'intervention du complexe γ-sécrétase, et le produit final est un peptide amyloïde A_β de 40 ou 42 acides aminés (A_β1-40 ou A_β1-42, ou encore A_β40 ou A_β42). D'après Blennow et coll., 2006.

Dans la MA, pour des raisons encore mal comprises, le peptide A β s'accumule principalement en dehors des cellules et échappe aux divers systèmes biologiques d'élimination, enzymatique ou cellulaire (l'agrégation intracellulaire a été retrouvée mais beaucoup plus rarement et ne semble pas liée à la maladie). L'agrégation provient d'une modification des propriétés structurales du peptide : il s'enrichit en feuillets β -plissés et, devenu ainsi insoluble, précipite dans le tissu nerveux. Ce mécanisme n'est pas propre au peptide A β et peut s'observer dans d'autres affections (neurologiques ou non). Ainsi, les protéines enrichies en feuillets β -plissés qui ont précipité dans le milieu extracellulaire sont qualifiées d'« amyloïdes ». Elles ont des propriétés communes : résistance aux procédés habituels de solubilisation, apparition sous forme fibrillaire en microscopie électronique (Duyckaerts et coll., 2009).

Le peptide A β s'accumule sous diverses formes : le dépôt focal constitue le cœur, extracellulaire et sphérique de la plaque sénile ; il est de nature amyloïde. La plaque sénile, dont le cœur n'est constitué que de peptide A β , comporte une couronne faite de prolongements nerveux.

Le dépôt diffus, quant à lui, n'est pas amyloïde. De taille plus importante que le dépôt focal, il n'a pas de composante nerveuse mais peut modifier la géométrie des dendrites ou des axones qui s'y trouvent ou qui le traversent. Il peut être présent chez des personnes âgées dépourvues de troubles intellectuels, et pourrait ainsi être associé au « vieillissement physiologique ». On pourrait considérer que le dépôt diffus constitue le stade précoce de la plaque sénile en constitution.

Le peptide A β peut également s'accumuler dans la paroi des vaisseaux, de façon segmentaire (seule une partie du vaisseau est touchée) ou sur toute une partie de sa circonférence. Les petites artères du cortex cérébral sont le plus souvent intéressées, mais des artères méningées plus volumineuses, des capillaires ou des veines peuvent également être touchées. Le terme « dyshorique » (dys- pour trouble et horos- pour barrière hémato-encéphalique) que l'on doit à Morel s'applique à un dépôt vasculaire qui semble sortir de la paroi pour s'étendre au parenchyme. Aujourd'hui il désigne l'accumulation de peptide A β dans la paroi des capillaires ou des petites artères, entourée de prolongements neuritiques.

Parler de « peptide β amyloïde » est une généralisation. Il en existe en effet une hétérogénéité carboxy-terminale. Le peptide se termine parfois par l'acide aminé 42 (A β 42) ou par l'acide aminé 40 (A β 40). Les dépôts diffus sont majoritairement constitués de peptide A β 42, les dépôts vasculaires d'A β 40 et le cœur des plaques séniles comportent les deux formes du peptide.

1-1-2- Accumulation intracellulaire de protéine tau

La MA est également caractérisée par une autre lésion qui est elle intra neuronale : la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Il s'agit en fait d'une accumulation à l'intérieur du neurone d'une protéine qui intervient dans la polymérisation des neurotubules, la protéine tau (figure 6). Cette protéine micro tubulaire s'accumule sous forme de paquets de filaments pathologiques, les PHF (paired helical filaments, ou paires de filaments hélicoïdaux). Six

isoformes de la protéine tau sont connus et les lésions observées au cours de la MA contiennent des segments répétitifs de la protéine tau au nombre de 3 (tau 3R) et de 4 (tau 4R). Les formes tau 3R et tau 4R retrouvées dans la MA sont toutes anormalement phosphorylées (Buée et coll., 2000).

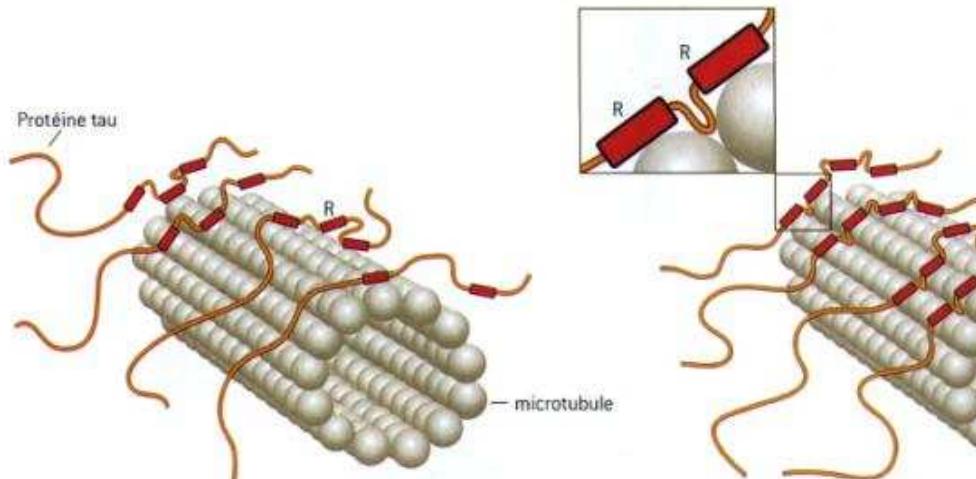


Figure 6 : Représentation schématique de la protéine tau.

Les signes cliniques de la MA sont corrélés à l'extension de la pathologie tau (encore appelée « taupathie ») au niveau du cortex cérébral. Les signes cliniques qui suivent l'extension de la taupathie néocorticale sont expliqués par :

- l'atteinte hippocampique, avec pour conséquence des troubles de la mémoire des faits récents
- l'atteinte du cortex temporal, induisant ainsi des troubles du langage
- l'atteinte des pôles frontaux et pariétaux, conduisant à la perte globale des fonctions cognitives.

L'ensemble du néocortex et des régions sous-corticales seront finalement touchées (Delacourte et coll., 1999).

Au cours de la MA, la protéine tau s'accumule presque exclusivement dans le neurone dont elle occupe les différents compartiments. Dans le corps cellulaire, les amas de protéine tau constituent la DNF ; également présents dans les extrémités axonales qui entourent le cœur de la plaque sénile, ils en formant la couronne. Enfin, les fibres tortueuses sont en rapport avec l'accumulation de protéine tau dans les dendrites.

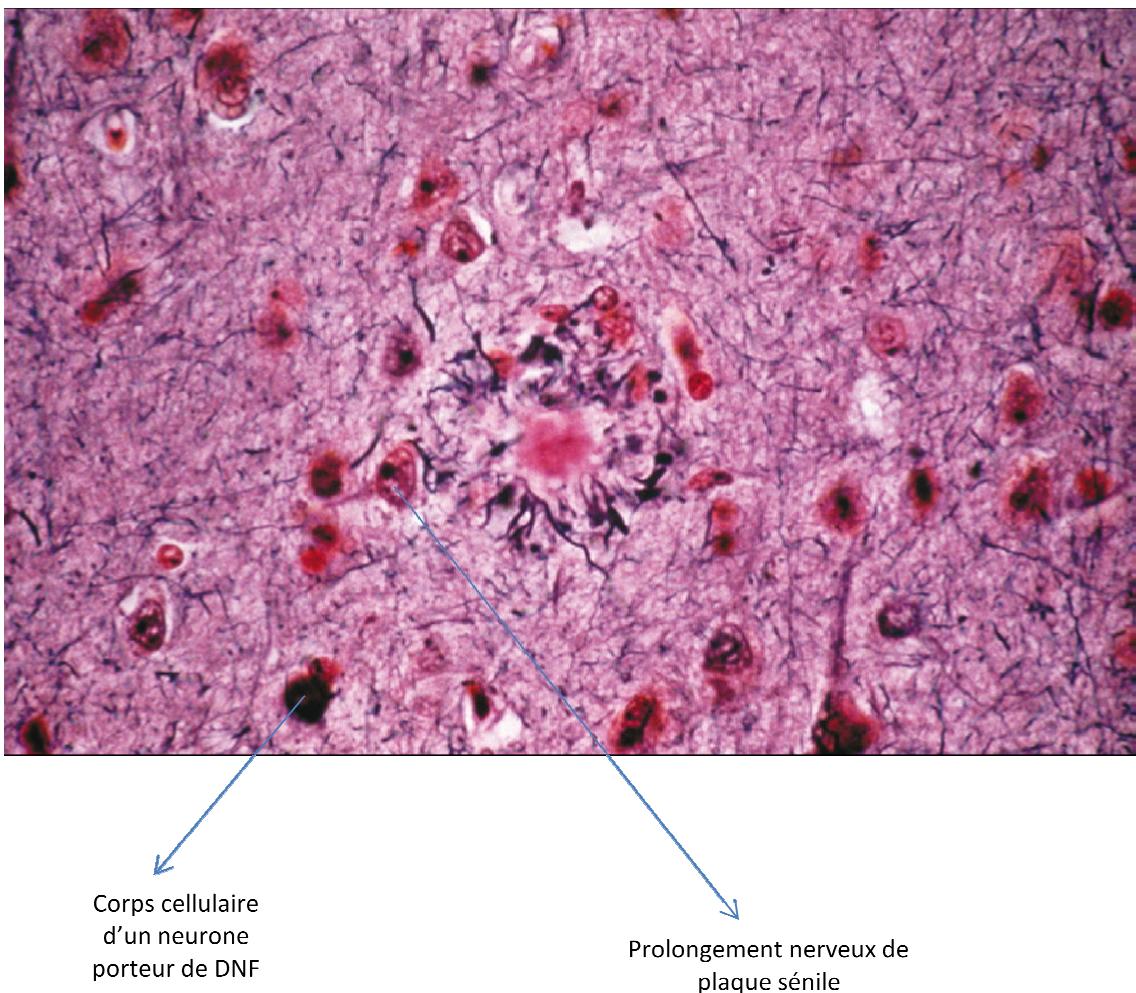


Figure 7: plaques amyloïdes et DNF en microscopie électronique. D'après *The Lancet Neurology*, 2009.

Pour résumer, deux processus dégénératifs coexistent au cours de la MA: dépôts extracellulaires de peptide A β et agrégations intracellulaires de protéine tau (figure 7). S'il est admis que l'APP joue un rôle central dans les formes familiales et sporadiques de la MA, le rôle de la protéine tau est moins bien connu. Le déclin cognitif suit en tout cas la progression des régions cérébrales affectées (depuis le cortex entorhinal, en passant par l'hippocampe et jusqu'aux aires subcorticales) (Delacourte, 2006). Les liens exacts qui existent entre ces différents processus neurodégénératifs restent encore à établir.

L'accumulation intracellulaire de protéine tau et extracellulaire de peptide amyloïde ne se produit pas simultanément dans les mêmes régions du cerveau, ni avec la même chronologie.

Les premiers dépôts extracellulaires d'A β sont observés dans le néocortex ; l'aire initialement touchée est inconnue, les dépôts d'A β , globalement, concernent l'ensemble du cortex. Ils concernent secondairement l'hippocampe, puis les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et

enfin le cervelet (figure 8). Les signes cliniques ne sont pas liés à la présence des dépôts ; ainsi par exemple, le syndrome cérébelleux ne fait pas partie des symptômes de la MA, alors que les dépôts d'A_β sont nombreux dans le cervelet (Thal et coll., 2002).

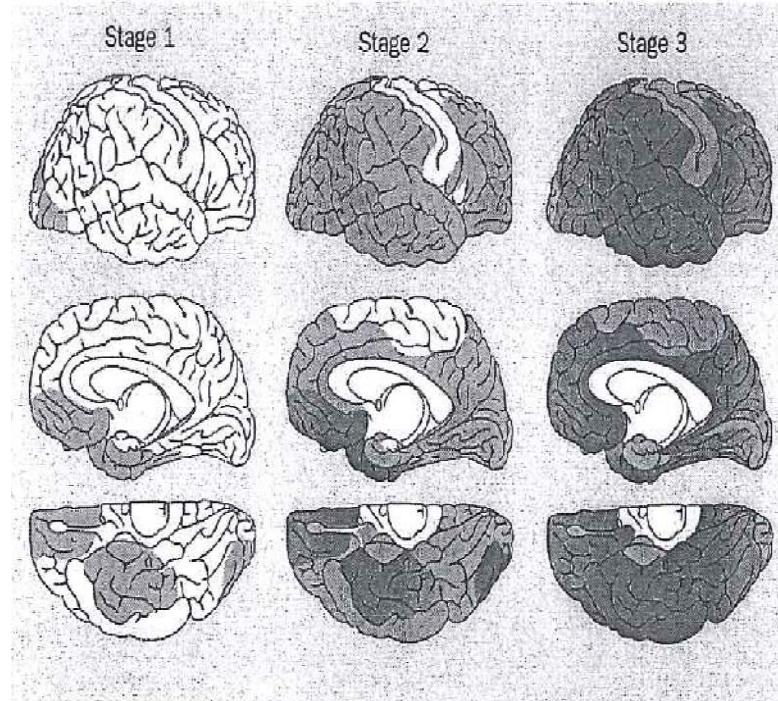


Figure 8 : évolution des dépôts amyloïdes dans la MA. L'analyse des cerveaux par autopsie permet de révéler trois étapes dans le développement graduel des dépôts de peptide amyloïde dans la MA. D'après Nordberg, 2004.

Les premières accumulations intracellulaires de protéine tau sont retrouvées dans le cortex trans entorhinal, une région de transition entre le cortex entorhinal et l'isocortex, située dans le lobe temporal. A un stade ultérieur, les DNF apparaissent dans le cortex entorhinal, puis dans l'hippocampe et enfin dans l'isocortex. La progression des lésions correspond aux signes cliniques de la maladie : ils débutent par des troubles de la mémoire (atteinte de l'hippocampe), puis par des signes aphaso-apraxo-agnosiques (atteintes des aires multimodales et associatives), suivis par des signes témoignant de l'atteinte d'aires primaires (possible cécité corticale). Le noyau basal de Meynert est précocement touché, il est à l'origine des voies cholinergiques qui innervent le cortex cérébral (Duyckaerts et coll. 2009).

Ces données permettent de décrire trois périodes dans l'évolution de la MA : dans un premier temps, les DNF sont constatées dans le cortex entorhinal et parfois dans l'hippocampe, puis des dépôts d'A_β néocorticaux sont associés aux DNF hippocampiques, enfin, la pathologie neurofibrillaire progresse dans les régions néocorticales : c'est la phase

symptomatique de la maladie. Il existe également des dépôts vasculaires d'A_β (Metsaars et coll., 2003).

1-2- Lésions dites « négatives »

1-2-1- La perte neuronale

Selon certains auteurs, la mort neuronale surviendrait précocement et serait la cause directe des symptômes de la MA (Gomez-Isla et coll., 1997). Pour d'autres, elle se produirait tardivement, alors que les symptômes de la maladie seraient déjà déclarés (Grignon et coll., 1998).

Le mécanisme de la mort neuronale a longtemps été discuté. Plusieurs arguments laissent entendre qu'elle pourrait être provoquée par les DNF elles-mêmes car la perte neuronale est en effet marquée dans les régions où ces dégénérescences sont nombreuses. Elles peuvent subsister, à l'état de fantôme (« ghost tangles »), lorsque les neurones dont elles occupaient le cytoplasme meurent (Cras et coll., 1995).

La question de l'apoptose a aussi été soulevée. L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un phénomène qui nécessite la synthèse de nouvelles protéines. L'utilisation d'anticorps dirigés contre la caspase-3 activée, une enzyme intervenant dans les chaînes de réactions aboutissant à l'apoptose, a permis de conclure que la densité de neurones apoptotiques dans les cerveaux de malades atteints de MA était relativement faible, et en relation avec la progression de la dégénérescence (Stadelmann et coll., 1999).

Il existe enfin une relation entre les marqueurs de l'apoptose et la présence de dégénérescences neurofibrillaires (Rohn et coll., 2001). Certaines protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire ont été retrouvées dans des neurones en dégénérescence. Ainsi, Nagy et coll., 1998 ont montré qu'au cours de la MA, certains neurones seraient capables d'entrer dans un cycle cellulaire qui, au lieu de s'arrêter normalement en phase G0 progresse, et empêche toute redifférenciation neuronale. Les neurones issus de ce cycle entreraient en dégénérescence et seraient responsables de pathologie de type MA.

1-2-2- La perte synaptique

Le rôle physiopathologique de la perte synaptique est central. La microscopie électronique a révélé une diminution de la densité des synapses mais une augmentation de leur surface d'apposition, ce qui sous-entend que la taille des synapses augmente tandis que leur nombre diminue.

L'immunohistochimie de la synaptophysine, protéine vésiculaire présynaptique, révèle une diminution importante de l'immunoréactivité, interprétée comme la conséquence de la perte de synapses (Masaliah et coll., 1989). Les oligomères de peptide A_β ayant la capacité de se fixer aux synapses, cela suggère ainsi la possibilité d'une apoptose synaptique (Dickson et coll.,

1995 ; Mattson et coll., 1998). Cependant, la perte de synapse ne semble pas liée à l'accumulation de peptide A β et n'est pas le meilleur corrélat des troubles cognitifs ; c'est probablement la densité des DNF qui paraîtrait plus étroitement lié à l'état cognitif

IV- Mais quand commence la maladie d'Alzheimer ?

1- Evolution des lésions les unes par rapport aux autres

La chronologie d'apparition des lésions les unes par rapport aux autres, ainsi que leur évolution relative sont aujourd'hui mieux connues, contrairement à la vitesse avec laquelle elles se forment (cette vitesse est en effet impossible à apprécier).

Quelle est la lésion initiale, le dépôt amyloïde ou l'accumulation intracellulaire de protéine tau ? La réponse est encore discutée. Des dépôts de A β ont été observés en l'absence de DNF, dans le cortex de patients trisomiques 21 décédés à un âge précoce, et chez des patients porteurs de mutations responsables de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer avant l'apparition des premiers symptômes.

La détection systématique chez un grand nombre de sujets des dépôts d'A β et de la protéine tau en fonction de l'âge a établi la constatation suivante : dans une proportion significative de la population, des DNF étaient présentes en l'absence de dépôts d'A β . Les résultats issus de l'observation d'un nombre défini et limité d'échantillons sont ensuite extrapolés aux régions non examinées. Cependant, la précession des DNF sur l'accumulation du peptide amyloïde dans les formes sporadiques de la MA n'est pas prévue par l'hypothèse de la cascade amyloïde selon laquelle la perturbation du métabolisme du peptide A β est à l'origine de l'ensemble des lésions. En fait, il semblerait que le « vieillissement cérébral » explique l'apparition des DNF, alors que la perturbation du métabolisme d'A β serait propre à la maladie. L'interaction entre les DNF et les dépôts d'A β permettrait seule l'extension des lésions. L'hypothèse suivante peut donc être envisagée : la pathologie tau est stimulée par le dysfonctionnement de l'APP conduisant à la propagation hiérarchisée de la DNF à l'ensemble du cerveau. Ceci a pu être vérifié dans un certain nombre de modèles animaux dans lesquels la combinaison de pathologies tau et amyloïde accélère le processus neurodégénératif (Gotz et coll., 2004 ; Roberson et coll., 2007). La neurodégénérence ne serait pas une conséquence directe de la neurotoxicité d'A β , mais il y aurait un effet synergique de la perturbation des fonctions de l'APP sur la propagation de la « pathologie tau » à l'ensemble des neurones (Delacourte et coll., 2002).

Une fois constituées, les DNF subsistent longtemps dans les neurones puis, une fois le neurone mort, dans le milieu extracellulaire sous forme de DNF « fantômes ». Non résorbées par l'organisme, elles apparaissent successivement dans différentes aires du cortex cérébral.

Pour l'heure, nous ne disposons pas encore d'une vision dynamique des lésions : progressent-elles toutes en même temps ? Peuvent-elles rester stables pendant des années ? Régressent-

elles parfois ? Il faudra attendre la visualisation *in vivo* des lésions, ou l'apparition de marqueurs biologiques sensibles et spécifiques pour mieux comprendre l'évolution des lésions.

Sur le plan clinique, on ne peut pas dire que la maladie apparaît dès lors que l'on est en mesure de visualiser *in vivo* (par des techniques d'imagerie que nous aborderons en seconde partie) telle ou telle lésion cérébrale. La nuance est plus complexe car les troubles cognitifs sont présents bien des années avant l'établissement du diagnostic de la maladie.

En somme, le « début » de la maladie est très difficile voire impossible à déterminer. La MA est une pathologie insidieuse qui évolue à bas bruit pendant de nombreuses années. C'est l'association de plusieurs examens (cliniques, neuropathologiques) qui permet d'orienter le diagnostic de MA et son stade.

2- Eléments de diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Selon les recommandations européennes, le diagnostic de la MA ne peut être proposé qu'à partir du stade de la démence. Ainsi, le délai entre l'apparition des premiers symptômes de la maladie et l'établissement du diagnostic peut atteindre plusieurs années (jusque 20 ans) (rapport OPEPS n° 2454).

Dans l'idéal, le diagnostic de la MA doit se faire dès l'apparition des premiers symptômes. Il nécessite une évaluation cognitive approfondie, réalisée de préférence dans le cadre d'une consultation mémoire spécialisée. Il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques de la MA selon le DSM-IV (manuel diagnostique et statistique) et le NINCDS-ADRDA (voir annexes).

L'évaluation initiale du patient nécessite un entretien avec celui-ci et si possible, avec un de ses proches ou aidants, capable de donner des informations fiables. Lors de cet entretien, il sera recherché la présence d'antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements actuels et antérieurs, le niveau d'éducation, l'activité professionnelle, l'histoire de la maladie, le changement de comportement et le retentissement des troubles sur les activités quotidiennes. Une évaluation cognitive globale est réalisée grâce au MMSE et le retentissement des troubles cognitifs sur les activités du quotidien peut être appréciée par différentes échelles comme l'IADL par exemple (Instrumental Activities of Daily Living). L'examen clinique devra aussi évaluer l'état général et cardiovasculaire du patient et son degré de vigilance. Enfin, le clinicien cherchera toute autre comorbidité (dépression anxiété, dénutrition, ...).

Ensuite, un bilan neuropsychologique doit être réalisé afin d'évaluer chacune des fonctions cognitives, en particulier la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, praxie, gnosie, calcul).

Les examens para cliniques comportent des examens biologiques afin de rechercher toute autre cause aux troubles cognitifs et pour éventuellement dépister une comorbidité : dosage de la thyréostimuline, de la glycémie, de l'albuminémie, réalisation d'un hémogramme, d'un

ionogramme sanguin, bilan rénal. Une imagerie cérébrale est recommandée pour toute démence d'apparition récente : l'IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique) permet de visualiser au mieux l'hippocampe. Enfin, l'analyse du liquide céphalo-rachidien est également recommandée. Elle nécessite une ponction lombaire, geste pouvant s'avérer dangereux mais nécessaire pour rechercher l'existence des marqueurs de la MA (HAS, 2008).

La neuropathologie de la maladie d'Alzheimer est loin d'avoir livré tous ses secrets. Ses progrès au cours des vingt dernières années ont été spectaculaires : identification du peptide A β et de la protéine tau au sein des lésions. Si l'examen du tissu humain *post-mortem* est la seule ressource dont dispose la neuropathologie aujourd'hui, l'analyse de modèles dynamiques comme ceux obtenus chez des souris transgéniques à déjà modifié la compréhension de la maladie. Le problème est qu'à l'heure actuelle, un seul type de lésions peut être reproduit chez l'animal, mais on ignore toujours s'il s'agit de la bonne hypothèse physiopathologique. Demain, la visualisation des lésions *in vivo* pourrait permettre de mieux appréhender l'évolution de la maladie.

V- Génétique

La MA regroupe des formes familiales (1% des cas environ) et des formes sporadiques dont la cause est encore indéterminée. Certaines formes familiales agressives à début précoce sont clairement d'origine génétique, comme en atteste l'identification des *loci* des gènes situés sur les chromosomes 21, 14 et 1 (Mullan et Crawford, 1993 ; Rogaev et coll., 1995). Des mutations génétiques ont d'ailleurs été mises en évidence dans des formes familiales. La première qui fut décrite fut celle de la mutation du gène de l'APP. Des mutations des gènes de la présénilin 1 (PS1) et de la PS2 ont aussi été mises en évidence dans certaines formes familiales de la MA (Schellenberg, 1995 ; Gatz et coll., 2006). Ces mutations du gène des PS ne sont responsables que d'environ 5% des formes familiales de la MA, mais représentent les formes les plus sévères de la maladie. La PS1 participe, avec d'autres protéines, à la formation d'A β par coupure de l'APP. De plus, le gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) intervient quant à lui dans la MA sporadique. Il existe 3 allèles du gène de l'ApoE : E2, E3 et E4. La fréquence de l'allèle E4 est plus importante chez les patients atteints de MA sporadique, ce qui suggère que l'ApoE4 interviendrait comme un facteur de risque de développement de la maladie. Néanmoins, tous les individus porteurs de l'ApoE4 ne seront pas atteints de la MA, et des individus qui ne portent pas cet allèle pourront la développer. Enfin, un nouveau gène SORL 1 (neuronal sortilin related receptor) a été identifié comme associé aux formes sporadiques de la MA (Rogaeva et coll., 2007).

Les formes familiales autosomiques dominantes de la MA sont quant à elles caractérisées par une démence de type frontal avec un syndrome parkinsonien. Elles sont généralement dépourvues de substance amyloïde, mais de nombreux neurones comportant des DNF et des dépôts fibrillaires sont néanmoins présents, avec comme constituants majeurs des protéines tau hyperphosphorylées. Les mutations retrouvées sur le gène de tau sont à proximité des

séquences codant les domaines de liaison aux microtubules (régions 3R et 4R). La plupart de ces mutations conduisent à la surexpression des isoformes 4R et leur agrégation en filaments. Ainsi, l'équilibre entre les formes 3R et 4R de tau est fondamental pour la physiologie neuronale. Si un changement survient dans la balance des isoformes de tau, cela conduit à des profils électro-phorétiques particuliers en fonction des isoformes impliquées. La pathologie est cependant modulée par de nombreux facteurs innés ou acquis.

Les protéines tau seraient ainsi directement impliquées dans le processus pathologique conduisant à la mort cellulaire et aux signes cliniques.

Certaines modifications génétiques et impliquant des protéines qui participent aux lésions cérébrales sont en rapport avec les formes familiales de la MA. Enfin, de nombreux gènes et leurs polymorphismes ont été associés aux formes sporadiques, mais il n'existe pour l'heure pas de consensus sur les spécificités des liens entre génétique et MA.

VI- Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Dans ce chapitre, il s'agit de faire un état des lieux des diverses étiologies de la maladie.

1- La cascade amyloïde

Ce n'est que récemment que la biologie moléculaire a permis d'obtenir des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes sous-tendant les processus de formation des lésions de la MA. Ainsi, la description de la nature du composant majeur des plaques séniles, agrégats protéiques qui s'accumulent au cours de la maladie, ne date que de 1984 avec l'avènement du peptide amyloïde (Glenner et Wong, 1984). Trois années se sont écoulées pour aboutir ensuite au clonage de son précurseur, la β APP.

L'APP paraît être au cœur de l'étiologie de la MA. Plusieurs arguments abondent en ce sens. En effet, les plaques amyloïdes néocorticales (ou encore, les plaques séniles) retrouvées dans les formes sporadiques et familiales de la MA résultent de l'agrégation du peptide amyloïde ($A\beta$), fragment protéolytique de l'APP. De plus, des mutations pathologiques sur des gènes de l'APP (gènes codant les PS 1 et 2) sont responsables de formes familiales de la MA. Les PS, codées par ces gènes, sont des protéines qui font partie du complexe enzymatique responsable du clivage de l'APP en peptide $A\beta$ (Tomita et coll. 1997). Enfin, des souris transgéniques, porteuses de mutations sur le gène de l'APP, sont capables de développer des plaques séniles (Duyckaerts et coll., 2008). Au total, il semble que toute modification du métabolisme de l'APP semble induire une pathologie Alzheimer (Delacourte, 2006).

Ainsi, il a été établi que l'expression de la β APP ou des PS mutées dans des cellules en culture conduisait toujours à une modulation de la production du peptide $A\beta$. L'hypothèse de la cascade amyloïde prédit que l'accumulation des fibrilles amyloïdes conduit, selon une

séquence d'évènements encore discutée, à la démence caractérisant le tableau clinique des malades. Un des principaux arguments en faveur de cette hypothèse est que les mutations distinctes, portant sur les gènes de protéines différents et responsables de formes agressives de la maladie, aient pour dénominateur commun une modulation de la production du peptide amyloïde (Schellenberg, 1995).

On peut donc considérer que, même si la surproduction de peptide amyloïde n'est pas au sens strict du terme le premier déterminant étiologique de la maladie, il y contribue d'une certaine manière très fortement.

1-1- Maturation physiopathologique du précurseur du peptide amyloïde

Le précurseur du peptide β amyloïde (β APP) est une protéine transmembranaire de 695 à 770 acides aminés. Le peptide A β résulte de l'action combinée de deux activités protéolytiques, la β -sécrétase et la γ -sécrétase, qui libèrent respectivement les extrémités dites N- et C-terminales du peptide (figure 9). C'est la voie « amyloïdogénique » de la maturation de la β APP. Point important du métabolisme : c'est la γ -sécrétase qui conditionne la nature de l'extrémité C-terminale du peptide qui peut être de 40 (A β 40) ou de 42 (A β 42) acides aminés. Les formes A β 42 s'accumulent préférentiellement et sont associées à la pathogenèse de la MA (Burdick et coll., 1997 ; Naslund et coll. 2000). Une coupure additionnelle, la coupure ϵ , intervient en aval de la γ -sécrétase et libérerait un fragment ICD (IntraCellular Domain) qui jouerait un rôle de facteur de transcription (Kametani, 2008 ; Weidemann et coll. 2002). Enfin, une coupure alternative intervient au milieu de la séquence A β par une activité α -sécrétase ; cette dernière est responsable de la voie de maturation « non amyloïdogénique ». Cette coupure prévient la production du peptide A β et libère un fragment trophique et neuroprotecteur appelé sAPP α . Ce fragment permet de moduler l'excitabilité neuronale, la plasticité synaptique, la croissance des neurites ; il permet la survie cellulaire et la synaptogénèse. Enfin, il pourrait moduler l'activité des récepteurs NMDA (Mattson, 1997).

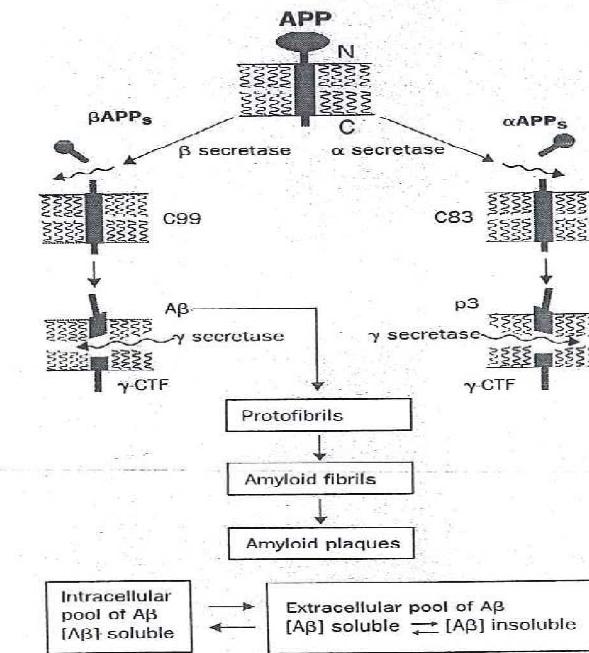


Figure 9: les différentes voies de formation d'A β . Les protofibrilles d'A β s'enrichissent secondairement en feuillets plissés β , ce qui conduit par la suite aux fibrilles de peptide amyloïde que l'on retrouve au sein de plaques. D'après Nordberg, 2004.

1-2-Maturation amyloïdogénique

La voie amyloïdogénique conduit à la formation du peptide amyloïde, mais elle n'a pas systématiquement de connotation pathogène car le peptide peut ne pas s'agrérer. En effet, il est maintenant établi que le peptide amyloïde est un produit de maturation physiologique de la β APP (Busciglio et coll. 1993). C'est la dérégulation de sa production qui conduit soit à une exacerbation de la production d'A β , soit à la production de catabolites toxiques associés à la maladie. Mieux comprendre les dérèglements qui font évoluer la cellule d'une situation physiologique vers une situation pathologique est un des enjeux majeurs de la recherche actuelle.

Aussi, certaines mutations de la β APP peuvent rendre compte dans quelques cas de cette perturbation physiologique et de ses conséquences. D'autres facteurs peuvent également en affecter la production. Nous allons passer en revue les enzymes qualifiées de pathogènes, les β - et γ -sécrétases, et l'enzyme dite « bénéfique », l' α -sécrétase ; puis nous étudierons les processus par lesquels le peptide A β est dégradé par la cellule.

1-3-La β -sécrétase

C'est l'enzyme qui libère l'extrémité N-terminale du peptide amyloïde. Il s'agit d'une protéase acide encore appelée BACE1 (β APP Cleaving Enzyme 1) (Sinha et coll., 1999 ; Vassar, 2001).

L'invalidation du gène codant pour BACE1 suffit à bloquer quasi totalement la production d'A β . Les souris transgéniques invalidées pour BACE1 sont parfaitement viables et fertiles (Luo et coll., 2001). Ces observations indiquent que BACE1 assure une activité enzymatique qui n'a pas de rôle majeur dans les fonctions vitales et de reproduction de l'animal, ou que ces fonctions peuvent être assurées par d'autres enzymes. Toutefois, il est important de noter que la β APP n'est pas l'unique substrat de BACE1 (elle peut également hydrolyser une sialyltransférase et la neurégruline). **En conséquence, une stratégie thérapeutique qui viserait à bloquer la β -sécrétase se heurterait, *a priori*, à des effets indésirables liés à l'inhibition de cette enzyme.**

1-4-La γ -sécrétase

C'est l'enzyme qui libère l'extrémité C-terminale d'A β . C'est une protéase atypique puisqu'elle clive la β APP au niveau de son insertion dans la membrane, milieu hydrophobe *a priori* hostile au processus catalytique qui requiert une molécule d'eau. Il existe un autre clivage, réalisé par une coupure ϵ , intervenant en aval du site γ -sécrétase. Le fait que les coupures aux sites γ - et ϵ - de la β APP soient dues à la même activité protéolytique est encore discuté.

Nombre d'études affirment que les PS1 et PS2, dont les mutations sont responsables de la majorité des formes familiales de la MA, sont elles-mêmes porteuses de l'activité γ -sécrétase. Empiriquement, il a été observé que les mutations portées par les PS conduisaient toujours à une modulation de la nature et des taux de peptide A β formé, avec une incidence particulière sur la formation d'A β 42 pathogène. De même, l'invalidation du gène codant pour la PS1 diminue vraisemblablement la production de peptide A β , et cette dernière est abolie quand les PS1 et PS2 sont déplétées (Checler, 1999 ; Annaert et coll., 2000 ; Czech et coll., 2000). Enfin, il est important de noter qu'il existe tout de même une activité γ -sécrétase indépendante des PS.

En somme, il serait plus approprié de parler de complexe « γ -sécrétase dépendant des présénilines » plutôt que de γ -sécrétase (figure 10). En effet, l'activité protéolytique serait portée par un complexe multiprotéique de haut poids moléculaire, impliquant au moins trois autres protéines, la nicastrine (NCT), Aph-1 (Anterior pharynx defective 1 homolog) et Pen-2 (Presenilin enhancer 2 homolog). L'absence d'une seule de ces quatre protéines affecte massivement la production d'A β ; ceci est du à une interaction physique intime entre ces quatre protéines (Edbauer et coll., 2003 ; Shirokina et coll., 2003). La formation du complexe γ -sécrétase dépendant des présénilines est donc régie par une séquence d'évènements bien déterminée et que l'on sait parfaitement caractériser.

Aussi, parce qu'il existe deux présénilines, trois homologues de Aph-1 (Aph-1a, Aph-1b et Aph-1c) et deux isoformes d'Aph-1a, on peut envisager différents types de complexes contenant eux-mêmes diverses combinaisons de protéines. Toutefois, la régulation de la composition de ce complexe est encore mal comprise. Une dérégulation du complexe γ -sécrétase pourrait en effet perturber l'homéostasie calcique au niveau des vaisseaux cérébraux. De plus, les complexes γ -sécrétase distincts pourraient avoir des fonctions différentes liées à leur capacité à hydrolyser des substrats spécifiques.

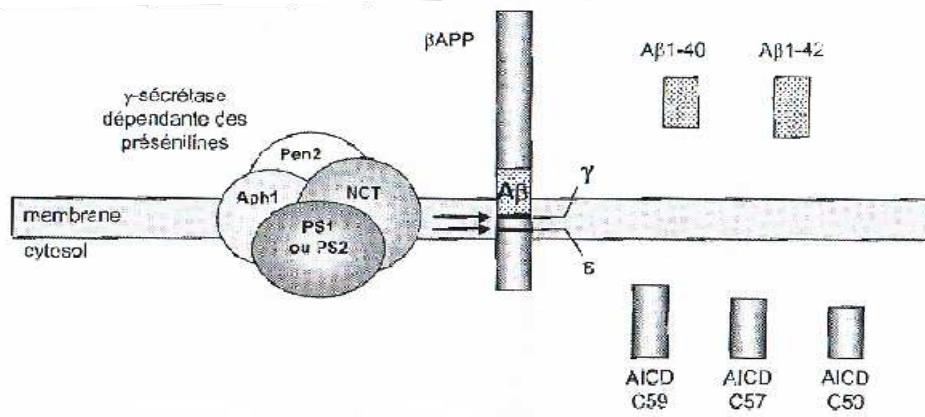


Figure 10 : le complexe γ -sécrétase, d'après l'HAS, 2007.

Toutes ces observations apportent un degré de difficulté supplémentaire dans l'optique d'une stratégie visant à bloquer le complexe γ -sécrétase dépendant des PS ; **dans l'idéal, il faudrait développer des inhibiteurs spécifiques à chacun de ces complexes.**

1-5-L' α -sécrétase

La voie α -sécrétase est non amyloïdogénique : la coupure par cette enzyme intervient au milieu de la séquence A β portée par la β APP. Cette coupure donne lieu à un produit N-terminal de la β APP, l'APP α . L'APP α a son propre spectre biologique et il peut notamment protéger la cellule de la toxicité médiée par le peptide A β (Mattson, 1997).

Plusieurs α -sécrétases existent, toutes sont des métallo protéases appartenant à la famille des disintégrines. ADAM10 (A Disintegrin And Metalloprotease10) contribue aux deux voies sécrétaires, constitutive et régulée ; alors qu'ADAM17 est surtout responsable de la voie de sécrétion régulée.

Une manipulation génétique réalisée chez des souris et conduisant à une augmentation de l'expression d'ADAM10, a permis de réduire la production de peptide A β et ceci a eu pour conséquence des effets bénéfiques sur les troubles cognitifs associés à ce peptide (Postina et coll., 2004). **Une stratégie thérapeutique visant à augmenter l'expression d' α -sécrétase et donc à réduire les taux d'A β pourrait de ce fait être envisagée.**

1-6-Dégradation du peptide amyloïde

Les taux endogènes d'A β sont régis par la balance entre les processus de formation et de dégradation du peptide. Il n'existe aucune étude indiquant que les processus de formation du peptide sont altérés dans les formes sporadiques de la maladie. Aucun travail n'a par ailleurs

montré que l'activité des γ - et β -sécrétases était accrue. Les processus de dégradation d'A β sont donc importants à déterminer afin d'éviter son accumulation. Les protéases impliquées dans les processus de dégradation du peptide amyloïde sont la néprilysine (NEP), l'enzyme de conversion de l'endotheline(ECE) et l'enzyme de dégradation de l'insuline(IDE) (Hama et coll., 2001 ; Leissring et coll. 2003 ; Marr et coll., 2003). Elles ont été identifiées en examinant l'influence de leur inactivation ou de leur surexpression sur les taux d'A β , le nombre de plaques séniles et sur les troubles cognitifs chez des animaux « Alzheimerisés ».

A titre d'exemple, il a été récemment montré que les ICD (Intra Cellular Domain), fragments issus du clivage d'APP par les sécrétases, moduleraient, au niveau transcriptionnel, l'expression et l'activité de NEP (mais pas celles d'IDE et ECE). Ces résultats suggèrent une relation entre activité sécrétase et NEP, montrant ainsi qu'il est possible de moduler l'activité de la γ -sécrétase sans pour autant induire une augmentation du peptide A β .

En conclusion, même s'il n'est pas encore bien établi qu'il soit le premier déterminant étiologique dans la survenue de la MA, le peptide amyloïde demeure au cœur de la physiopathologie. L'hypothèse de la cascade amyloïde présente l'avantage de se positionner très en amont des événements pathologiques. **A terme, interférer sur ces cibles pourrait obérer d'avantage le processus neurodégénératif.**

L'hypothèse de la cascade amyloïde prédit également une relation directe entre accumulation intracellulaire de protéine tau et accumulation extracellulaire de peptide amyloïde. Si de nombreuses hypothèses ont été formulées, aucune ne permet pour l'heure de reconstituer des DNF à partir d'A β .

Enfin, l'hypothèse initialement formulée faisait jouer un rôle essentiel au peptide amyloïde dans sa forme native. Or, on sait aujourd'hui que ce peptide a la capacité de s'assembler rapidement sous forme d'oligomères (figure 11). Ce sont ces oligomères, et tout particulièrement les trimères, qui inhiberaient la potentialisation à long terme. Le peptide A β pourrait donc avoir un effet fonctionnel avant de provoquer des lésions visibles.

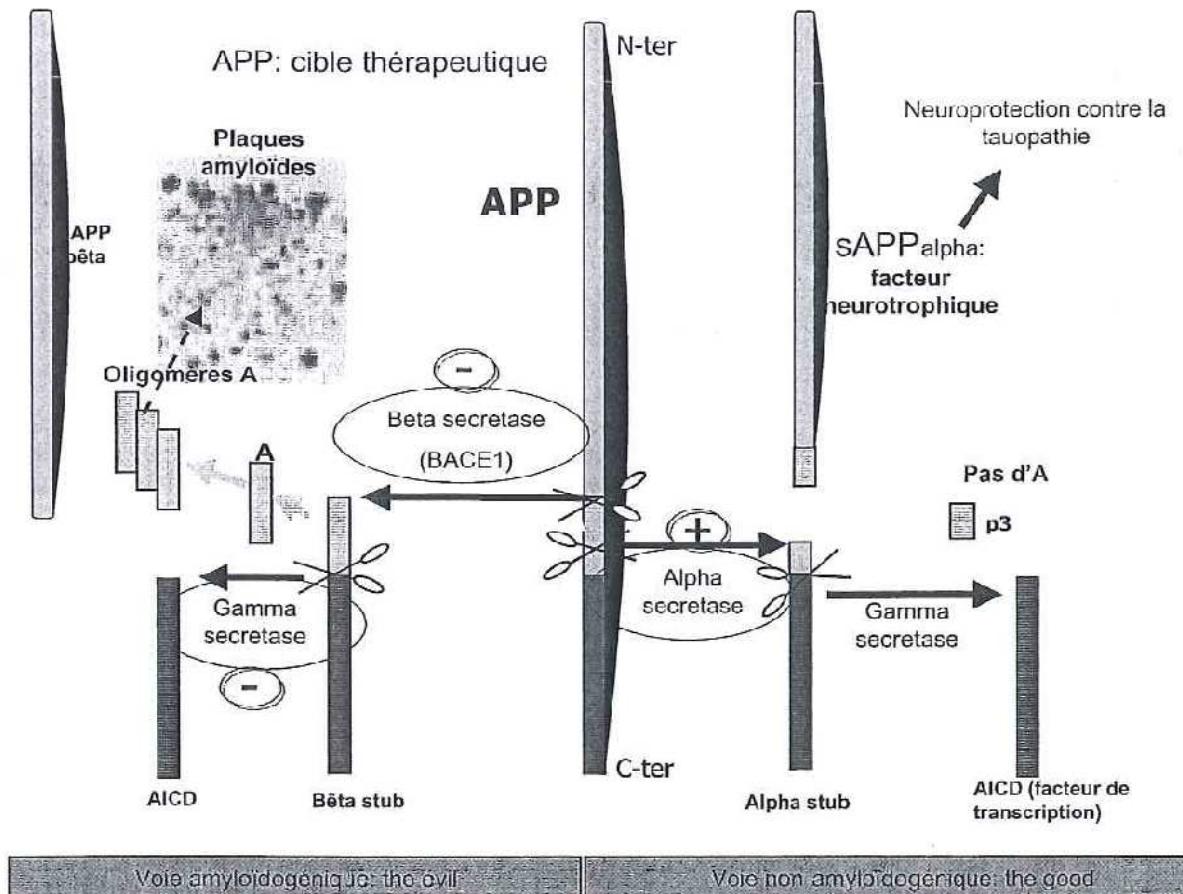


Figure 11 : les deux voies métaboliques principales de l'APP : la voie amyloïdogénique conduit à la sécrétion et à la production physiologique d'A β suite à l'action des β - et γ -sécrétases, et la voie non amyloïdogénique suite à l'action de l' α -sécrétase. Dans la MA, on observe une agrégation d'A β qui s'accumule sous forme de plaques dans la substance grise corticale. D'après Delacourte, 2006.

AICD : A β IntraCellular Domain

2- Dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et protéines tau

Tau (Tubulin-associated Unit) est une protéine neuronale associée aux microtubules. Elle est surtout exprimée dans le cerveau, où elle permet l'assemblage de la tubuline, une protéine du cytosquelette, en microtubules ; dans ce processus d'assemblage, tau régule la formation

d'oligomères à partir de dimères de tubuline. Elle est aussi le composant majeur des paires de filaments en hélices (Paired Helical Filaments, PHF) qui constituent les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) de la MA. Depuis les années 1990, plusieurs modifications de tau ont été rapportées dans des pathologies neurodégénératives, aujourd'hui regroupées sous le terme de « taupathies » et dont la plus connue est la MA (Cleveland et coll., 1977; Buée, et coll., 2002 ; Sergeant et coll., 2005).

La MA est caractérisée par la présence dans le cortex cérébral de deux lésions neuropathologiques particulières : les DNF et les dépôts de peptide A β (diffus ou amyloïde). Les DNF ne sont pas spécifiques de la MA. Des agrégats de protéine tau sont retrouvés dans de nombreux syndromes parkinsoniens, dans certaines démences frontotemporales comme la maladie de Pick, les démences frontotemporales associées à un syndrome parkinsonien lié au chromosome 17, et dans la région hippocampique au cours du vieillissement normal (Sergeant et coll., 2005).

Si les DNF ne sont pas spécifiques de la MA, leur association à une pathologie amyloïde et leur distribution topographique dans le cerveau sont caractéristiques et sont le reflet d'un mécanisme particulier de cette maladie. Ainsi, il existe des liens étroits entre pathologie amyloïde et neurones en dégénérescence. Les protéines tau sont les constituants majeurs des filaments intraneuronaux de la dégénérescence neurofibrillaire. Les protéines tau des DNF sont agrégées et anormalement phosphorylées (Buée et coll., 2002 ; Delacourte, 2006). Leur caractérisation biochimique, rendue possible par la technique du Western-blot (ou immunoempreintes), révèle la présence d'un triplet majeur de protéines phosphorylées (Tau 60, 64, 69) accompagné d'un variant mineur ; l'ensemble de ces variants est appelé tau-PHF (tau-Paired Helical Filament).

2-1-Protéines tau normales

Les protéines tau appartiennent à la famille des MAP (Microtubule-Associated Proteins). Elles sont principalement neuronales et jouent un rôle dans la polymérisation des microtubules.

Le gène des protéines tau est situé sur le chromosome 17 ; le transcript primaire contient 17 exons, mais au niveau cérébral, tous ces exons ne sont pas traduits. Les exons 2, 3 et 10 sont épissés alternativement et sont spécifiques du tissu cérébral adulte. L'épissage alternatif de ces trois exons aboutissant à six combinaisons possibles (2- 3- 10- à 2+ 3+ 10+), il existe donc au niveau protéique, six isoformes possibles de protéine tau dans le tissu cérébral adulte. Comme l'expression des protéines tau est régulée au cours du développement et qu'on sait par ailleurs qu'une seule isoforme, dite fœtale, est présente à la naissance, les autres isoformes de tau n'apparaissent que plus tard dans la vie (Buée et coll., 2000).

La partie amino-terminale des protéines tau, encore appelé domaine de projection, a un rôle encore mal connu. Il pourrait interagir avec la membrane plasmique ou avec d'autres organites tels que les mitochondries. Le domaine carboxy-terminal comporte trois (sans exon 10) ou quatre (avec exon 10) segments répétitifs ; il contrôle la stabilité des microtubules. Les trois isoformes sans la séquence codée par l'exon 10 (10-) possèdent trois domaines de liaison aux

microtubules et les trois isoformes avec la séquence codée par l'exon 10 (10+) en ont quatre. Or, l'interaction avec les dimères de tubuline est plus forte avec ce quatrième domaine, ce qui stabilise davantage les microtubules et peut moduler la longueur des extensions neuritiques ainsi que la plasticité neuronale (Goedert et coll., 1989 ; Buée et coll., 2000).

2-2-Protéines tau pathologiques de la maladie d'Alzheimer

2-2-1- la protéine tau dans les taupathies

Il est possible de différencier certaines maladies neurodégénératives en fonction de leur profil électrophorétique tau. Les différences biochimiques observées sont liées à la présence de différentes combinaisons d'isoformes de protéines tau (protéines ayant trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules). Ainsi, dans diverses pathologies comme la maladie de Pick, la MA ou les syndromes parkinsoniens, le type d'isoforme trouvé dans les agrégats caractéristiques, 3R ou 4R, pourrait dépendre de leur profil d'expression normal dans des sous-populations sélectivement affectées. La notion de taupathie, pathologie liée à l'agrégation spécifique d'isoformes de protéines, repose sur le fait que les isoformes de protéine tau définissent des sous-populations neuronales spécifiques. C'est ainsi que pour une même mutation sur le gène de tau, l'expression clinique au sein d'une famille peut être très différente (variation en fonction de l'âge de début, durée de la maladie, profil clinique-Alzheimer, Pick, syndrome parkinsonien...).

D'autre part, des modifications post-traductionnelles peuvent affecter la protéine tau chez les patients atteints de MA. C'est le cas notamment de la phosphorylation qui représente la principale modification post-traductionnelle des protéines tau. Elle survient en particulier de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules et elle régule leur stabilité. Ainsi, lorsqu'elle porte sur la région riche en prolines située en amont des motifs répétés sus-cités, la phosphorylation diminue l'affinité des protéines tau pour les microtubules, entraînant leur dépolymérisation. De plus, lorsqu'elle porte sur les résidus sérine situés au niveau du premier et du quatrième domaine de liaison, elle favorise l'affinité des protéines pour les microtubules.

Les enzymes impliquées dans la phosphorylation des protéines tau sont nombreuses ; on les appelle les kinases. De nombreuses kinases sont ainsi capables d'interagir avec la protéine tau. Parmi celles-ci, deux ont été purifiées avec la protéine tau et ont été nommées protéines kinases de tau (Tau -Protein Kinases, TPK). On distingue la TPK1, qui fut identifiée comme la Glycogène Synthétase Kinase 3 Béta (GSK3 β) et la TPK2, identifiée comme étant le complexe Cdk5/p25 (cycline dépendante des kinases). Comme nous allons le voir, ces deux kinases sont très fortement impliquées dans la régulation physiologique et pathologique de tau. D'autres kinases comme les MARK, la phosphorylase K, la PKA, la PKC sont impliquées. Ce phénomène de phosphorylation se trouve normalement en équilibre avec le phénomène de déphosphorylation, qui lui dépend des phosphatases 1, 2A, 2B et 5 (Iqbal et Grundke-Iqbal, 2005).

Pour résumer, la protéine tau anormale provoque un désassemblage des microtubules, et ce comportement toxique de tau est du à son hyperphosphorylation. Une cause de l'hyperphosphorylation de tau dans le cerveau de patients atteints de MA est la diminution de l'activité des phosphatases, en particulier la phosphatase A2 (PP 2A). Ainsi, une diminution de l'activité de la PP 2A provoque une hyperphosphorylation anormale de tau en inhibant sa déphosphorylation, et/ou en stimulant l'activité des kinases comme la PKA ou les MAP kinases.

La phosphorylation anormale de tau pourrait donc être inhibée par l'inhibition des kinases ou la restauration de l'activité des phosphatases.

a- La phosphorylation : kinases

Les protéines tau sont les constituants majeurs des tau-PHF, mis en évidence dans les dégénérescences neurofibrillaires. Ces protéines tau des DNF sont anormalement phosphorylées.

On distingue la phosphorylation anormale et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La phosphorylation anormale consiste en la phosphorylation en des sites qui, dans des conditions physiologiques, ne sont pas concernés par la phosphorylation. On parle alors d'épitopes non physiologiques. En revanche, la protéine tau est considérée comme hyperphosphorylée quand elle est phosphorylée au niveau d'épitopes physiologiques en plus grand nombre que dans un cerveau adulte normal ou lorsque pour un site donné, un pourcentage élevé de protéine tau est phosphorylé (Sergeant et coll., 2005 ; Chung, 2009). L'état de phosphorylation de tau dépend de l'équilibre entre les kinases (qui phosphorylent) et les phosphatases (qui déphosphorylent).

- Protéine kinase de tau 1 (TPK1) ou GSK 3 β

Elle a été isolée par co-purification avec les microtubules (Ishiguro et coll., 1992). La nature de l'interaction TPK1/protéine tau indique que TPK1 semble lier tau non phosphorylée sur son site de projection et qu'ainsi tau lui serve de domaine d'ancre sur les microtubules. TPK1 joue donc un rôle primordial dans la régulation de tau. Ainsi, tant dans des conditions physiologiques que pathologiques, TPK1 est capable de phosphoryler tau *in vitro* en 15 sites différents. En outre, elle peut phosphoryler directement sur certains sites après une pré-phosphorylation par d'autres kinases. Par exemple, une pré-phosphorylation par TPK2 serait capable d'augmenter de 9 fois la phosphorylation par la TPK1 en un site précis, la thréonine 231 (Ishiguro et coll., 1992, Ishiguro et coll., 1993). Ce site, reconnu par un anticorps appelé AT 180, influe la liaison de tau aux microtubules. Inversement, la phosphorylation de tau successivement par TPK1 puis par la PKA permet l'apparition de l'épitope pathologique AT 100. La genèse d'épitopes pathologiques de type PHF apparaît comme un phénomène complexe puisque différentes kinases auront un effet opposé sur la capacité de TPK1 à phosphoryler tau. Elles pourront ainsi l'inhiber ou l'activer selon les sites concernés et surtout selon l'ordre des événements de phosphorylation (Zheng-Fischhofer et coll., 1998).

L'activation et l'accumulation de la TPK1 seraient des évènements précoces de la DNF pendant lesquels elle se retrouverait co-localisée avec les protéines tau hyperphosphorylées. Cette kinase serait alors majoritairement responsable de l'hyperphosphorylation de tau au cours de la MA.

- Protéine kinase de tau 2 (TPK2)ou Cdk5

Son activité correspond à celle de Cdk5 (Ishiguro et coll., 1994). La protéine Cdk5 fait partie de la famille des kinases dépendantes des cyclines. Elle est présente dans tous les tissus et est particulièrement exprimée dans le système nerveux.

La Cdk5 est essentielle au développement du système nerveux central, où elle est impliquée dans le développement laminaire du cortex, dans la guidance axonale et dans la différenciation neuronale. Elle a aussi un rôle dans la plasticité synaptique, la motilité et l'adhésion, ainsi que dans la neurodégénérescence (Lee et coll., 2000).

L'activité Cdk5 de la TPK2 a été retrouvée dans les tau-PHF des DNF chez des patients atteints de MA. L'activité kinasique de Cdk5 est liée à l'expression temporelle, spatiale et à la localisation intracellulaire de son activateur, la protéine p35. La protéine p35, en empêchant la formation de la caspase (enzyme impliquée dans le phénomène d'apoptose) issue du clivage de la procaspsase, inhibe les réactions en cascade responsables de l'apoptose. Le clivage de la p35 en p25 est associé à une dérégulation de l'activité Cdk5 (plus précisément un prolongement de son activité) et l'accumulation de p25 est liée aux maladies neurodégénératives telles que la MA (Hamdane et coll., 2003 ; Lee et Tsai, 2003 ; Tsai et coll., 2004).

Le complexe Cdk5/p25 serait responsable de la phosphorylation mitotique rencontrée dans la MA, perturberait le cytosquelette et favoriserait ainsi l'apoptose neuronale. La kinase Cdk5 pourrait faire le lien entre les pathologies tau et amyloïdes (Lee et coll., 2000).

- Autres kinases

De nombreuses kinases sont impliquées dans la phosphorylation pathologique de tau. Certaines d'entre elles sont activées par le stress, comme les SAP kinases (Stress Activated Protein kinase). L'activation aberrante de ces protéines conduit à une hyperphosphorylation anormale de la protéine tau (Buée-Scherrer et Goedert, 2002). Egalelement actives dans les DNF, des kinases mitotiques ou encore des kinases moins décrites de la famille des phosphotransférases comme les CK1 (Casein Kinase) voient leurs activités augmenter parfois jusque 30 fois dans la MA (Ghoshal et coll., 1999).

Il est important de noter que certaines protéines, par leur liaison à la protéine tau, pourront favoriser son hyperphosphorylation ou au contraire, la protéger contre cet évènement. Le premier exemple est le cas de l'isoforme zéta de la protéine 14-3-3 qui se retrouve colocalisée avec la protéine tau. Par sa liaison avec tau, cette protéine serait capable de promouvoir sa

phosphorylation par la PKA au niveau du résidu Ser262 ; la phosphorylation en ce site affecte fortement l'affinité de tau pour les microtubules (Hashiguchi et coll., 2000). Le second exemple concerne la protéine WOX1 qui, à l'inverse, exerce un rôle protecteur de tau vis-à-vis de la phosphorylation. Ainsi, une déplétion de WOX1 aura pour conséquence une stimulation de la phosphorylation de tau par la GSK 3 β et la formation d'agrégats de protéine tau. Enfin, l'expression de WOX1 est décrite comme inversement corrélée à la vulnérabilité des neurones à la DNF (Sze et coll., 2004).

b- La déphosphorylation : phosphatases

L'hyperphosphorylation anormale de la protéine tau empêche l'assemblage des microtubules, et est responsable de l'agrégation toxique de tau au sein des DNF retrouvées dans la MA (et dans d'autres taupathies).

Les principales phosphatases responsables de la déphosphorylation de la protéine tau (en des sites bien précis) sont la PP 1, PP 2A, PP AB et PP 5. Au cours de la MA, il y a un défaut d'activité des phosphatases, mais c'est surtout l'activité de la PP 2A qui est fortement diminuée dans les cerveaux des malades (Mailliot et coll., 1998 ; Liu et coll., 2005).

Enfin, la dérégulation de l'activité des phosphatases, en plus d'être responsable de l'hyperphosphorylation pathologique de tau, pourrait favoriser la formation du peptide amyloïde, augmentant le processus amyloïdogénique de l'APP (Gong et coll., 1993).

c- Autres modifications post-traductionnelles

- L'isomérisation

Certaines phosphatases déphosphorylent leurs substrats lorsque la liaison peptidique qui suit le résidu phosphorylé est en conformation *trans*. Il existe des isomérasées telles que la Pin1 (peptidyl-prolyl isomérase 1) qui facilitent le passage de la conformation *cis* à *trans* et réciproquement. La phosphorylation sur des résidus sérine (Ser) ou thréonine (Thr) précédents la proline (Pro) (segment Ser/Thr-Pro) constitue un mécanisme de signalisation dans de nombreux processus cellulaires et sa dérégulation peut générer des pathologies. Pin1 est une enzyme qui isomérisé les segments phosphorylés (Ser/Thr-Pro) de certaines protéines, comme ceux de la protéine tau (Lu, 2004). Pin1 est physiologiquement présente au sein des neurones et elle est souvent co-localisée avec la protéine tau. En effet, Pin1 a une affinité pour les résidus Thr de la protéine tau et facilite même sa déphosphorylation via la PP 2A (Galas et coll., 2006). En fait, PP 2A déphosphoryle les résidus Thr de tau seulement en conformation *trans*, et Pin1 catalyse l'isomérisation de tau pour faciliter sa déphosphorylation (Zhou et coll., 2000 ; Galas et coll., 2006). Il existe bel et bien un lien entre PP 2A et Pin1.

Pin1 constitue une enzyme aux fonctions clés au sein du neurone de par son implication dans la régulation de la phosphorylation de tau. Une dysfonction de Pin1 pourrait ainsi avoir des

conséquences néfastes, favoriser l'agrégation毒ique de tau, voire conduire à la mort neuronale (Hamdane et coll., 2006)

D'autres modifications pathologiques post-traductionnelles de la protéine tau ont été décrites chez les patients atteints de la MA. Elles concernent non seulement la phosphorylation, mais aussi l'ubiquitination, la glycation, l'oxydation et la protéolyse de tau.

- L'ubiquitination

L'ubiquitine est une protéine de stress. Elle est impliquée dans la dégradation des protéines à vie courte ou endommagées. Elle a été retrouvée associée aux plaques séniles, mais aussi au cœur des DNF ; sa densité serait d'ailleurs liée à la sévérité de la démence dans la MA. En fait, l'ubiquitine se lierait aux protéines tau anormalement phosphorylées et permettrait d'éliminer ainsi les protéines anormales (He et coll., 1993 ; Petrucelli et Dawson, 2004).

- La glycation

Il s'agit d'une modification post-traductionnelle qui implique une liaison covalente entre la partie aldéhydique d'un sucre et un groupement protéique de type amino. Cette liaison aboutit à la formation de produits hétérogènes finaux de glycation avancée (ou AGEs, Advanced Glycation Endproducts). Les altérations liées à la glycation peuvent avoir des conséquences sur la structure, la fonction et la dégradation de la protéine concernée. Or, les AGEs s'accumulent tout particulièrement au cours du vieillissement normal ainsi que dans de nombreuses pathologies liées à l'âge comme la MA ou le DT2. Les plaques séniles et les protéines tau agrégées se retrouvent ainsi glyquées (Munch et coll., 1997 ; Srikanth et coll., 2009). La glycation de la protéine tau peut survenir au niveau de son domaine de liaison avec les microtubules, ce qui potentialise son agrégation (Ledesma et coll., 1998)

- L'oxydation

L'oxydation participe à la fibrillogenèse de tau. Tout comme la phosphorylation, elle pourrait faciliter les premières étapes de l'agrégation de tau. Dans des conditions physiologiques, la protéine tau subit une dimérisation par l'intermédiaire de ponts disulfures intramoléculaires. Il en résulte un dimère de tau stable. Or, l'oxydation empêche la formation de ces ponts intramoléculaires et permet ainsi à la protéine tau de s'agrégger plus facilement. En conséquence, une oxydation associée à une hyperphosphorylation de la protéine tau pourrait suffire, par un effet synergique, à la formation de filaments de protéines tau (Friedhoff et coll., 1998 ; Liu et coll., 2005).

- La poly-glutamination

La TG-ase (transglutaminase) est une enzyme qui catalyse la formation de liaisons covalentes entre plusieurs protéines. Elle est normalement présente dans le neurone. Son activité et son niveau d'expression sont augmentés au cours de la MA (Johnson et coll., 1997 ; Halverson et coll., 2005). La TG-ase, en permettant la liaison de plusieurs protéines entre elles, entraîne l'établissement de complexes protéiques insolubles et résistants à la dégradation. De ce fait, elle pourrait être impliquée dans l'agrégation de la protéine tau.

Toutes ces modifications post-traductionnelles sont autant de candidats potentiels intéressants en termes de perspectives thérapeutiques. Nous verrons par la suite que toutes ne peuvent malgré tout être retenues.

2-3- Agrégation de tau et facteurs d'agrégation

La protéine tau est flexible et soluble dans de nombreuses circonstances ; il existe cependant des fragments peptidiques de tau qui s'agrègent facilement avec pour conséquence l'apparition de DNF. Les séquences répétées semblent être impliquées dans la fibrillogénèse de tau. La phosphorylation faciliterait la dimérisation de tau, mais pas nécessairement son agrégation.

Des études réalisées *in vitro* montrent que les polyanions favorisent l'agrégation des protéines tau. Ces polyanions incluent l'héparine, certaines glycosaminoglycanes (GAG), des ARN et autres acides poly glutamiques (Sibille et coll., 2006). Parmi ces polyanions, certains sont associés aux PHF *in vitro* ; c'est le cas des ARN et GAG sulfatés. Ils favorisent ainsi l'agrégation des isoformes 3R et 4R de la protéine tau et cette agrégation nécessite la présence d'au moins deux séquences répétées et de ponts disulfures. Le processus de formation des PHF est lent et requiert une forte concentration en protéines tau.

Différents stades ont été décrits au cours de l'agrégation. Dans un premier temps, on observe une dimérisation des protéines par oxydation des ponts disulfures (dimères stables) ou par des liaisons ioniques (dimères instables). La nucléation ultérieure (ou assemblage en dimères) est lente en l'absence de polyanions (ARN, héparine, ...), elle est fortement accélérée en leur présence. Enfin, il y a un phénomène d'elongation qui dépend là encore des polyanions et de la stabilité des dimères ou oligomères (Goedert et coll., 1996).

Il faut noter que l'agrégation de tau est le fruit de plusieurs événements et qu'elle pourrait aussi nécessiter la participation des modifications post-traductionnelles pathologiques comme l'oxydation, l'ubiquitination, la glycation.

2-4-Synergie tau-APP

Les plaques séniles et les DNF sont les marqueurs neuropathologiques de la MA, mais leur relation physiopathologique est encore mal connue. Dans les formes familiales, il est reconnu que le peptide A β est surproduit. Dans les formes sporadiques, c'est plus complexe et

l'augmentation des taux d'A β serait plutôt du à une diminution de sa clairance (Duyckaerts et coll., 2009). Ainsi, dans les rares formes familiales, les mutations pathogéniques identifiées concernent le gène codant l'APP ou le gène des présénilines (Gotz et coll., 2004). En revanche, les mutations présentes sur le gène codant la protéine tau ont pour conséquence des démences ou l'apparition de dégénérescences neuronales, sans forcément engendrer de pathologie amyloïde (Gotz et coll., 2004).

Ce qui est clair, c'est que la régulation mutuelle de tau par A β est perturbée si l'une ou l'autre de ces protéines est surexprimée : par exemple, l'injection de fibrilles d'A β dans le cerveau de souris transgéniques (ayant un gène codant pour tau muté) a pour conséquence l'augmentation de DNF dans les corps cellulaires des neurones (Gotz et coll., 2001). Il est ainsi possible d'établir un lien entre A β et formation de DNF *in vivo*.

Les conséquences pour les stratégies thérapeutiques dans la MA sont évidentes. Aujourd'hui la majorité des thérapies en essai clinique reste focalisée sur le dysfonctionnement de l'APP et la cascade amyloïde (anti-amyloïde, inhibiteurs d' γ -et de β -sécrétases, immunothérapie), mais ne s'attaque pas à la dégénérescence neurofibrillaire. A ce titre justement, il a récemment été rapporté que la diminution des protéines tau endogènes dans un modèle de souris transgéniques APP diminuait de façon significative les dysfonctionnements neuronaux liés à l'accumulation de peptide A β et améliorait les déficits comportementaux associés (Roberson et coll., 2007).

En conclusion, les protéines tau peuvent être considérées à la fois comme marqueur et acteur d'une forme de neurodégénérescence caractérisée par la présence de DNF ou d'accumulation gliale de protéine tau. Dans tous les cas, l'agrégation et la phosphorylation anormale des protéines tau sont les seules caractéristiques communes au processus de DNF.

Au total, un dérèglement de la protéine tau, que ce soit au niveau de son expression, de sa phosphorylation ou de son agrégation, conduit toujours à un dysfonctionnement neuronal qui s'amplifie comme une réaction en chaîne. Il en résulte une atteinte des fonctions cérébrales en lien avec les régions touchées. Quoiqu'il en soit, la protéine tau est ou devrait être une cible thérapeutique majeure puisqu'elle concerne non seulement la MA mais aussi la plupart des patients déments et des maladies neurodégénératives.

3- Les anomalies biologiques et cellulaires

3-1-Stress oxydatif, production de radicaux libres et perturbation mitochondriale.

Le système nerveux central est particulièrement sensible au stress oxydatif, d'une part en raison de certaines de ses caractéristiques anatomiques, et d'autre part du fait qu'il consomme beaucoup d'oxygène. L'utilisation de l'oxygène par les neurones constitue une voie aérobie qui fait fonctionner la chaîne respiratoire mitochondriale. Un dysfonctionnement de ces mitochondries peut avoir pour conséquences la formation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs) ou d'espèces réactives du nitrogène (ERNs) qui constituent des radicaux libres. Or, c'est

le déséquilibre entre production et élimination d'EROs et d'ERNs qui est à l'origine du stress oxydatif (Emerit et coll., 2004).

Parmi les étiologies possibles des maladies neurodégénératives, le stress oxydatif, ou un déficit du métabolisme énergétique semblent jouer un rôle important. En effet, une perturbation du métabolisme énergétique aboutit à la dépolarisation neuronale avec pour conséquence une activation accrue des récepteurs NMDA au glutamate, principal acide aminé excitateur ayant des implications dans la mémoire ou encore la cognition. Suite à la dépolarisation et à l'activation des récepteurs NMDA, s'ensuit un phénomène d'excitotoxicité, avec une augmentation intracellulaire de la concentration en Ca^{2+} .

Les mitochondries, qui sont la principale source de production intracellulaire de radicaux libres, voient cette production augmenter, favorisée par l'augmentation de l'afflux intracellulaire de Ca^{2+} . Enfin, l'ADN mitochondrial est lui aussi sensible au stress oxydatif (Beal, 1995 ; Cassarino et Bennett, 1999 ; Kokoszka et coll., 2001).

Avec l'âge, le mécanisme d'excitotoxicité et le stress oxydatif, la chaîne respiratoire mitochondriale est perturbée et attaquée par des radicaux libres. Ces radicaux libres provoquent par ailleurs des dommages au niveau des lipides et autres macromolécules, présentes dans les neurones. L'apoptose neuronale est amorcée.

Au total, le dysfonctionnement mitochondrial associé au stress oxydatif ont un impact sur la neurodégénérence. **Des approches thérapeutiques intéressantes pour la MA pourraient concerter des inhibiteurs de libération du glutamate, des antagonistes des acides aminés excitateurs, ou encore des chélateurs de radicaux libres. Des stratégies visant à améliorer les fonctions mitochondrielles pourraient être imaginées.**

3-2-Métabolisme des métaux

Le fer (Fe), le zinc (Zn) et le cuivre (Cu) sont les 3 métaux respectivement les plus abondants et physiologiquement présents dans le corps humain ; leurs concentrations augmentent avec l'âge et peuvent alors devenir pathogènes (Brewer, 2007). La précipitation d'A β et sa toxicité sont liées à des interactions anormales entre ces métaux. De plus, comme le peptide amyloïde participe à la régulation de leur concentration, la perte d'homéostasie de ces métaux pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la MA (Bush, 2003). Rappelons que les trois caractéristiques principales de la MA sont :

- la présence de plaques amyloïdes extracellulaires composées d'A β insoluble.
- la présence de DNF intracellulaires composées de protéines tau hyperphosphorylées.
- la perte neuronale et synaptique.

Tous ces phénomènes sont particulièrement intriqués avec la perturbation du métabolisme des métaux.

Le fer s'accumule autour des plaques séniles et dans les DNF (Smith et coll., 1997 ; Lovell et coll., 1998 ; Bishop et coll., 2002). Une accumulation de fer permet une interaction particulière avec le peptide amyloïde. Celui-ci s'agrège alors plus facilement et favorise la production d' H_2O_2 , médiateur de la toxicité et de l'auto oxydation d'A β , et à l'origine des dommages moléculaires par le stress oxydatif (Bush, 2003).

Dans des conditions physiologiques, quand l'homéostasie du fer est perturbée, une cuproprotéine permet de détoxifier et de détruire l'excès de Fe. Au cours de la MA, l'homéostasie du cuivre étant diminuée, les concentrations en cuproprotéine diminuent elles aussi, et cela permet au Fe de s'accumuler (Arredondo et Nunez, 2005). Se retrouvant en excès, le fer participe ainsi à la génération et à l'agrégation d'A β .

Le cuivre, lui aussi essentiel au maintien des fonctions cellulaires, est un métal qui participe au bon fonctionnement des « enzymes redox » comme la Cu/SOD (Cu/Superoxide Dismutase). Quand ce métal est en déficit, sa biodisponibilité est plus faible et l'activité de ces enzymes diminue, avec pour conséquence une diminution du stress oxydatif. A l'inverse, un excès de Cu participe à la catalyse de l'anion superoxyde et participe ainsi à la génération de radicaux libres (Crouch et coll., 2007).

Le zinc (Zn²⁺) est présent uniformément dans le corps, mais c'est le cerveau, et en particulier l'hippocampe, qui en contient le plus. Lorsqu'il est relâché dans l'espace extracellulaire, il se comporte comme un facteur de signalisation dans la neurotransmission synaptique (Takeda, 2000). Il favorise ainsi la formation de fibrilles amyloïdes et l'assemblage d'A β , ce qui semble être réversible par sa chélation (Huang et coll., 1997). La concentration en Zn²⁺ diminue avec l'âge et est influencée par les cytokines pro inflammatoires et par l'homéostasie des métallothioneines, protéines de haut poids moléculaire capables de se lier à Zn²⁺. Les métallothioneines sont liées au métabolisme physiologique de Zn²⁺ car elles sont capables de séquestrer Zn²⁺ intracellulaire, potentiellement toxique pour les cellules, pour le relâcher au niveau extracellulaire et ainsi contrôler le pool de Zn²⁺ (Maret, 2000 ; Stankovic et coll., 2007). Ainsi, lors d'un stimulus négatif comme une inflammation transitoire, les métallothioneines permettent la libération de Zn²⁺ dans le but de promouvoir l'activité et l'expression d'enzymes anti oxydantes pour lutter contre les dommages liés au stress oxydatif. Lors d'une inflammation chronique, les métallothioneines ne sont plus capables de libérer Zn²⁺; la biodisponibilité des ions qui permettent de combattre le stress oxydatif et répondre à la réponse inflammatoire diminue (Vastos et coll., 2007). En fait, il semble que la diminution de la biodisponibilité de Zn²⁺ et le stress oxydatif agissent de manière synergique pour favoriser la génération d'EROs, maintenir une inflammation chronique et ainsi favoriser la neurodégénérescence liée à l'âge (Fazzini et coll., 2006).

En conclusion, la compréhension de la nature « métallo biologique » de l'APP pourra peut-être permettre le développement d'agents thérapeutiques capables de moduler la biodisponibilité des métaux (Fe, Cu, Zn) afin d'améliorer les évènements qui dysfonctionnent.

Des études cliniques et épidémiologiques ont démontré un lien entre neurotoxicité de l'aluminium (Al) et MA. L'Al, reconnu comme neurotoxique depuis déjà plusieurs années, influence de nombreuses réactions biologiques comme la phosphorylation, la

déphosphorylation, l'inhibition de mécanismes énergétiques, l'inhibition de la transcription génique (Perl, 1985 ; McLachlan et coll., 1992 ; Perl et Moalem, 2006). Une étude japonaise a d'ailleurs montré que des neurones en culture soumis au chlorhydrate d'Al pendant trois semaines, subissaient les mêmes changements morphologiques que les neurones pathologiques de la MA : dépôts extracellulaires d'A β , protéines tau hyperphosphorylées au niveau intracellulaire (Kuroda et coll., 1995). Cela confirme bien la toxicité d'Al sur les neurones. Les mécanismes sous-tendant la toxicité d'A β sont encore mal connus, mais il est déjà admis qu'Al s'accumule au sein des DNF, favorise la polymérisation du peptide amyloïde et son agrégation (Hewitt et coll., 1990 ; Good et coll., 1992 ; Kawahara et coll., 2001).

En fait, il est possible que l'Al qui s'accumule dans le cerveau avec l'âge, confère à A β sa conformation et sa toxicité. Ainsi, des composés qui seraient capables de chélater l'aluminium pourraient potentiellement constituer des candidats intéressants pour le traitement de la MA.

3-3-Hypothèse du cycle cellulaire dans la MA

Certains événements qui régulent les mécanismes de phosphorylation surviennent au cours du cycle cellulaire : c'est le cas de la phosphorylation sur les résidus thréonine de l'APP. Une altération dans la progression du cycle peut ainsi modifier le métabolisme de l'APP et jouer un rôle dans la pathogenèse de la MA (Suzuki et coll., 1994).

De plus, si les causes de la mort neuronale sont encore mal connues, il semble que certains neurones dégénèrent à cause d'une entrée dans un cycle cellulaire létal. Dans les cerveaux de patients atteints de MA, soit le signal mitogénique, soit le contrôle du cycle cellulaire des neurones peut être altéré (ou les deux à la fois). Ainsi dans cette hypothèse, au cours de la MA, les neurones ne seraient plus quiescents et entreraient létalement de la phase G0 à G1 du cycle (Yang et coll., 2001 ; Wodds et coll., 2007). Une approche thérapeutique intéressante pourrait consister en un meilleur contrôle du cycle cellulaire.

La MA est une pathologie complexe et multifactorielle. De nombreux événements concourent à sa pathogenèse, et constituent ainsi autant de cibles thérapeutiques potentielles (figure 12). Les médicaments utilisés à l'heure actuelle pour « traiter la MA » ne possèdent que des effets modérés sur la symptomatique de la maladie, d'où l'importance de trouver de nouvelles molécules plus efficaces. Dans la seconde partie, nous aborderons les traitements actuels, et les perspectives thérapeutiques de la MA.

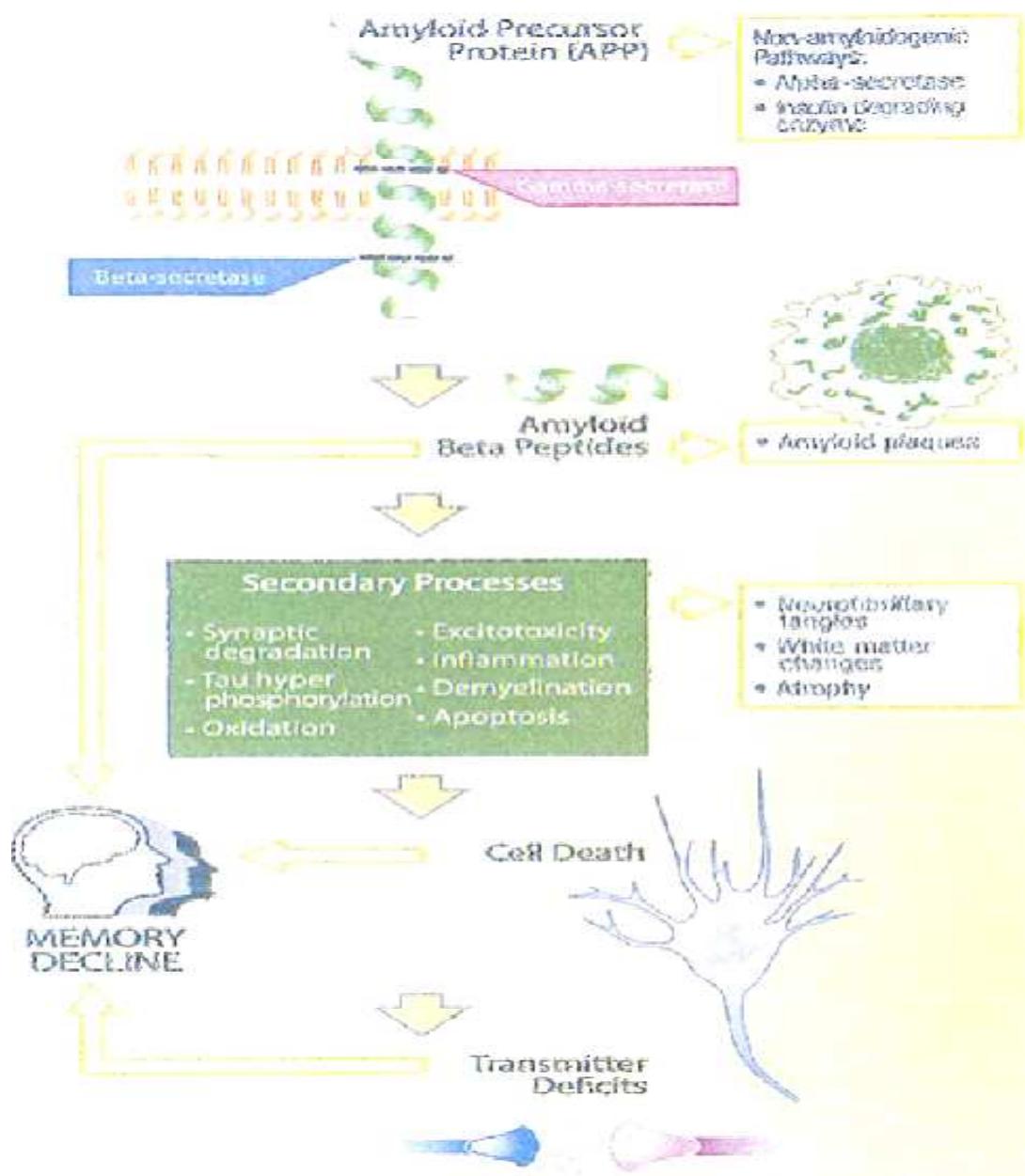


Figure 12 : cascade d'évènements potentiels susceptibles de constituer la physiopathologie de la MA. D'après Salloway et coll., 2008.

2^{ème} partie : traitements actuels et perspectives thérapeutiques

I- Les traitements actuels

1- Prise en charge pharmacologique

Le traitement de la MA est un défi récent. Les plus anciens médicaments sont apparus à la fin des années 1970 avec les vasodilatateurs supposés améliorer le débit sanguin cérébral, puis vinrent les agents cholinergiques peu après la découverte du déficit de ce neurotransmetteur dans le cerveau des patients souffrant de la MA.

Une étape clé fut l'observation d'une amélioration de la cognition et du fonctionnement global des patients avec la tacrine, un inhibiteur d'acétylcholinestérase (IAChE) mis sur le marché en 1994 : la MA n'était plus une fatalité, mais une maladie que l'on pouvait, sinon guérir, au moins traiter. Les étapes suivantes furent l'apparition d'une nouvelle génération d'IAChE, plus maniables et moins toxiques, et d'une nouvelle classe thérapeutique anti-glutamatergique.

Ces traitements symptomatiques n'empêchent pas la progression de la maladie, mais peuvent au moins en différer l'aggravation chez certains patients. Il faut cependant noter que le système cholinergique ne sous-tend pas toutes les fonctions cognitives et de ce fait, les effets symptomatiques de ces traitements ne sont pas toujours à la hauteur de toutes les espérances. Les effets attendus sont au mieux une amélioration, mais surtout un moindre déclin des fonctions attentionnelles, de la mémoire de travail, de la mémoire spatiale, une meilleure capacité à acquérir de nouvelles informations, sur un temps pouvant aller de quelques mois à des années. Il existe pourtant une polémique au sujet de l'intérêt de ces traitements, même si ni les patients et leurs familles, ni la majorité des spécialistes ne semblent y adhérer. Celle-ci concerne le manque de preuve d'un bénéfice médico-économique. Enfin beaucoup d'espoirs sont fondés sur les traitements à visée étiopathologique.

1-1-L'hypothèse cholinergique

Durant ces dix dernières années, le traitement de la MA, consistant à remplacer les neurotransmetteurs qui sont connus pour être déficients dans la maladie, a été fondé sur l'hypothèse cholinergique (Bartus et coll., 1982). En effet, la caractéristique pathologique et neurochimique la plus importante dans la MA est le déficit dans la transmission cholinergique, causé par une dégénérescence des neurones situés dans le noyau basal de Meynert (Winkler et coll., 1998). Les neurones du noyau basal de Meynert sont principalement de nature cholinergique, ils contribuent à la synthèse de la choline acétyltransférase, une enzyme qui catalyse la transformation de la choline en acétylcholine (Ach) (figure 13) et ce neurotransmetteur (l'Ach) joue un rôle important dans les fonctions cognitives (apprentissage, mémoire, attention) (Winkler et coll., 1998). Au cours de la maladie, il y a également une perte

progressive des récepteurs cholinergiques (nicotiniques et muscariniques) avec pour conséquence une perte de mémoire et un déclin cognitif.

Ainsi, un déficit cholinergique (*via* une atteinte des neurones ou encore une perte des récepteurs cholinergiques) a pour conséquence une atteinte des fonctions cognitives comme c'est le cas au cours de la MA. L'objectif des traitements actuels qui tentent d'améliorer la transmission cholinergique, notamment en diminuant la dégradation d'ACh par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) est ainsi bien compréhensible (Scarpini et coll., 2003).

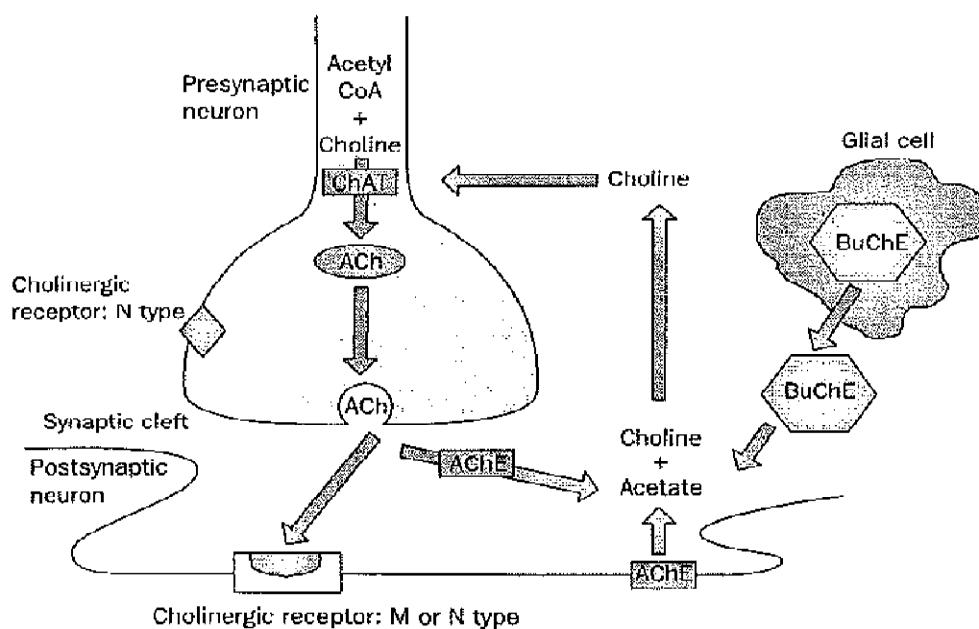


Figure 13 : principales caractéristiques du système cholinergique. D'après Scarpini et coll., 2003

ACh : acétylcholine, AChE : acétylcholinestérase, BuCh : butyrylcholine, BuChE: butyrylcholinestérase.

1-2- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

A l'heure actuelle, nous disposons de trois IAChE indiqués dans le traitement symptomatique de la MA : le donépézil (Aricept[®]), la rivastigmine (Exelon[®]) et la galantamine (Réminyl[®]). La tacrine a été retirée du marché en raison de sa toxicité hépatique. Les IAChE présentent des effets bénéfiques sur les troubles cognitifs, comportementaux et fonctionnels de la MA (sur la qualité de vie en général) en améliorant la transmission cholinergique. Ils sont efficaces dans les formes légères à modérées de la maladie (score au MMSE entre 26 et 10) et le « gain de points » aux scores des échelles d'évaluation cognitives (ADAS-Cog, MMSE, CIBIC-plus) permettent d'en attester. Globalement, les IAChE font reculer le déclin cognitif : ils retardent l'évolution de la maladie (Rogers et coll., 1998 ; Birks et coll., 2000a ; Birks et coll., 2000b ; Olin et coll., 2001 ; Tariot et coll., 2000 ; Scott et Goa, 2000 ; Schneider, 2001 ; Birks, 2006).

Les avantages et les inconvénients de ces molécules sont en relation avec les facteurs pharmacocinétiques. Par exemple, le donépézil et la galantamine sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (notamment par les enzymes CYP3A4 et 2D6). Ainsi, d'autres traitements qui suivent la même voie de métabolisation, comme la fluoxétine, la paroxétine qui en induisent le métabolisme peuvent de ce fait interférer avec ces médicaments et en diminuer la concentration. De même, les médicaments qui seraient inducteurs enzymatiques favoriseront le métabolisme de ces molécules, diminuant ainsi la concentration et donc l'efficacité du donépézil et de la galantamine. Le rivastigmine n'est quant à elle pas métabolisée par le foie et ne présente donc pas ce type d'interactions.

Certains effets indésirables ont été rapportés avec les IAChE, tels que des nausées, vomissements, diarrhées, parfois étourdissements, céphalées, lesquels pourraient être améliorées par la prise alimentaire. Cependant, il n'y a pas de différences entre les trois IAChE en ce qui concerne le nombre d'effets indésirables graves et le taux de décès associés à l'un ou l'autre des médicaments. Enfin, il n'existe pas de réaction croisée entre ces molécules et l'une peut ainsi remplacer l'autre en cas de survenue d'effets indésirables, avec parfois une meilleure tolérance digestive. Il semble qu'il y ait moins d'effets secondaires associés au donépézil par rapport à la galantamine (Birks, 2006).

Globalement, les IAChE apportent une amélioration modeste mais réelle des troubles mnésiques. Leur utilisation demeure parfois controversée (AD2000 Collaborative Group, 2004) en raison des effets secondaires associés et en parallèle du faible bénéfice qu'ils induisent. Des complications cardiovasculaires ont été rapportées avec l'utilisation d'IAChE (Leclerc et coll., 2008, figure 14). Ils sont notamment responsables de bradycardie, fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, infarctus du myocarde (Vidal 2009). En conséquence, l'utilisation des trois IAChE doit se faire avec précaution et selon leurs AMM, en particulier chez des patients souffrant déjà de pathologies cardiovasculaires ou hépatiques.

	Donépézil (Aricept®)	Rivastigmine (Exelon®)	Galantamine (Reminyl®)
Bradycardie	14	7	6
Bloc de branche	1	—	1
Bloc auriculoventriculaire	5	—	1
Syncope	10	8	4
Arythmie non précisée	2	—	1
Infarctus/arrêt cardiaque	7	1	—

Figure 14 : complications cardiaques observées lors de traitements par anticholinestérasiques.
D'après Leclerc et coll., 2008

1-3- La mémantine : antagoniste des récepteurs NMDA

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur du SNC qui possède un rôle dans la transmission et la plasticité synaptique. Il existe différents types de récepteurs au glutamate, dont les récepteurs NMDA (N-Methyl-D-Aspartate). L'activation de ces récepteurs provoque un influx de calcium dans les neurones pendant une longue période : c'est un phénomène qui est impliqué dans la potentialisation à long terme (phénomène qui intervient lui-même dans les fonctions de mémoire et d'apprentissage)(Bliss et Collingridge, 1993).

Dans les maladies neurodégénératives comme la MA, il y a une forte augmentation de glutamate au niveau extracellulaire, ce qui provoque une activation excessive des récepteurs NMDA et donc une accumulation intracellulaire de calcium. Ce processus est à l'origine de l'initiation d'une cascade d'évènements dont la conséquence est la mort neuronale (Greenamyre et Young, 1989 ; Greenamyre et Porter, 1994). La mémantine, antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA permet de protéger les neurones de l'excitotoxicité médiaée par le glutamate. Elle est utilisée pour le traitement les formes modérées à sévères de MA (Areosa et Sherriff, 2003, AFSSAPS, 2008).

Actuellement, ces médicaments sont soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et médecins titulaires de la capacité de gérontologie. Ils existent sous formes de comprimés, solutions buvables et patches. Le rapport efficacité/effets indésirables reste modeste, mais en raison de la gravité de la maladie et du rôle structurant du médicament, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a considéré que le SMR (service médical rendu) pour l'ensemble des quatre médicaments restait important. L'ASMR quant à elle, est qualifiée de mineure dans la prise en charge globale des patients (has-sante.fr).

De fait, tous ces traitements, outre leur effet symptomatique, ont modifié l'image de la maladie qui n'est à ce jour plus une fatalité contre laquelle on ne peut rien faire. Bien

qu'encore trop tardif, le diagnostic est aujourd'hui posé plus souvent qu'autrefois. Les médicaments qui sont sur le marché concourent à l'investissement des médecins dans la connaissance de la maladie et la prise en charge des patients. Ils sont le support d'une prise en charge globale et d'une organisation de soins. Ils préparent le terrain pour l'arrivée des traitements futurs, indispensables à la résolution du problème de santé publique qu'est devenue la MA.

1-4-Critères de choix des traitements

Quel que soit l'âge et le stade de la maladie auxquels le diagnostic est porté, il convient d'instaurer un traitement spécifique chez un patient atteint de MA dès que le diagnostic est annoncé et en prenant en compte le rapport bénéfice/risque. Les études plaident cependant en faveur d'un traitement précoce (Raskind et coll., 2000 ; Doody et coll., 2001 ; Farlow et coll., 2001).

En France, il est possible de proposer :

- au stade léger de la maladie (MMSE > 20) : un IAChe ;
- au stade modéré (15 < MMSE < 20) : un IAChe ou un anti glutamate ;
- au stade sévère (MMSE < 15) : un anti glutamate.

Bien qu'il semble que la mémantine possède un effet potentialisateur sur les IAChe (rivastigmine et donépézil) avec un effet bénéfique sur les troubles du comportement, en l'état actuel des connaissances, la bithérapie ne semble pas indiquée ; il n'est pas non plus recommandé d'arrêter l'IAChe avant de prescrire la mémantine, sauf bien sûr en cas d'intolérance à la classe (HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles, 2008).

Pour résumer, la plupart des traitements disponibles aujourd'hui sont récents (ils ont moins de 10 ans d'utilisation), mais ne sont pas tous bien tolérés. Leur efficacité est modeste mais réelle. Les IAChe différents sont d'efficacité comparable entre eux et leur action est perceptible par les patients et leur famille, à condition qu'ils n'attendent pas une guérison mais qu'ils soient avertis que l'objectif est de stabiliser, voire améliorer si possible les troubles, le but étant de retarder la perte d'autonomie. Une plus grande efficacité est attendue avec les traitements actuellement en cours d'expérimentation et ceux qui seront issus de la recherche, et sera traité plus tard dans ce document.

2- Prise en charge non pharmacologique : approche psychothérapeutique

Des approches non médicamenteuses peuvent être envisagées en complément du traitement pharmacologique de la MA. Elles s'inscrivent dans le cadre d'une prise en charge globale et multidisciplinaire de la maladie et constituent un élément important de la prise en charge thérapeutique. La MA ayant un impact non seulement sur la cognition, mais aussi au niveau psychologique et social, des alternatives aux traitements symptomatiques existants ont été

suggérées dans le but d'améliorer la prise en charge des patients. Cependant, l'efficacité de ces méthodes demeure difficile à évaluer en raison de difficultés méthodologiques et des importantes variations interindividuelles. Les principales interventions non pharmacologiques peuvent porter sur la cognition, l'activité motrice, le comportement, la stimulation physique et sensorielle.

Il existe des techniques de soins relationnels, de communication non verbale et de réhabilitation. Ces techniques s'appuient sur le soutien des capacités restantes du malade, insistent sur l'aménagement de l'environnement, et proposent des activités afin de maintenir un lien social. Le but étant d'améliorer la qualité de vie du malade et de l'aidant.

Les nouvelles techniques de prise en charge font appel notamment à la formation des professionnels de santé : psychomotriciens, ergothérapeutes, auxiliaires de vie peuvent ainsi devenir des assistants de soin en gérontologie. Ces professionnels exercent au domicile du patient, au sein d'équipes spécialisées de services et de soins à domicile.

Les aidants familiaux doivent quant à eux faire face à des difficultés ; trois objectifs doivent en ce sens être atteints : il s'agit de développer l'aide à domicile, créer des solutions de répit et proposer des « formations » aux aidants familiaux. Des structures d'accueil et d'accompagnement sont renforcées. Elles favorisent l'accompagnement du malade et de l'aidant et proposent des solutions de répit, avec le développement de structures d'accueil de jour, d'hébergement temporaire et de groupes de paroles.

S'il est particulièrement important de respecter le choix du maintien à domicile du malade le plus longtemps possible, l'entrée en institution devient souvent inévitable. Les EHPAD (établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes) accueillent des personnes ayant des troubles cognitifs avec un personnel soignant formé et autour d'un projet de vie et de soin adapté (HAS, guide des bonnes pratiques professionnelles, 2008 ; Plan Alzheimer 2008-2012).

II- Les perspectives thérapeutiques

Cette partie est consacrée aux nouvelles cibles thérapeutiques de la MA. En effet, les progrès dans le domaine de la connaissance de la maladie ont été déterminants ces dernières années. Ralentir la progression de la maladie, voire prévenir sa survenue sont les priorités d'aujourd'hui, et encore plus celles de demain. Le processus pathologique de la MA met en jeu des mécanismes complexes, qui sont aujourd'hui mieux connus, mais sur lesquels demeure encore une zone d'ombre. Les cibles thérapeutiques potentielles de la maladie sont représentées par les plaques amyloïdes extracellulaires qui contiennent des agrégats de peptide bêta-amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires contenant la protéine tau anormalement phosphorylée. Ces anomalies sont associées à une baisse de la densité synaptique et une perte neuronale, aboutissant à des déficits biochimiques au premier rang desquels l'acétylcholine.

Les cibles des nouvelles perspectives de traitement de la MA sont multiples (figure 15). Certaines sont orientées directement et indirectement sur le processus de l'APP et le peptide amyloïde : il s'agit des inhibiteurs des γ - et β -sécrétases, des inducteurs d' α -sécrétase, ou encore de l'immunothérapie. Vu les résultats médiocres apportés par les thérapies ciblant A β , de plus en plus d'études se tournent désormais vers la cible de la protéine tau. Enfin, une importance considérable est apportée aux autres causes de neurodégénérescence (voies vasculaires, hormonales, cycle cellulaire).

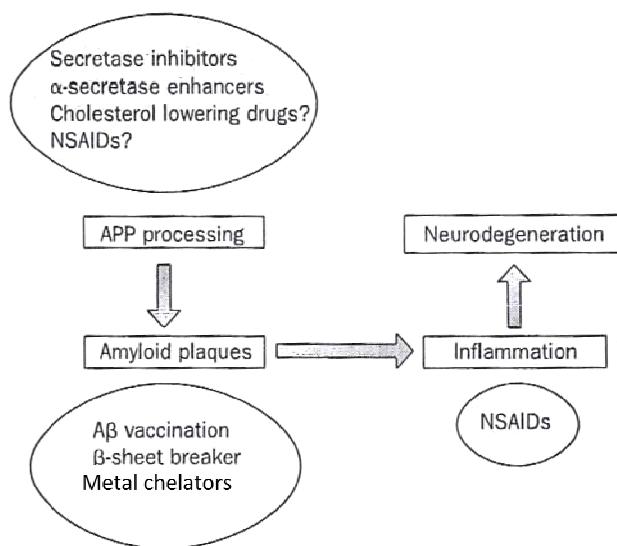


Figure 15 : principales approches thérapeutiques dans la MA. D'après Scarpini et coll., 2003.

1- La cible A β : hypothèse de la cascade amyloïde

1-1- Modulation directe de la production du peptide amyloïde et de sa dégradation

Compte tenu de l'impact délétère de l'accumulation du peptide amyloïde pathogène, il faut envisager des stratégies visant à réduire la production de ce peptide ou à stimuler son catabolisme.

1-1-1- Inhibiteur de la β -sécrétase

a- KMI-429

L'activité protéolytique qui clive le β APP et libère l'extrémité N-terminale de A β est le fait de la β -sécrétase, encore appelée BACE1. Une des problématiques posée par une stratégie qui viserait cette enzyme est que cette dernière est très peu spécifique. On peut donc s'interroger sur la nature des autres substrats et leurs fonctions. En d'autres termes, on ne peut pas négliger le risque d'effets secondaires potentiels qui résulteraient de l'invalidation de cette

enzyme si elle était impliquée dans le catabolisme de protéines dont la fonction physiologique serait vitale pour l'organisme.

D'un côté, des études d'invalidation du gène de BACE1 sont encourageantes puisque des animaux transgéniques dépourvus de BACE1 sont viables et fertiles, et ne présentent pas d'altérations phénotypiques majeures. D'un autre côté, le site de liaison de l'enzyme à son substrat étant très étendu, cela pourrait constituer un obstacle majeur rendant très difficile la réalisation d'inhibiteurs non peptidiques, biodisponibles et stables métaboliquement (Luo et coll., 2001 ; Roberds et coll., 2001).

Ainsi, KIM-429, un inhibiteur de β -sécrétase permet de réduire la production d'A β *in vivo* (Asai et coll., 2006). KMI-429 pourrait donc constituer un candidat prometteur pour le traitement de la MA. Cependant, pour l'heure aucune molécule n'a atteint le stade de l'essai clinique.

b- Approches ARN anti-sens et anticorps anti-BACE1

D'autres autres approches ciblant cette enzyme sont également proposées. La première consiste à réduire les taux de BACE1 par une approche ARN anti-sens : la délivrance d'un lentivirus de siARN (small interfering ARN) dirigé contre BACE1 réduit la production d'A β et diminue les troubles cognitifs chez des souris transgéniques. En fait la délivrance, par l'intermédiaire d'un vecteur à type de lentivirus, d'un siARN dans BACE et qui interfère avec BACE permet de réduire spécifiquement le clivage de l'APP et de diminuer la neurodégénérescence *in vivo*. Il s'agit d'une approche thérapeutique potentielle notable pour le traitement de la MA (Singer et coll., 2005).

La seconde approche consiste à bloquer l'accessibilité de BACE1 pour l'APP en développant des anticorps dirigés contre le site de coupure de cette protéine β APP. Cela se traduit par une diminution de la production intracellulaire et extracellulaire d'A β . Cette technique permet de s'affranchir du fait que BACE1 puisse couper d'autres substrats, conservant ainsi l'enzyme intacte pour les fonctions qui ne concernent pas l'APP (Arbel et coll., 2005). Là encore, il n'existe pas d'essai clinique.

1-1-2- Inhibiteur de la γ -sécrétase

a- LY-450139, DAPT et BMS-299897

Les inhibiteurs de γ -sécrétase constituent une approche intéressante dans le développement des thérapeutiques de la MA. L'activité γ -sécrétase est en fait un terme générique qui englobe deux types d'activités enzymatiques, dont l'une est dépendantes des PS et l'autre pas. C'est un complexe multiprotéique qui libère l'extrémité C-terminale du peptide A β . Elle constitue ainsi en théorie une cible intéressante si on veut bloquer la surproduction de ce peptide. Trois molécules sont aujourd'hui capables de limiter la production d'A β en agissant au niveau de la γ -sécrétase: il s'agit de LY-450139, BMS-299897 et de DAPT. LY-450139 est actuellement en phase III d'essai clinique (Lanz et coll., 2003 ; Barten et coll., 2005 ; El Mouedden et coll., 2006 ; Siemers et coll., 2006).

Les inhibiteurs de la γ -sécrétase sont une perspective de traitement de la MA intéressante mais le chemin qui mène au médicament du futur est encore long et semé d'obstacles.

b- Le tarenflurbil, une molécule originale enantiomère d'un AINS, le fluribuprofène

Il est établi que de nombreux médiateurs de l'inflammation sont présents dans les cerveaux de patients atteints de la MA ; c'est ainsi que la question du rôle des processus inflammatoires chroniques dans la MA a été soulevée. Pour l'heure on ne sait pas encore précisément ce qui est à l'origine de l'inflammation : conséquence de l'apparition des plaques séniles ? Présence exacerbée du peptide A β et/ou des DNF ? Autres mécanisme ? Les AINS, qui réduisent généralement la réponse inflammatoire en inhibant la cyclooxygénase (COX), semblent également réduire les taux d'A β 42, indépendamment de la COX et sans affecter la voie de Notch. Toutefois, l'analyse des AINS semble plus compliquée car certains inhibiteurs de COX1 et des bloqueurs de COX2 augmentent quant à eux la production de A β 42. Il apparaît plutôt que certains AINS agissent indépendamment des COX et interagissent avec le complexe γ -sécrétase pour en moduler la spécificité de coupure. Plusieurs essais thérapeutiques ont été menés ces dernières années pour évaluer le potentiel thérapeutique de cette classe médicamenteuse dans la MA. Ce sujet sera évoqué un peu plus loin dans ce travail.

Le tarenflurbil est un SALA (Selective A β 42 Lowering Agent), un agent sélectif de l'A β 42 qui en réduit la concentration en modulant l'activité γ -sécrétase. Chez des modèles murins transgéniques pour la MA, le tarenflurbil a permis de réduire les concentrations cérébrales d'A β 42 et de prévenir les altérations de la mémoire et de l'apprentissage (Wilcock et coll., 2008).

Une étude en phase III d'essai clinique apporte les preuves d'une thérapeutique potentielle et efficace agissant sur les enzymes de dégradation de la β APP. Les personnes traitées ont reçu 800 mg de tarenflurbil deux fois par jour, apportant de bons résultats avec une bonne tolérance et sans toxicité. En effet, des études antérieures avaient déjà pu démontrer qu'une utilisation au long cours d'AINS permettait de réduire le risque de développer la MA. Aujourd'hui le tarenflurbil permettrait en plus de s'affranchir des effets secondaires dus à l'inhibition des COX (ulcérations gastriques, insuffisance rénale par exemple) (Eriksen et coll., 2003 ; Weggen et coll., 2003).

1-1-3- Activateur de l' α -sécrétase

a- Des phorbol esters à la bryostatine

L' α -sécrétase est une enzyme impliquée dans la maturation physiologique de la β APP. Son action au milieu de la séquence A β de la β APP conduit théoriquement à diminuer la production d'A β . Cette enzyme, pour être activée, nécessite une régulation par la voie des PKC. *In vivo*, il a été établi que les activateurs de PKC non seulement augmentent la coupure α -sécrétase, mais aussi diminuent les taux d'A β .

Toutefois, des précautions sont à prendre avec certains activateurs d' α -sécrétase. Une étude avait permis d'obtenir une diminution des taux d'A β en utilisant comme activateur d' α -sécrétase des phorbol esters ; potentiellement intéressants en tant que thérapeutique possible

de la MA, les phorbol esters se sont révélés être des agents néoplasiques. Ils ne sont donc pas utilisables en tant que tels (Savage et coll., 1998).

Le challenge est maintenant de développer des agents stimulant l' α -sécrétase sans induire de tumeurs. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec la bryostatine qui a permis la réduction de l'accumulation d'A β dans le cerveau de souris transgéniques (Etcheberrigaray et coll., 2004). Les études sont encore au stade préclinique.

1-1-4- Activateur des enzymes de dégradation du peptide amyloïde

a- La NEP, l'IDE et l'ECE

Les principales enzymes responsables du catabolisme du peptide A β sont des métallo protéases : il s'agit de la néprilysine (NEP), de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) et de l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) (Carson et Turner, 2002). Toute mesure visant à favoriser l'activité de ces enzymes a une influence sur A β et permet de diminuer sa concentration.

Ainsi, le complexe γ -sécrétase dépendant des PS est capable de générer A β via le clivage de l'APP mais il permet également de réguler l'activité de NEP : un déficit en nicastrine (un membre du complexe γ -sécrétase) diminue l'expression de NEP (et inversement, la nicastrine permet une restauration de l'activité de NEP) (Pardossi-Piquard et coll., 2006). De la même manière, des cellules déficitaires en PS ont du mal à dégrader A β et ont des niveaux transcriptionnels réduits en NEP ; elles expriment donc moins NEP (Pardossi-Piquard et coll., 2005).

Il est donc possible de moduler les niveaux d'A β en agissant sur ses enzymes de dégradation : les dimères d'IDE sont quant à eux activés lorsqu'ils se lient au peptide amyloïde (Song et coll., 2003). Enfin, le rôle des AICD (β APP IntraCellular Domain) dans la régulation de l'activité de NEP est également important : l'expression des AICD (cogénérés avec A β lors du clivage de l'APP par le complexe γ -sécrétase) permet de restaurer l'activité de NEP dans des cellules qui en sont dépourvues (Pardossi-Piquard et coll., 2005). Cette perspective est intéressante mais pose le problème du large spectre des AICD.

Des stratégies thérapeutiques dont le but est de promouvoir la dégradation du peptide amyloïde constituent une nouvelle approche dans le traitement de la MA.

Pour résumer, un bon activateur des enzymes de dégradation du peptide amyloïde devrait présenter des propriétés essentielles telles que la stabilité métabolique et la biodisponibilité, la sélectivité d'une enzyme visée, la non interférence avec les fonctions importantes liées à la dégradation de substrats autres que le peptide amyloïde. A ce jour, encore trop peu de molécules ont été développées. Le problème est que ces activateurs de nature peptidique sont instables, mais leur existence démontre la faisabilité et le bien-fondé de stratégies visant à potentialiser les enzymes de dégradation d'A β . La figure 16 illustre les voies d'intervention possibles ciblant A β .

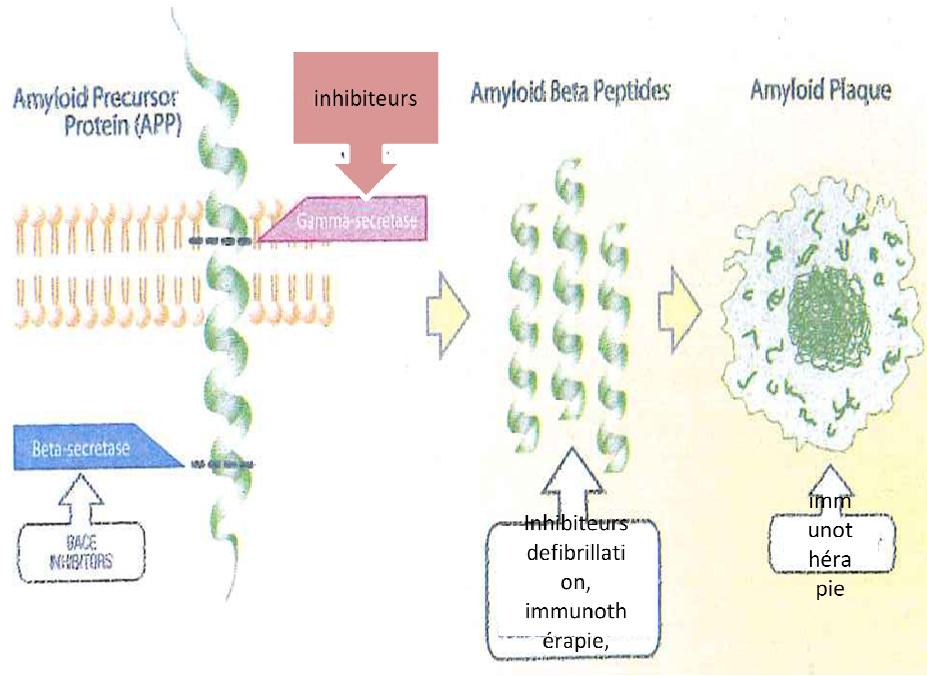


Figure 16 : la voie amyloïdogénique et les sites potentiels d'intervention. D'après Salloway et coll., 2008.

1-1-5 - L'immunothérapie anti-A_β dans les pathologies neurologiques

Les découvertes récentes concernant le rôle du système immunitaire dans le cerveau « abîmé », associé au développement de nouvelles technologies qui permettent de manipuler la réponse immunitaire, fait de l'immunothérapie une possibilité intéressante pour traiter les pathologies neurologiques, dont la MA. Le large répertoire des réponses immunitaires, la possibilité de les modifier, tout comme leur capacité à induire la réparation tissulaire, indique que l'immunothérapie offrirait des bénéfices dans le traitement des pathologies similaires à ceux qui sont associés aux traitements des cancers et des pathologies auto-immunes.

Cependant, avant d'appliquer de telles stratégies aux patients, il est important de mieux connaître les pathologies à cibler, les réponses des sujets aux immunothérapies, quelles soient utilisées seules ou en association. A cause des effets puissants du système immunitaire, une des priorités est d'éviter sa détérioration tissulaire.

Dans la MA, les marqueurs pathologiques sont les plaques séniles et les DNF. Il se développe une inflammation sévère autour des plaques séniles et des DNF, et la microglie activée produit des radicaux libres de l'oxygène. Il s'avère que les cellules microgliales retrouvées au sein des plaques amyloïdes ont pour origine la moelle osseuse, et les isoformes A_β40 et A_β42 sont capables de déclencher cette chimioattraction. Les cellules ainsi nouvellement recrutées présentent une réaction immune spécifique au peptide amyloïde cérébral et sont aussi capables de détruire des dépôts amyloïdes par un mécanisme de phagocytose particulier. Une stratégie thérapeutique a donc été engagée en ce sens : la vaccination basée sur les cellules T,

ou concept d'auto-immunité protectrice au cours duquel les cellules T reconnaissent les protéines cérébrales, interagissent au niveau du cerveau et réduisent la formation de plaques et donc le déclin cognitif associé (Simard et coll., 2006 ; Villoslada et coll., 2008 ; Ziv et coll., 2006). Les cellules T permettraient en effet le recrutement de « progéniteurs neuronaux » qui seraient capables de migrer vers des sites porteurs de lésions neuronales.

Les résultats de l'immunothérapie anti-A β sont développés en paragraphes a et b.

a- Le vaccin anti-A β

Les effets biologiques frappant de la vaccination dans les tests précliniques et l'apparente absence d'effets secondaires chez les souris transgéniques ont permis le lancement d'essais cliniques avec l'AN1792, un vaccin contenant l'isoforme A β 1-42 et du QS21 ; l'adjuvant QS21 avait pour but d'induire fortement les cellules T (en l'occurrence les lymphocytes T1), avec pour objectif principal de ce vaccin de provoquer une forte réponse immunitaire à médiation cellulaire (Bayer et coll., 2005 ; Gilman et coll., 2005 ; Vellas et coll., 2009).

Une étude menée en Angleterre sur 80 patients atteints de formes légères à modérées de la MA (Bayer et coll., 2005) a révélé que 53% des patients ont développé une réponse humorale (génération d'anticorps anti-A β), mais aussi mis en évidence une toxicité de l'immunisation « multiple » (c'est-à-dire, due à des doses répétées). En effet, l'émulsifiant ajouté au vaccin (le polysorbate 80) a causé un changement de réponse lymphocytaire : il a fait intervenir les lymphocytes T1 pro inflammatoires. L'essai a du être arrêté en phase II pour cause de méningo-encéphalite. L'autopsie réalisée chez les patients a montré une élimination des plaques séniles, ce qui est semblable à ce qui fut observé chez les animaux : l'élimination de l'amylose chez les humains est donc une approche valide (Oddo et coll., 2004 ; Boche et Nicoll, 2008). Cette élimination dans la plupart des cas était associée à la microglie qui présentait une immunoréactivité, suggérant ainsi un mécanisme de phagocytose (Boche et Nicoll, 2008).

Cette observation est à tempérer car des dépôts amyloïdes ont cependant été retrouvés dans des vaisseaux cérébraux de patients chez qui l'élimination des plaques avait eu lieu. De plus chez certains patients, il persistait une taupathie résiduelle : il semble que certains agrégats de protéines tau hyperphosphorylées n'aient pas été affectés par les anticorps anti-A β (Oddo et coll., 2005 ; Nicoll et coll., 2006). Ces patients semblaient également avoir souffert de réactions délétères dues aux lymphocytes T1, ce qui suggère une réponse immune T1 excessive.

Ainsi, la réaction immunitaire induite par AN1792 semble être à double tranchant : les bénéfices de la réponse humorale contre A β sont doublés d'une réponse inflammatoire médiée par les T1. De plus, tous les patients n'ont pas développé d'anticorps et chez la majorité, la réponse immunitaire demeure modeste. Chez ceux qui ont développé des anticorps, les fonctions cognitives et le taux de progression de la maladie semblent tout de même ralenti par rapport aux patients n'ayant pas produit d'anticorps (Pride et coll., 2008).

Cette perspective a été abandonnée du fait de la toxicité induite par l'excessivité de la réponse immunitaire due aux lymphocytes T1. L'immunisation anti-A β semble cependant être utile et efficace (disparition des marqueurs de la MA : taupathie et dépôts amyloïdes) à

condition que l'intervention ait lieu « tôt ». Un vaccin efficace et sain ne devrait pas induire de réponse cellulaire T1 médiée et il serait préférable de favoriser la voie périphérique plutôt que l'action centrale.

Un vaccin anti-A β de deuxième génération est actuellement en phase II d'essai clinique : il s'agit de l'ACC-001. Trois dosages, avec et sans l'adjuvant QS-21, sont à l'étude (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/>, consulté en décembre 2009).

b- Autres mécanismes d'immunomodulation

Divers protocoles d'immunisation active et passive ayant pour cible le peptide amyloïde ont montré qu'ils étaient capables d'induire des bénéfices thérapeutiques sur les plans cognitifs et comportementaux. Comme nous venons de le voir, le premier essai clinique utilisant un protocole d'immunisation active a du être interrompu pour des raisons de sécurité, mais il était indicatif en termes d'efficacité clinique et d'approche sur l'Homme.

Voici pour résumer par quels mécanismes fonctionne l'immunomodulation dirigée par le peptide amyloïde :

La vaccination de souris transgéniques avec le peptide amyloïde a permis de prévenir les dépôts d'A β et par conséquent de prévenir les altérations comportementales liées à ces dépôts. Des injections périphériques d'anticorps monoclonaux ont permis d'obtenir des effets similaires sur les taux d'A β et sur le comportement, indiquant ainsi que le vaccin anti-A β a un effet thérapeutique basé sur la réponse humorale (Schenk et coll., 1999 ; Bard et coll., 2000 ; Morgan et coll., 2000 ; Sigurdsson et coll., 2004 ; Asuni et coll., 2006 ; Bolmont et coll., 2007).

La réponse humorale obtenue est le résultat d'au moins six mécanismes différents non mutuellement exclusifs (figure 17). Des anticorps anti-A β ciblent sélectivement des dépôts d'A β dans le cerveau et provoquent leur désassemblage. Certains anticorps sont capables de dissoudre des fibrilles de peptide amyloïde *in vitro*, de prévenir le réassemblage et d'inhiber la toxicité (Sigurdsson et coll., 2007 ; Solomon et coll., 1996).

De plus, ces anticorps pourraient dans le cerveau activer les cellules microgliales afin d'éliminer les plaques grâce à un mécanisme de phagocytose médié par le fragment Fc du complément. De même, les fragments Fab du complément peuvent nettoyer *in vivo* les dépôts amyloïdes (Bacskaï et coll., 2002).

Un autre mécanisme par lequel les anticorps semblent prévenir les dépôts de peptide amyloïde, est en quelque sorte la création d'un effet « évier périphérique » par lequel l'A β soluble en excès au niveau circulatoire permet d'entraîner l'A β cérébral (Sigurdsson et coll., 2001 ; Sigurdsson et coll., 2002 ; Sigurdsson et coll., 2004). L'importance de ce mécanisme est illustré par les expériences d'immunisation active dans lesquels un peptide A β modifié, non toxique et non fibrillogénique associé à un adjuvant permet de stimuler la réponse humorale (Sigurdsson et coll., 2001). Ce protocole d'immunisation active fait intervenir des IgM. Les IgM ayant un poids moléculaire important, elles traversent mal la BHE. Cependant, chez les souris transgéniques vaccinées, la charge amyloïde a diminué et des améliorations au plan cognitif

ont été observées. Il semble enfin que les IgM sont capables d'hydrolyser A β et de neutraliser les oligomères toxiques (Brody et Holtzman, 2008).

☞ Les anticorps monoclonaux

L'immunothérapie passive médiée par les anticorps permet de « soulager » la pathologie amyloïde *via* trois mécanismes :

- Des anticorps dirigés contre la région N-terminale d'A β contenu dans les plaques séniles permettent la dissolution du peptide amyloïde dans le SNC.
- Dans le SNC, les anticorps sont capables d'opsoniser A β , entraînant ainsi son élimination *via* un mécanisme de phagocytose dépendante du complément.

Ces deux mécanismes nécessitent que les anticorps soient capables de pénétrer dans le SNC.

- Enfin, les anticorps peuvent réaliser une séquestration du peptide A β plasmatique, établissant ainsi un gradient de concentration favorisant l'efflux d'A β depuis le SNC. Cela ne nécessite pas que les anticorps traversent la BHE (Solomon, 2007).

Ainsi, l'immunisation passive peut être basée sur l'administration d'un anticorps monoclonal, comme par exemple le **bapineuzumab**, en phase III d'essai clinique. Son administration est associée à une diminution des concentrations d'A β ainsi qu'à une amélioration significative des fonctions cognitives chez des patients atteints de formes moyennes à modérées de la maladie, avec cependant un certain nombre d'effets secondaires, à type d'œdème vasogénique. Les souris transgéniques traitées par immunothérapie passive étaient en fréquence plus atteintes de microhémorragies cérébrales que celles traitées par immunothérapie active. Le mécanisme à l'origine de ce phénomène serait probablement lié à un dépôt d'amyloïde au niveau vasculaire, responsable d'une dégénération des petites cellules musculaires, et d'un affaiblissement des parois vasculaires sanguines (Lee et coll., 2006 ; Salloway et coll., 2009). D'ici fin 2011, on devrait savoir si le bapineuzumab est une molécule sûre et efficace.

De même, le **solanezumab** est récemment passé de la phase II à la phase III des essais cliniques (mai 2009). Enfin, le **PF-04360365** est un anticorps monoclonal ayant atteint la phase II.

☞ Les immunoglobulines

L'effet de l'introduction d'immunoglobulines (Ig) chez des souris transgéniques a été étudié. L'introduction par la voie intraveineuse a conduit chez celles-ci augmenter les taux d'A β dans le sang, et à les diminuer au niveau du fluide cérébrospinal (Istrin et coll., 2006).

Les Ig IV sont aussi capables de moduler la réponse immune et inflammatoire, activité complémentaire de l'effet anti-A β avec un impact bénéfique sur les fonctions cognitives. Enfin, les Ig IV peuvent dissoudre *in vitro* les fibrilles d'A β préformées ; elles favoriseraient également

la migration des cellules microgliales vers les dépôts amyloïdes, induisant ainsi leur phagocytose (Nimmerjahn et Ravetech, 2007 ; Relkin et coll., 2009).

Pour l'heure, deux études ont été réalisées afin de déterminer si un traitement par Ig IV pourrait être bénéfique en tant que traitement potentiel de la MA (Dodel et coll., 2004 ; Relkin et coll., 2009). Si les résultats sont encourageants, il est encore trop tôt pour se prononcer sur cette question. D'avantage d'études sont nécessaires dans ce domaine afin de déterminer l'efficacité, la dose requise et pour confirmer la sécurité des Ig IV chez des patients atteints de MA.

Les connaissances sur le peptide amyloïde permettent de mieux comprendre le mécanisme de la réponse humorale médieée par T1. Les modèles informatiques ont montré qu'A β 1-42 possède deux sites de liaison aux anticorps, localisés sur sa partie N-terminale, ainsi que deux épitopes de cellules T sur d'autres résidus. Toute élimination ou modification de ces sites devrait pouvoir diminuer la toxicité et inhiber la stimulation potentielle des lymphocytes T (Sigurdsson et coll., 2004 ; Asuni et coll., 2006).

La vaccination mucosale constitue une voie alternative permettant d'obtenir principalement une réponse humorale. Cette technique consiste à administrer chroniquement le peptide amyloïde dans la muqueuse nasale. Il en résulte une réponse immunitaire vis-à-vis d'A β qui se traduit par une diminution des dépôts amyloïdes dans le cerveau. Le mécanisme impliqué est basé sur la présence dans la muqueuse des cavités nasales de lymphocytes capables d'induire une réponse immunitaire en réponse au contact avec un élément étranger. Les résultats obtenus lors d'études récentes suggèrent que cette technique est une nouvelle approche immunologique intéressante dans le traitement et la prévention de la MA (Weiner et coll., 2000 ; Lemere et coll., 2001). De plus amples études sont cependant nécessaires.

D'autres voies qui restent à explorer plus en profondeur sont focalisées sur l'utilisation potentielle de vaccins épitopes d'ADN (Movsesyan et coll., 2008), ou encore sur la stimulation de l'immunité innée *via* les récepteurs Toll-like (Crack et Bray, 2007). Là encore, il faudra d'autres études pour déterminer si ce sont des perspectives à retenir pour un traitement potentiel de la MA.

En conclusion, on peut dire que la vaccination est une méthode d'avenir permettant la prévention des effets dévastateurs de la MA. De nouveaux vaccins actifs sont actuellement en développement et dont le but serait de favoriser une réponse T2 ou T3, ou bien encore de stimuler une immunité. Ils devront bien sûr être non toxiques, et prouver de meilleurs effets sur la cognition.

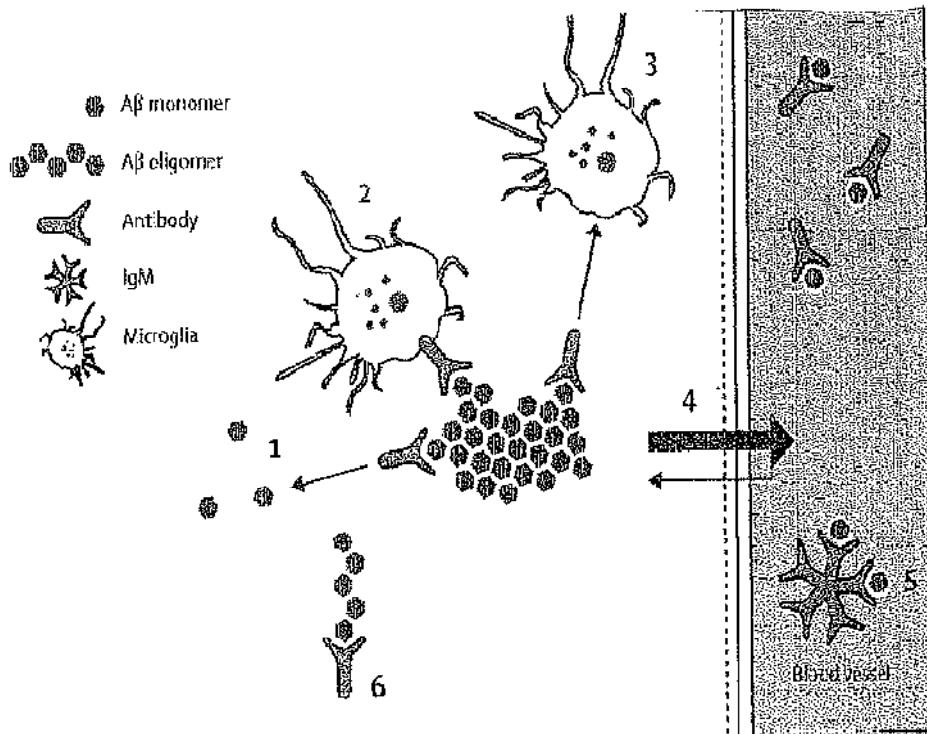


Figure 17 : mécanismes potentiels de l'immunomodulation dirigée contre le peptide amyloïde. (1) désassemblage direct des plaques amyloïdes par des anticorps de conformation sélective. (2) activation des cellules microgliales médierée par les anticorps. (3) activation de la microglie non médiée par le complément. (4) création d'un « évier » périphérique pour éliminer l'A β circulant. (5) hydrolyse médiée par les Ig M. (6) neutralisation des oligomères toxiques. D'après Wisniewski et Konietzko., 2008.

1-2- Modulation de la polymérisation du peptide amyloïde

Il existe plusieurs stratégies visant à bloquer la polymérisation du peptide A β et donc son agrégation. Deux drogues sont candidates, il s'agit du clioquinol et du tramiprosate.

1-2-1- Le clioquinol

Tout d'abord, nous savons que les processus d'agrégation sont amplifiés par les ions métalliques lourds, et par conséquent les chélateurs de ces ions ont la propriété de retarder cette polymérisation (Brewer, 2007). Le clioquinol, agent chélateur de Cu et de Zn, est une molécule qui a longtemps été utilisée pour traiter des affections parasitaires du tractus

intestinal. Il est également capable de diminuer les dépôts amyloïdes *in vitro*. Plus exactement, il permet la désagrégation des agrégats d'A β induits par les métaux lourds en chélant les métaux. Il retarde également la croissance des fibrilles amyloïdes (Cherny et coll., 2001 ; Ritchie et coll., 2003 ; Raman et coll., 2005). Une étude récente examinant l'effet de ce produit chez des patients atteints de forme précoce de la MA a permis d'établir une corrélation entre le début du traitement par clioquinol et une augmentation du métabolisme du glucose cérébral. Cependant, ces résultats prometteurs sont à modérer car les essais cliniques réalisés sur le clioquinol ont révélé des effets toxiques et il a été retiré du marché il y a quelques années. En fait, cette molécule semblerait stabiliser l'impression clinique globale mais elle ne l'améliore pas (Ibach et coll., 2005).

Cette piste demeure malgré tout prometteuse et permet d'orienter les recherches vers une nouvelle thérapeutique dans la prévention et le traitement de la MA basée sur l'interaction entre le peptide amyloïde et les métaux lourds.

1-2-2- Le tramiprosate

Une autre piste consiste à inhiber la polymérisation d'A β en interférant avec les éléments moléculaires qui la favorisent. Parmi ces éléments environnementaux, les glycosaminoglycanes (GAG) sont propices à ce processus. En effet les GAG jouent un rôle important dans le dépôt des fibrilles amyloïdes, la polymérisation d'A β et dans la propagation du processus de dépôt. Une stratégie a donc été développée, consistant à mimer le domaine de liaison des GAG à A β , ce qui implique ainsi une compétition entre le peptide A β et les GAG ; l'agrégation GAG-dépendante du peptide amyloïde est ainsi bloquée (Gervais et coll., 2001).

Alzhemed® (tramiprosate) a été développé dans cette optique et le but initial a été atteint puisqu'il bloque la fibrillation du peptide A β *in vitro* dans le cerveau de souris transgéniques. Alzhemed® est bien toléré, non toxique et présente une bonne biodisponibilité. Les taux plasmatiques d'A β 42 baissent de manière dose-dépendante au cours d'un traitement de plusieurs mois et l'état cognitif de patients atteints de formes modérées de la maladie est stabilisé (Gervais et coll., 2007).

Cependant, malgré les résultats prometteurs obtenus lors de la phase II des essais cliniques, le tramiprosate ne s'est pas montré significativement plus efficace que le placebo dans la suite des études (Sullivan, 2007). Il a même favorisé l'agrégation de la protéine tau (Santa-Maria et coll., 2007). Les essais cliniques sur le tramiprosate ont ainsi été stoppés en phase III en 2007. Cette molécule demeure la molécule candidate dans le traitement de la MA qui a atteint le stade le plus avancé des études cliniques.

1-2-3- ELND-005

Il s'agit d'un stéréo-isomère du cyclohexanol. Des études chez les souris transgéniques ont montré qu'il était capable de réduire l'accumulation des oligomères solubles d'A β dans le

cerveau. Les déficits mnésiques des souris en ont été amoindris (McLaurin et coll., 1998 ; McLaurin et coll., 2000 ; McLaurin et coll., 2006). ELND-005 est en phase II d'essai clinique.

1-2-4- PBT-2

C'est un agent anti fibrillaire en phase II d'essai clinique. Cette métalloprotéine atténue l'oligomérisation toxique d'A β médiée par les ions Cu $^{2+}$ et Zn $^{2+}$ (Lannfelt et coll., 2008).

2- La cible tau : mécanismes d'agrégation de la protéine tau et stratégies thérapeutiques

La plupart des efforts de recherche se sont focalisés jusque récemment sur le peptide A β , avec beaucoup moins d'attention portée aux anomalies de la protéine tau et aux DNF. Aujourd'hui, la tendance semble s'inverser. Il est en effet de plus en plus admis qu'A β contribue à l'hyperphosphorylation de tau et à la perturbation du transport axonal. La protéine tau devient une cible thérapeutique privilégiée sur laquelle il est désormais nécessaire de se pencher.

2-1- Une stratégie anti phosphorylation

Les DNF sont des caractéristiques neuropathologiques de la MA, au même titre que les plaques séniles. Les DNF sont constituées d'agrégats intracellulaires de protéine tau anormalement hyperphosphorylée. Les mécanismes qui conduisent à cette agrégation sont malheureusement encore mal connus. Cette hyperphosphorylation a lieu au niveau de sites bien précis de la protéine tau ; elle a pour conséquence un changement conformationnel de tau, et perturbe sa liaison avec les microtubules. L'hyperphosphorylation tient donc un rôle central dans les dégénérescences et le dysfonctionnement neuronal (Morishima-Kawashima et coll., 1995).

Le développement de stratégies thérapeutiques visant les DNF a longtemps été difficile en raison de l'absence de modèles animaux. Aujourd'hui ce n'est plus le cas et les progrès dans ce domaine permettent des avancées plus importantes. Aussi, l'ensemble des modèles animaux qui existent à l'heure actuelle permettent de mieux comprendre les mécanismes d'agrégation des protéines tau et d'envisager une approche thérapeutique.

Certaines molécules sont capables d'influencer la phosphorylation de la protéine tau et certaines d'entre elles pourraient constituer des cibles thérapeutiques intéressantes.

- Les MARK

Les Microtubule-Affinity Regulating Kinases sont des kinases qui phosphorylent tau en des sites bien précis. En phosphorylant la protéine tau (protéine associée aux microtubules), les MARK causent la dissociation entre tau et les microtubules. Ainsi, une surexpression des MARK peut provoquer une rupture des liaisons entre tau et les microtubules, des changements conformationnels des microtubules ; le transport axonal est alors fortement perturbé et la

conséquence ultime est la mort des cellules neuronales (Drewzs et coll., 1997 ; Biernat et coll., 2002 ; Mandelkow et coll., 2004).

Vue l'importance de l'hyperphosphorylation par les MARK dans la pathogenèse des taupathies comme la MA, une approche thérapeutique intéressante pourrait faire intervenir des inhibiteurs de MARK. Aucune étude dans ce domaine n'a encore été réalisée.

- La PKA

La phosphorylation de tau par la protéine kinase A (PKA) diminue l'affinité de tau pour les microtubules et favorise même la phosphorylation de tau au niveau de certains épitopes. Dans une étude récente, l'activation de PKA chez des rats a ainsi montré une perte importante de la mémoire spatiale. Une application chez l'homme avec des inhibiteurs de PKA pourrait ainsi être envisagée. Ainsi, KT-5720 et PKI sont deux inhibiteurs de PKA qui n'ont pas encore été testés sur des modèles de MA.

- La cdk5

La cyclin-dependant kinase 5 est une protéine qui se trouve en excès dans les neurones chez les patients atteints de MA. Son activité est régulée par une protéine appelée p35. Un clivage de p35 par une enzyme (la calpaïne) aboutit à la formation de p25, son métabolite. P25 a quant à elle la capacité de se lier à cdk5, provoquant ainsi la phosphorylation aberrante de la protéine tau. En fait, le complexe p25/cdk5 est un effecteur important de la toxicité médiee par A β .

Ainsi, cdk5 constitue une cible thérapeutique prometteuse et l'inhibition de cdk5 pourrait être réalisée par des inhibiteurs interférant avec le complexe p25/cdk5, comme par exemple des inhibiteurs de la calpaïne (Camins et coll., 2006 ; Cruz et coll., 2003).

- La GSK 3 β

La Glycogen Synthase Kinase3 β est une enzyme impliquée dans de nombreux systèmes de régulation intracellulaires. Dans la MA, elle est notamment impliquée dans l'hyperphosphorylation de la protéine tau, la neurotoxicité induite par A β , et dans la mutation des présénilines (Grimes et Jope, 2001 ; Lucas et coll., 2001). Les inhibiteurs de GSK 3 β constituent ainsi une cible thérapeutique intéressante. C'est le cas d'AR-A014418, un inhibiteur de cette enzyme qui est capable de réduire considérablement l'agrégation de tau et le neurodégénérescence causée par A β (Bhat et coll., 2003). D'avantages d'études permettront peut-être de déterminer le rôle qu'AR-A01441 pourrait jouer dans le traitement de la MA.

Enfin le lithium, déjà utilisé comme stabilisateur d'humeur, semble lui aussi inhiber la GSK 3 β , diminuant la phosphorylation de tau et en rétablissant le transport axonal. Son rôle dans le traitement de la MA reste à préciser (Noble et coll., 2005).

- Les phosphatases

Si les kinases induisent la phosphorylation de tau, les phosphatases (dont PP-1A et surtout PP-2A) provoquent à l'inverse sa déphosphorylation (Sontag et coll., 1996). Des activateurs de

phosphatases pourraient se révéler intéressants pour contrer la pathogenèse de la MA. Pour l'heure aucun n'a encore été testé.

Grâce aux connaissances actuelles, les thérapeutiques innovantes se tournent aujourd'hui vers les inhibiteurs de kinases, les activateurs de phosphatases ou autres régulateurs de la phosphorylation. Comme la phosphorylation anormale des protéines est responsable de l'agrégation en filaments, l'utilisation de kinases représente une voie prometteuse : l'utilisation d'inhibiteurs de GSK3B, des inhibiteurs de MARK permettent de ralentir la progression des DNF. De même, les mécanismes de déphosphorylation peuvent être influencés par l'implication des phosphatases ou encore de certaines isomérasées.

2-2- Un « stabilisateur » des microtubules

Les protéines tau qui sont hyperphosphorylées ne peuvent pas se lier aux microtubules. La perturbation de leur stabilité et la perte du transport axonal sont des conséquences de l'hyperphosphorylation des protéines tau. Le taxol, un agent néoplasique inhibant le processus de mitose, et ses dérivés comme le taxane, permettent de stabiliser les microtubules en favorisant la polymérisation de la tubuline. Ces molécules permettraient ainsi de s'affranchir des conséquences délétères de l'hyperphosphorylation de tau. En effet, un traitement hebdomadaire par le taxol chez des souris transgéniques pour la MA a permis une restauration du transport axonal, une augmentation du nombre des microtubules ainsi qu'une diminution des déficits moteurs (Michaelis et coll., 2005 ; Michaelis et coll., 2006).

En raison des effets secondaires importants liés à cet agent antimitotique, largement utilisé dans les cures de chimiothérapie, l'utilisation du taxol ne peut pas être retenue dans le traitement de la MA. En revanche, le développement d'agents intercalants demeure une piste intéressante vers de nouvelles approches thérapeutiques de la MA (et autres taupathies). Ainsi, le développement d'un agent neuronal spécifique ciblant la tubuline a été proposé puisqu'il comporte moins d'effet secondaire que le taxol qui inhibe la mitose en général, et qu'il traverse bien la BHE. Il s'agit du NAP, un agent spécifique de la tubuline, capable de moduler les fonctions des microtubules ; il peut inhiber le processus pathogénique et prévenir le déclin cognitif (Matsuoka et coll., 2008). Testé pour l'heure chez les souris transgéniques, il pourrait constituer une thérapeutique utile pour le traitement et la prévention de la MA.

2-3- Une stratégie anti agrégation

Tau est une protéine très soluble qui ne s'agrège pas spontanément en filaments. *In vitro*, certains agents sont capables de favoriser l'agrégation de tau en DNF : c'est le cas des ARN, de certains acides gras, des GAG, ... (Goedert et coll., 1996 ; Kampers et coll., 1996 ; Wilson et Binder, 1997). Prévenir l'agrégation de tau pourrait constituer une bonne stratégie thérapeutique de la MA. Certaines classes médicamenteuses comme les anthraquinones, les

N-phénylaminés, les rhodanines ou encore les phénylthiazolylhydrazides (PTH) semblent ainsi pouvoir inhiber l'agrégation et même parfois désassembler les filaments déjà formés.

Le lien entre les PTH et les protéines tau est encore mal connu mais il semblerait que les PTH interfèrent dans les étapes de nucléation ou d'élongation lors de l'assemblage des protéines tau, et qu'elles inhibent l'agrégation des protéines tau *in vitro* (Pickhardt et coll., 2007).

Les dérivés des rhodanines favorisent l'inhibition de l'agrégation et désassemblent les filaments déjà formés, ne présentent pas d'effets cytotoxiques et n'interfèrent pas sur la stabilité des microtubules à long terme. Les anthraquinones quant à elles ont des propriétés identiques mais sont fortement toxiques et mutagènes ; dans le cadre d'une utilisation potentielle de ces molécules pour traiter la MA, il serait préférable de s'orienter vers les rhodanines. Les N-phénylaminés ont-elles aussi le même rôle (Pickhardt et coll., 2007).

Les thiocarbocyanines se comportent comme de petits ligands qui se lient aux oligomères de protéine tau, inhibant ainsi leur agrégation. Les thiocarbocyanines peuvent d'une part empêcher l'incorporation des protéines tau à des filaments (PHF) et d'autre part, elles permettent la diminution des concentrations de protéine tau en les séquestrant sous forme d'un complexe prêt à être éliminé (Chirita et coll., 2004 ; Necula et coll., 2005).

Il n'existe pas à ce jour d'essai clinique sur les « molécules anti-agrégation », mais la cible de l'agrégation de la protéine tau demeure une perspective à ne pas négliger.

2-4- L'élimination de tau

Un autre moyen de prévenir la toxicité de tau est d'induire sa dégradation cellulaire ou encore de favoriser la dégradation des agrégats de tau. Les deux principaux mécanismes impliqués sont l'autophagie, et la dégradation *via* les protéasomes.

Le processus d'autophagie joue un rôle important dans les maladies neurodégénératives comme la MA. Il contribue notamment à favoriser l'élimination des protéines pro-agrégées comme la protéine tau (Rubinsztein et coll., 2005a ; Rubinsztein et coll., 2005b). Ainsi, la rapamycine, un agent inducteur d'autophagie, favorise l'élimination autophagique de tau *in vitro* et en diminue la toxicité (Berger et coll., 2006). Elle pourrait constituer une thérapeutique potentielle dans la MA où la protéine tau s'agrège anormalement.

Enfin une protéase, la PSA (puromycin-sensitive aminopeptidase), est capable d'induire la dégradation de la protéine tau agrégée *in vitro* (Sengupta et coll., 2006). Son rôle dans le cerveau humain reste à définir, mais elle pourrait également être impliquée dans la dégradation de tau avec pour conséquence un impact potentiel sur les thérapeutiques de la MA.

2-5- La vaccination

A l'instar de ce qui a été proposé pour le peptide amyloïde, une immunothérapie active basée sur la protéine tau pourrait être envisagée. Un épitope de protéine tau a été inoculé à des souris transgéniques. Les agrégats de protéine tau ont considérablement diminué, et la progression du phénotype comportemental lié aux DNF a été ralentie (Asuni et coll., 2007). Cependant, ces résultats sont à tempérer car ce type de « traitement » chez les souris a également provoqué une réponse immune pathogénique contre un antigène intra neuronal (Rosenmann et coll., 2006).

En conclusion, la majorité des approches thérapeutiques a été jusqu'à ce jour focalisée sur le dysfonctionnement de l'APP et la cascade amyloïde. Elles ne sont pas toutes concluantes. D'autres stratégies thérapeutiques innovantes consistent à viser la phosphorylation excessive et l'agrégation des protéines tau. Les résultats d'études récentes concourent à penser que la protéine tau constitue une cible majeure des thérapeutiques futures de la MA. Cependant, peu d'essais cliniques ont été menés au sujet de la « cible tau » et de nombreux progrès sont encore à faire. Elle constitue une cible intéressante et novatrice, et ce également en raison des médiocres résultats obtenus sur les études de la cascade amyloïde.

3- Les voies endocriniennes et vasculaires

3-1- Facteurs de risque cardiovasculaires et maladie d'Alzheimer

Aujourd'hui, s'il n'existe que des traitements symptomatiques et non curatifs de la maladie, on sait d'ores et déjà que les facteurs de risque cardiovasculaires jouent un rôle important dans le développement des démences. L'évaluation plus approfondie de la relation entre ces facteurs de risque et les démences, ainsi que le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques devraient dans le futur diminuer l'influence de ces facteurs et ainsi proposer d'autres alternatives pour le traitement de la maladie.

Les facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires liés aux habitudes, au quotidien, comme le tabagisme, l'obésité, le manque d'exercice physique, ou encore certains facteurs psychosociaux sont associés à une augmentation du déclin cognitif. Gérer ces facteurs de risque pourrait permettre de prévenir les démences et le déclin cognitif. Ainsi, des essais cliniques contrôlés *versus* placebo ont montré que les traitements antihypertenseurs et les statines avaient des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives.

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires, on peut citer l'hypertension artérielle, le diabète non insulinodépendant (ou diabète de type 2, DT2), ou encore les dyslipidémies. Ils sont responsables entre autres de maladies athéromateuses et peuvent conduire à des pathologies cérébrovasculaires, à des accès aigus et répétés d'hypoperfusion cérébrale, pouvant aller jusqu'à l'ischémie (Gorelick, 2004). Si de tels évènements se produisent dans des zones du cerveau qui contrôlent les fonctions cognitives, une démence risque alors de s'installer. Des études ont d'ailleurs montré que le DT2, l'athérosclérose, l'hypertension, le

tabac et les dyslipidémies sont des facteurs de risque aussi bien pour la MA que pour les démences vasculaires (Gorelick, 2004).

La prévention des facteurs de risque et le traitement des pathologies cardiovasculaires pourraient ainsi prévenir ou ralentir la MA. Une étude a d'ailleurs montré que le risque relatif de démence était 4 fois supérieur chez des patients ayant une pression artérielle systolique supérieure à 160 mm Hg par rapport à ceux ayant une pression comprise entre 110 et 139 mm Hg. De même, chez des personnes âgées ayant un diabète non insulinodépendant, ce risque relatif est doublé par rapport à des non diabétiques.

La MA est une pathologie neurodégénérative dont la cause demeure encore mal connue. Des études de corrélation anatomoclinique soulignent la fréquence des patients atteints de MA et présentant des lésions vasculaires cérébrales qui participent au déclin cognitif. Aussi, afin d'optimiser la prévention de l'apparition du déclin cognitif et/ou son aggravation une fois la maladie déclarée et de diminuer la morbidité, la prise en compte des facteurs de risques et pathologies vasculaires présente un axe de perspective thérapeutique intéressant voire essentiel.

Chez les patients atteints de MA, les lésions vasculaires et neurodégénératives coexistent fréquemment. C'est pourquoi la « théorie vasculaire » (conjonction de l'exposition au cours de la vie à des facteurs de risque et pathologies cardiovasculaires, et conséquences du vieillissement cardiaque et des parois artérielles, le tout aboutissant ainsi à des épisodes aigus et répétés d'hypoperfusion au niveau du cerveau) et la « théorie amyloïde » s'opposent aujourd'hui pour expliquer la physiopathologie de la maladie et les orientations thérapeutiques sont également en ce sens.

Les perspectives thérapeutiques peuvent donc aussi se baser sur la théorie vasculaire et nous allons voir quels en sont les arguments. En effet, on sait désormais que l'exposition aux facteurs de risques et pathologies cardiovasculaires intervient dans l'apparition et le développement du déclin cognitif de la MA. Parmi ces facteurs de risque, l'un est d'origine génétique et concerne l'allèle e4 de l'ApoE : il augmente non seulement le risque de maladie athéromateuse, d'AVC et de maladie coronarienne, mais il est aussi impliqué dans la pathogenèse des formes de MA associées à l'allèle ε4 de l'ApoE (Chalmers et coll., 2003 ; Florent-Béchard et coll., 2009 ; Hofman et coll., 1997 ; Kosunen et coll., 1995).

Intéressons nous à présent aux cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement ou la prévention de la MA et qui concernent la voie vasculaire.

3-1-1- Inhibition du système rénine-angiotensine

Les patients qui présentent une hypertension artérielle (HTA) sont plus exposés au déclin cognitif que les sujets normotendus. En fait, il semble que l'hypertension augmente le risque d'AVC (accident vasculaire cérébral) et donc le risque de démences vasculaires, ceci exposant alors à un risque accru de MA (Skoog et coll., 1996 ; Glynn et coll., 1999 ; Honig et coll., 2003 ; Vicario et coll., 2005 ; Waldstein et coll., 2005 ; Waldstein et coll. 2005)

L'implication des facteurs de risques et pathologies cérébrovasculaires dans le déclin cognitif a justifié la réalisation de plusieurs études visant à explorer des voies d'intervention thérapeutiques potentielles. La plupart des études, et notamment les études SYST-Eur et PROGRESS ont déjà permis de montrer que le contrôle de la pression artérielle en cas d'HTA était bénéfique sur la prévention du déclin cognitif et pouvait diminuer le risque de MA (HOPE, 2002). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs de flux calcique, associés ou non à des diurétiques, permettent de ralentir le déclin cognitif et surtout de diminuer les démences (Forette et coll., 1998 ; Tzourio et coll., 2003 ; Hanon et coll., 2004 ; Khachaturian et coll., 2006 ; Papademetriou, 2005).

De plus, le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 est associé à la présence de lésions dans la substance blanche au cours de la MA (Tian et coll., 2004). L'inhibition du système rénine-angiotensine en tant que nouvelle option de traitement de la maladie d'Alzheimer a ainsi fait l'objet d'études récentes orientées vers les traitements antihypertenseurs (type IEC et molécules apparentées) et leur impact sur la diminution des démences telle que la MA. On rappelle qu'il existe un lien entre MA et HTA, que cette dernière se définit par une PAS>ou égale à 140 mm Hg et une PAD>ou égale à 90 mm Hg. De plus, si les plaques séniles sont localisées au niveau extracellulaire, on sait aussi qu'il existe des dépôts intravasculaires d'amyloïde qui constituent des microangiopathies amyloïdes cérébrales. C'est ainsi qu'a été fait un lien entre MA et pathologie vasculaire (athérosclérose, artériosclérose, dyslipidémie, ...) et que les orientations thérapeutiques se sont dessinées. Parmi les différents antihypertenseurs (IEC, diurétiques, β -bloquants, inhibiteurs calciques), il semble ainsi que les IEC qui traversent la barrière hémato encéphalique comme le périndopril ou encore le captorpril permettent une « meilleure » diminution du déclin cognitif.

En fait, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) permettrait d'inhiber l'agrégation et la déposition d'A β et empêcherait la formation de fibrilles amyloïdes *in vitro* (figure 18). Cet effet est annulé en présence d'IEC, ce qui est contradictoire avec les observations citées ultérieurement (SYST-Eur, PROGRESS) (Hu et coll., 2001). Au vu des ces données, une diminution de la concentration en ECA (à l'aide d'IEC par exemple) serait ainsi associée à un risque accru de développer une MA.

Cependant, les IEC :

- permettent également de ralentir l'inhibition de la libération d'acétylcholine, d'où une conservation de la quantité d'acétylcholine, neurotransmetteur qui fait défaut dans la MA (Barnes et coll., 1992)
- augmentent la concentration de substance P au niveau cérébral. Cette substance P favorise l'activité de la néprilysine, enzyme de dégradation d'A β (Miners et coll., 2006).

En fait, la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et le métabolisme de l'APP n'est pas aisée. En effet, les données dont nous bénéficiions sont issues de modèles animaux ; elles ne sont pas complètement superposables au modèle humain. De plus, il existe non seulement des différences inhérentes aux deux espèces, mais les animaux utilisés étaient également jeunes ; les altérations

métaboliques liées à l'âge sont donc légitimement plus difficiles à reproduire. Enfin, les études réalisées *in vitro* reflètent mal le lien entre l'ECA murine et l'A β humain.

Une dualité demeure toujours entre les preuves des effets bénéfiques, et celles d'effets négatifs des IEC dans le traitement de la MA. Afin de progresser dans ce domaine, d'avantages d'études sont nécessaires afin d'essayer de répondre à des questions qui restent aujourd'hui encore sans réponse. Ces questions font référence notamment à la fiabilité du modèle murin. L'arrêt de l'inhibition de la libération de l'Ach via l'AT2 est-il le mécanisme par lequel les IEC exercent leurs effets bénéfiques sur la cognition ? En attendant plus de données disponibles, il semble que les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine 2 (AT2) (ou ARB) constituent une alternative intéressante à l'utilisation des IEC, notamment chez des patients atteints de la MA (Takeda et coll., 2009). Ils permettraient en effet de maintenir la dégradation d'A β et le taux d'Ach, tout en réduisant la pression artérielle.

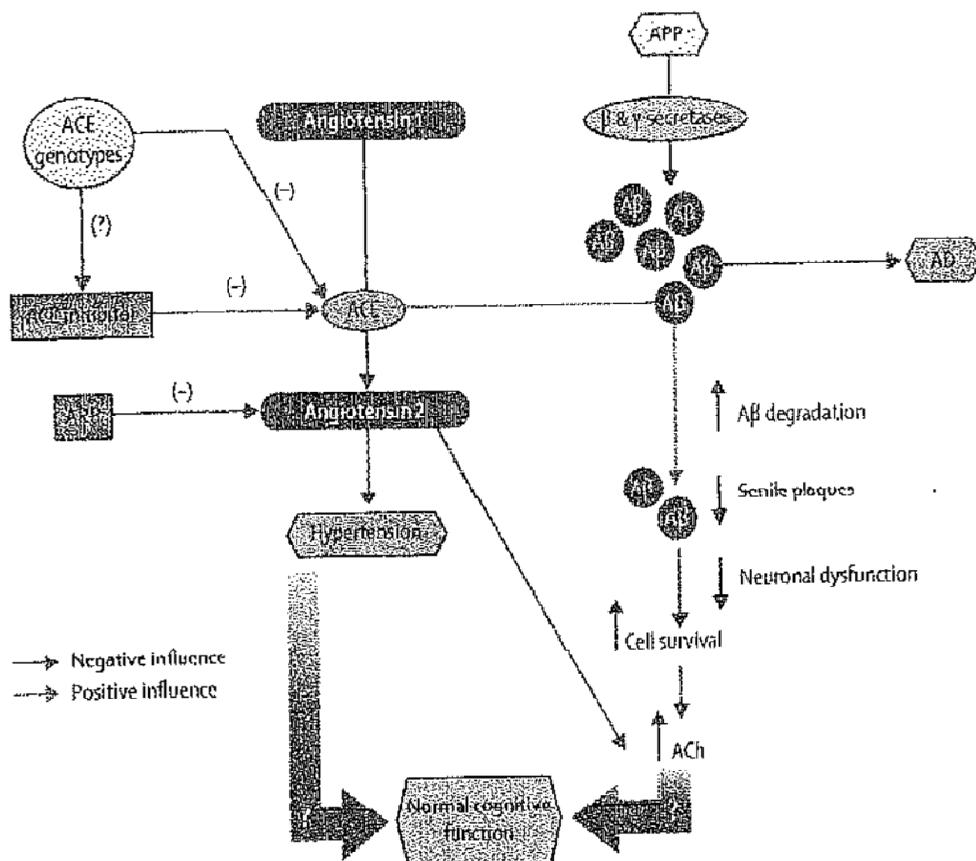


Figure 18 : interactions entre le système rénine-angiotensine (SRA) et le métabolisme de l'APP. Dans des conditions normales (c'est-à-dire sans médicament), l'enzyme de conversion de l'angiotensine (EnCE) a la capacité de dégrader l'A β formé au cours du métabolisme de l'APP. La quantité d'EnCE disponible est en partie déterminée génétiquement et on retrouve des quantités moindres d'EnCE chez des patients atteints de MA. S'ils permettent de réduire voire abolir les effets secondaires (HTA) liés à l'action de l'angiotensine 2, les IEC, en affectant l'EnCE, ont aussi l'inconvénient de réduire les taux d'EnCE disponible pour dégrader A β .

L'introduction de bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine (ARB) permet de contrôler l'hypertension et de maintenir l'activité d'EnCE en vue de la dégradation d'A β . D'après Kehoe et Wilcock., 2007.

Globalement, il apparaît qu'une thérapie anti hypertensive exerce des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives, et notamment chez des patients atteints de MA (Nanon et coll., 2006 ; Hestad et coll., 2006). Cependant, de nombreuses variables interindividuelles comme l'obésité, l'éducation, le sexe ou l'âge peuvent également influencer les rapports déjà très complexes qui relient les notions d'HTA et de MA.

3-1-2- Les anti-inflammatoires

La neuroinflammation est une des caractéristiques des tissus malades dans les pathologies neurodégénératives. L'inflammation a lieu dans des régions vulnérables du cerveau malade (patients MA) et se traduit par des réponses inflammatoires complexes. Les tissus en dégénérescence et les dépôts de protéines anormales et insolubles sont des stimulants classiques de l'inflammation : ainsi, dans les cerveaux de patients atteints de MA, les neurones abîmés, les neurites, les dépôts amyloïdes hautement insolubles et les DNF constituent des stimuli importants de l'inflammation. Ces stimuli étant discrets, micro localisés, et présents des stades précliniques à terminaux de la MA, les dérégulations des voies de l'inflammation et ses marqueurs (voie du complément, cytokines, ...) sont également discrètes, micro localisées et chroniques.

Cumulés sur de nombreuses années, ces dommages directs des mécanismes inflammatoires liés à la MA contribuent à en exacerber le processus pathogénique. Les scientifiques se sont longtemps interrogés pour savoir si la neuroinflammation était une conséquence du processus pathogénique de la MA, ou si elle y contribuait directement. Les modèles animaux et des études cliniques ont finalement montré que la neuroinflammation contribuait significativement à la pathogenèse de la MA (Akima et coll., 2000 ; Tuppo et Arias, 2005).

Dans les prochains paragraphes, nous allons discuter de l'intérêt que les anti inflammatoires (AI) peuvent avoir dans le traitement de la MA, et du rôle qu'ils peuvent jouer dans le ralentissement de la progression de la MA.

a- Aspirine et maladie d'Alzheimer

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est un AINS qui inhibe irréversiblement la cyclooxygénase plaquettaire, ce qui lui confère des propriétés antiagrégantes plaquettaires qui sont utilisées en thérapeutique dans la prévention primaire et secondaire des accidents cardiovasculaires.

Au cours de la MA, on peut observer des zones inflammatoires qui environnent les plaques séniles et qui constituent en partie la neuropathologie de la maladie. De plus, on sait que les pathologies cardiovasculaires sont des facteurs de risque de la MA et contribuent à la progression du déclin cognitif. L'aspirine donc, par ses propriétés anti inflammatoires à fortes

doses et antiagrégantes plaquettaires à très faibles doses, a été pressentie comme une approche thérapeutique potentielle intéressante dans le traitement de la MA. Voici quelques éléments de réflexion à ce sujet.

Divers mécanismes biologiques suggèrent que l'aspirine pourrait ralentir la progression de la MA. L'action neurotoxique et pro inflammatoire du peptide A β dépend de son agrégation et de la conformation des feuillets β plissées, et l'aspirine et les AINS permettent d'inhiber cette agrégation et sont capables de modifier la conformation des feuillets B plissés (*in vitro* et *in vivo*); ils exerceraient ainsi un effet potentiellement intéressant dans le traitement ou la prévention de la MA (Thomas et coll., 2001 ; Harris, 2002). L'aspirine diminuerait aussi la phosphorylation des protéines tau, évènement important dans le mécanisme d'agrégation d'A β (Tortosa et coll., 2006). Enfin à hautes doses (1 à 3 grammes par jour), l'aspirine diminue les processus inflammatoires en inhibant les cyclooxygénases.

Les résultats d'essais cliniques réalisés sur l'aspirine sont encore discutés (AD2000 Collaborative Group, 2008). En effet, il existe des preuves que l'aspirine permet de ralentir la progression de la MA : plus exactement, l'aspirine permettrait de réduire les évènements vasculaires qui contribuent à la progression du déclin cognitif dans la MA (AD2000 Collaborative Group, 2008). Cependant, les résultats ne sont pas ceux qui étaient escomptés car l'utilisation à long terme de cet AINS génère des effets secondaires importants à type de saignements (parfois létaux) gastro-intestinaux, cérébraux, rectaux, ...

En conclusion, l'utilisation à long terme d'aspirine à faible dose (effet antiagrégant avec une toxicité moindre) n'apporte pas de bénéfices considérables sur la cognition, même si certains mécanismes biologiques semblaient le suggérer. L'aspirine ne constitue pas pour l'heure une cible thérapeutique intéressante dans le traitement ou la prévention de la MA. La balance bénéfice/risque n'est pas en sa faveur.

b- Autres anti inflammatoires

L'inflammation, qui est apparue en premier lieu comme un épiphénomène, s'est avérée être dans le cas de la MA un processus plus agressif et dans ce cas, l'utilisation des anti inflammatoires pourrait ralentir la progression de la maladie. L'inflammation participe largement à la pathogenèse de la maladie. L'élément clé signalant la présence de neuroinflammation dans le cas de la MA est une accumulation de microglie activée (qui est source d'éléments neurotoxiques) dans les régions en dégénérescence. C'est un phénomène qui est présent bien avant l'apparition du déclin cognitif, et qui est localisé au niveau des plaques séniles et du milieu environnant.

Il existe de nombreuses études épidémiologiques qui montrent que des sujets qui prennent régulièrement des anti inflammatoires (pour traiter des pathologies chroniques telles une polyarthrite rhumatoïde par exemple) sont moins à même de développer une MA, par rapport à des sujets ne prenant pas de tels médicaments. Si la prise est d'une durée inférieure ou égale à 2 ans, le risque de développer la maladie est réduit d'un tiers, il est de plus de 60% si la prise

excède 2 ans (Breitner, 1996 ; Mackenzie et Munoz, 1998 ; in't Veld et coll., 2002 ; Pasinetti, 2002 ; Etminan et coll., 2003 ; Hoozemans et coll., 2003).

Aujourd'hui, la question légitime est de savoir si les anti inflammatoires peuvent être utilisés pour traiter la MA. Une des cibles classiques des AINS est la COX : il s'agit d'une enzyme qui permet la transformation de l'acide arachidonique en eicosanoïdes et les eicosanoïdes ont un rôle important dans les fonctions inflammatoires et immunitaires. L'intérêt des AINS dans la MA tient au fait que l'inhibition des COX a également pour conséquence de moduler l'activité des γ -sécrétases, et ainsi de diminuer la production d' $\text{A}\beta$ (Eriksen et coll., 2003 ; Weggen et coll., 2001 ; Weggen et coll., 2003).

De plus, certains AINS sont capables d'activer les PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor gamma). L'activation de ces PPAR γ conduit à l'inhibition de l'activation microgliale, élément important du processus inflammatoire lié à la MA, et empêche la libération d'autres molécules pro inflammatoires. Des AINS agonistes des PPAR γ ont ainsi été proposés à l'étude pour le traitement de la MA (Landreth et Haneka, 2001).

Enfin, quelques études ont été réalisées sur les anti inflammatoires stéroïdiens (ou glucocorticoïdes stéroïdiens). Ils exercent en effet une régulation de la transcription des molécules inflammatoires. Les résultats des études ont révélé que l'utilisation des AIS dans la MA était très peu bénéfique, voire délétère (Harris-White et coll., 2001 ; Mackenzie, 2001).

Pour résumer, l'utilisation des AINS chez des patients atteints de MA n'est pas conseillée puisqu'elle n'apporte pas de bénéfices considérables et qu'elle est surtout responsable d'effets secondaires notables parfois graves (micro saignements, ulcération gastro-intestinale, ..) surtout lorsqu'ils sont utilisés au long cours. Aucune étude n'a rapporté d'effets suffisamment bénéfiques qui justifierait l'utilisation des AINS dans le traitement ou même la prévention de la MA (Van Gool et coll., 2001 ; Aisen, 2002 ; Aisen et coll., 2003 ; Reines et coll., 2004). Les résultats des études sont malheureusement décevants à ce jour.

Des études plus récentes se tournent désormais vers les NO-AINS ; il s'agit d'AINS auxquels un radical libérateur d'oxyde nitrique (NO) est lié. Ces AINS conservent des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti inflammatoires, mais ont l'avantage d'induire une toxicité gastro-intestinale et rénale bien moindre (Fiorucci et coll., 2001 ; Fiorucci et Antonelli, 2006). Il est encore trop tôt pour se prononcer sur l'utilité et l'efficacité des NO-AINS dans les thérapeutiques de la MA, mais ils pourraient constituer une alternative intéressante aux AINS avec des propriétés similaires. Les NO-AINS sont actuellement en cours d'études précliniques.

3-1-3- Prise en charge du cholestérol : quelle place pour les statines dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ?

Le cholestérol est un sérieux facteur de risque de survenue de pathologies cérébrovasculaires ; il joue également un rôle important dans la MA et autre démence vasculaire. De nombreuses études épidémiologiques ont d'ailleurs déjà prouvé qu'il existe un lien entre ces pathologies. De fait au cours de ces 15 dernières années, on a pu établir une association entre une concentration élevée de cholestérol dans le sérum, et une augmentation

de la susceptibilité pour la MA. Il semble même qu'une hypercholestérolémie établie à des âges moyens de vie influence la survenue de la maladie. En revanche, un régime riche en acides gras oméga 3 (acides gras polyinsaturés) d'origine végétale ou issus de poissons et/ou une faible consommation d'acides gras hydrogénés diminuent le risque de développement de MA ou d'autres démences (Refolo et coll., 2000 ; Sparks et coll., 2000 ; Refolo et coll., 2001 ; Papassotiropoulos et coll., 2002 ; Shie et coll., 2002 ; Sambamurti et coll., 2004 ; Ghribi, 2008). Pour l'heure, on ne sait pas bien si les bénéfices de ces régimes alimentaires sont imputés directement à la diminution du LDL plasmatique, ou indirectement aux propriétés anti-inflammatoires de ces lipides (Florent-Béchard et coll., 2009). L'utilisation des statines, agents hypocholestérolémiant, sera discutée plus loin dans ce chapitre.

a- Rôle du cholestérol dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer

Le lien entre MA et cholestérol est désormais établi, mais la relation causale n'est pas encore claire.

Le cholestérol influence l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'APP et dans la production d'A β (figure 19). Le mécanisme est encore mal connu, mais on sait déjà que le cholestérol est un composant majeur de l'environnement neuronal. Or, il s'avère que les β -et γ -sécrétases fonctionnent mieux dans un milieu riche en cholestérol. Des études ont été réalisées sur les statines : en diminuant le LDL-cholestérol, on pensait pouvoir obtenir un effet protecteur sur le plan cognitif, mais aucune de ces études n'a montré d'effets significatifs.

Chez l'animal, un régime riche en cholestérol accélère les dépôts amyloïdes dans le cerveau, tandis que des médicaments hypocholestérolémiant les ralentissent. Si le mécanisme par lequel le cholestérol affecte la production d'A β est encore mal connu, on pense qu'il serait lié à des changements de propriétés des membranes cellulaires. La distribution du cholestérol dans les membranes gliales et neuronales est en effet asymétrique. Ainsi par exemple, il semble que le génotype ApoE4 soit en faveur d'un ratio cholestérol intracellulaire/cholestérol extracellulaire faible. Ce qui laisse à penser que les statines, en diminuant le cholestérol extracellulaire, auraient des effets sur la production d'A β (Hayashi et coll., 2002 ; Gibson et coll., 2003; Kirsch et coll., 2003). Enfin, on sait que le cholestérol membranaire module la fibrillogénèse d'A β et régule la production d'A β 42. Un excès de ce cholestérol membranaire pourrait ainsi favoriser la production d'isoformes toxiques du peptide amyloïde (A β 42), induisant ainsi une hyperphosphorylation des protéines tau et en conséquence, la formation de DNF (Launer et coll., 2001 ; McLaurin et coll., 2003 ; Pappolla et coll., 2003 ; Kivipelto et Solomon, 2006).

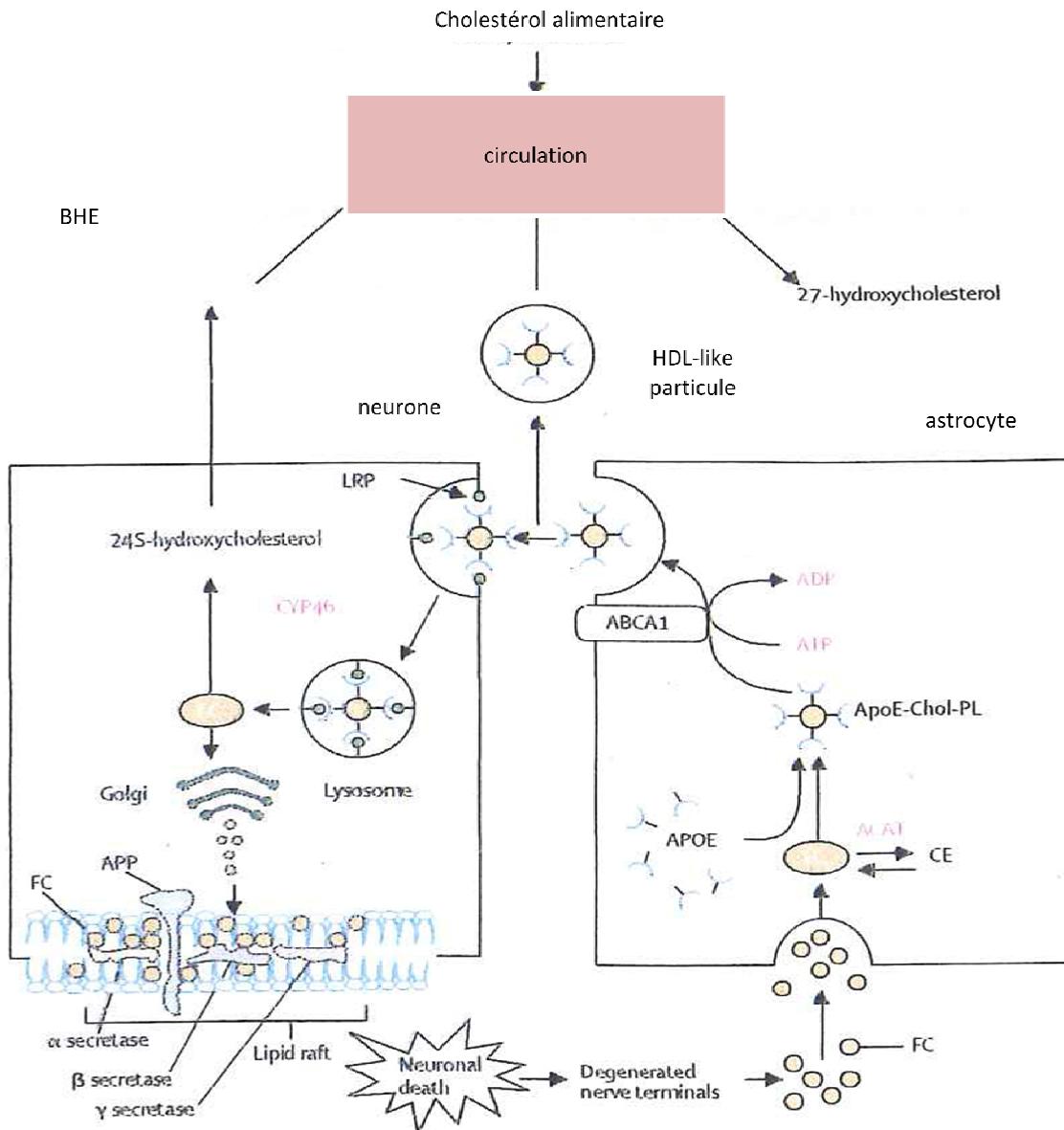


Figure 19 : système nerveux central et transport du cholestérol. Un régime riche en cholestérol est en faveur d'un taux [cholestérol intracellulaire]/ [cholestérol extracellulaire] diminué, ce qui favorise l'activité des β - et γ -sécrétases, provoquant ainsi la formation d'A β . Une importante perte neuronale et la dégénérescence synaptique conduisent à l'accumulation extracellulaire et intracellulaire de cholestérol libre. D'après Shobab et coll., 2005.

b- Gènes du métabolisme du cholestérol

Plus de 50 gènes influencent le risque de développement de la MA et parmi ceux-ci, certains sont impliqués dans le transport et le métabolisme du cholestérol. Plusieurs allèles existent pour le gène qui code l'ApoE : l'allèle E4 de l'ApoE diffère des allèles E2 et E3 par la présence d'un acide aminé de type arginine au lieu de la cystine. Cette différence détermine un changement de la conformation tridimensionnelle de la protéine, ce qui a pour conséquence de provoquer une modification de ses propriétés et de ses associations aux autres protéines.

En fait, le génotype ApoE4 est associé à un taux plus élevé de cholestérol total et de LDL plasmatique, et à un risque d'athérosclérose accru. La présence de l'allèle E4 constitue un facteur de risque majeur de développer une forme sporadique de la MA. On peut dire que ce génotype ApoE4 est le seul marqueur génétique reconnu universellement comme associé à un risque accru de développer une MA (Corder et coll., 1993 ; Mayeux et coll., 1993 ; Jarvik et coll., 1995 ; Ribinsztein et Easton, 1999 ; Hsiung et coll., 2004 ; Luthra et coll., 2004 ; Irie et coll., 2008).

c- Utilisation des statines dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMGCo-A réductase, enzyme qui régule la synthèse de cholestérol. Certaines sont lipophiles et traversent la BHE (c'est le cas de l'atorvastatine, la simvastatine), d'autres sont hydrophiles et donc ne traversent pas la BHE (fluvastatine, pravastatine). A l'heure actuelle, on ne sait pas si les hypocholestérolémiantes doivent traverser la BHE pour exercer leurs effets bénéfiques au niveau du SNC.

Des études évaluant les effets des statines sur le métabolisme du cholestérol et sur la production d'A_β ont été réalisées *in vitro* et sur des modèles animaux. Ainsi, le traitement par des statines de neurones humains transfectés avec l'APP a montré :

- une activité α-sécrétase augmentée (Parvathy et coll., 2004).
- une réponse inflammatoire médiaée par le peptide amyloïde moindre (Paris et coll. 2002).
- des modifications de la distribution du cholestérol plasmatique avec une diminution de la production d'A_β (Buxbaum et coll., 2001 ; Fassbender et coll., 2001 ; Lutjohann et coll., 2004).

Dès lors, en stabilisant la distribution du cholestérol intra et extracellulaire, les statines maintiendraient les fonctions normales des protéines membranaires et des enzymes et préviendraient ainsi le clivage de l'APP en isoformes toxiques A_β40 et A_β 42. Les résultats d'études épidémiologiques ont déjà montré que l'utilisation des statines était associée à une diminution significative de la prévalence de la MA (Jick et coll., 2000 ; Rockwood et coll., 2002 ; Yaffe et coll., 2002 ; Zandi et coll., 2005). Cependant, certains études ne relataient pas de tels bénéfices (Hajjar et coll., 2002 ; Li et coll., 2004).

La question soulevée à ce jour est la suivante : l'utilisation des statines peut-elle être recommandée dans la prévention de la démence chez des patients « mentalement sains », chez des sujets à risque avéré de MA, et chez des sujets atteints de MA déclarée ?

Cette question fait encore débat. Chez un patient en hypercholestérolémie, il est admis que l'utilisation des statines constitue une thérapeutique efficace et intéressante dans le cadre de l'optimisation thérapeutique (en particulier dans la prévention des pathologies vasculaires). En ce qui concerne la MA, d'avantage d'études seront nécessaires afin de déterminer le rôle exact des « régimes » et des marqueurs de cholestérol plasmatique (dont la mesure des HDL- et LDL-cholestérol). Il est déjà admis que l'utilisation des statines à un âge avancé dans le but de prévenir la MA n'est daucun intérêt (McGuiness et coll., 2009).

De plus amples études devront permettre d'élucider les questions qui se posent toujours au sujet du métabolisme du cholestérol, et apporter des informations sur l'âge « optimal » pour initialiser une thérapeutique de modulation du cholestérol.

L'utilisation des statines dans le domaine de la prévention et du traitement de la MA demeure une piste prometteuse mais qui nécessite une meilleure compréhension des intrications du cholestérol dans le SNC et la maladie. L'étude des effets protecteurs de l'atorvastatine dans la MA a atteint la phase III des essais cliniques, et celle de la simvastatine la phase II (Jones et coll., 2008 ; Sparks et coll., 2005 ; www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486044, consulté en décembre 2009).

3-1-4- Les traitements anti diabétiques sont-ils d'utilité thérapeutique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer?

Le glucose participe à la réaction de Maillard, encore appelée glycation : il est capable de se fixer à des protéines et ainsi de les inactiver. Les produits finaux issus de la glycation sont les AGEs qui, après fixation à des récepteurs spécifiques (les RAGEs), vont générer une réponse pro-inflammatoire. Ce phénomène s'observe au cours de la MA (mais aussi dans d'autres pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, etc...) ; le sucre contribue en quelque sorte au vieillissement de l'organisme. Les AGE sont d'ailleurs présents en nombre au sein des plaques séniiles et des DNF, et les RAGE sont quant à eux capables de fixer le peptide amyloïde (Schmidt et coll., 2001).

Ces constatations ont permis de s'orienter vers l'étude du métabolisme du glucose comme alternative thérapeutique à la MA. Des études ont démontré qu'une perturbation du métabolisme du glucose, ou plus précisément des épisodes répétés d'hyper ou d'hypo insulinémie, étaient associés à une augmentation du risque de développer une démence (dont la MA) (Luchsinger et coll., 2004 ; Peila et coll., 2004 ; Xu et coll., 2009). Ainsi, l'hypoglycémie serait responsable de neurotoxicité (car les cellules neuronales dépendent du métabolisme du glucose), et l'hyperglycémie serait à l'origine de dysfonctionnements neuronaux, avec production d'AGEs. L'activation des RAGEs conduirait quant à elle à une production excessive d'A_β (Sheetz et King, 2002 ; Auer, 2004).

Cela sous-entendrait que la MA serait une pathologie neuroendocrine du cerveau, associée à des perturbations cérébrales des mécanismes de signalisation de l'insuline ; elle peut ainsi être qualifiée de type « diabète de type3 » (Lester-Coll et coll., 2006). L'insuline est une hormone polypeptidique produite par les cellules β des îlots pancréatiques de Langerhans. Elle est également présente dans le cerveau, au niveau des régions médiales temporales, responsables de la formation de la mémoire. Des récepteurs à l'insuline sont aussi exprimés spécifiquement dans cette zone cérébrale, de même que certains transporteurs du glucose sensibles à l'insuline. L'insuline apparaît vitale pour la survie des neurones : elle jouerait un rôle important dans le fonctionnement cognitif et dans la régulation de l'APP (Watson et Craft, 2003). L'analyse *post-mortem* des cerveaux de patients atteints de MA a d'ailleurs montré une diminution de la concentration de l'expression génique de l'insuline, ce qui a permis de

suggérer un lien entre la maladie et les concentrations en insuline (Steen et coll., 2005 ; de la Monte et Wands, 2008).

Le terme « diabète de type 3 » ferait donc référence à une type de diabète qui concernerait uniquement le cerveau et avec des caractéristiques biochimiques et moléculaires semblables à celles des DT1 et DT2. Nous allons voir si ce « DT3 » peut être traité par les molécules traditionnellement utilisées dans le DT1 et le DT2, avec un impact clinique positif sur la MA.

Aussi, des études faites sur le long terme ont prouvé qu'un traitement antidiabétique était capable de prévenir les risques d'altération des fonctions cognitives, ce qui n'a pas été prouvé avec des études sur un court terme (Logroscino et coll., 2004 ; Mussell et coll., 2004). D'autres perspectives thérapeutiques concernent la rosiglitazone et l'insuline intra-nasale.

a- La rosiglitazone

La rosiglitazone est un agoniste des PPAR γ développée à l'origine pour le traitement du DT2 ; elle semblerait exercer un bénéfice thérapeutique chez les patients atteints de MA. C'est la molécule phare en étude dans les essais cliniques pour son rôle dans le traitement de la MA ; elle est actuellement en phase III.

b- L'insuline intra-nasale

Les anomalies liées à l'insuline sembleraient exacerber le déclin cognitif observé dans la MA en interférant avec la dégradation du peptide A β (Watson et Craft, 2003). Ainsi, les thérapeutiques qui favorisent la sécrétion d'insuline ou l'insuline elle-même constituent des perspectives thérapeutiques intéressantes, même si les résultats des études déjà menées demeurent encore controversés.

Basée sur la constatation que les patients atteints de MA présentaient des taux réduits d'insuline dans le fluide cébrospinal (CSF) par rapport aux taux plasmatiques (Craft et Watson, 2004), une administration d'insuline intra-nasale a été proposée. En 15 minutes, l'insuline atteint le cerveau et après plusieurs jours de traitement, des améliorations des fonctions cognitives et de l'attention ont été observées chez les patients traités (Reger et coll., 2008). Ces résultats prometteurs ont conduit l'insuline en administration intra-nasale aux phases II des essais cliniques.

En résumé, ces expérimentations ont permis de mettre en évidence la première anomalie métabolique de la MA et vont permettre à la recherche de s'orienter d'avantage vers cette piste.

3-2- La voie hormonale

Les études épidémiologiques concernant la MA montrent toutes une plus grande incidence et prévalence chez les femmes (Andersen et coll., 1999 ; Fratiglioni et coll., 2000 ; Ramarosan et coll., 2003). Les causes neurobiologiques de ce risque féminin sont encore mal connues. Il existe pourtant un lien entre la diminution des œstrogènes et le déclin cognitif. Des études randomisées sur des femmes de moins de 65 ans ont d'ailleurs montré un effet bénéfique des œstrogènes sur la cognition (Krug et coll., 2003). De plus, le déclin cognitif chez les femmes âgées serait moindre lorsque les taux d'œstradiol libres dans le sang sont élevés (Yaffe et coll., 2000). Chez les femmes ovariectomisées avant la ménopause, il y a un risque accru de démence et de déclin cognitif (Rocca et coll., 2000). A l'inverse, des études rapportent que le traitement hormonal substitutif (THS) chez les femmes âgées s'avère délétère et augmente le risque de démence (Rossouw et coll., 2002 ; Anderson et coll., 2004).

Afin de mieux comprendre ce paradoxe, nous allons faire le point sur les liens qui existent entre les œstrogènes, la mémoire et la MA.

3-2-1- Effets neurotrophiques et neuroprotecteurs des œstrogènes

La WHI (Women Health Initiative) et son pendant cognitif la WHIMS (Women Health Initiative Memory Study) sont « les chefs de file » des études concernant les œstrogènes et les démences (Anderson et coll., 2004 ; Shumaker et coll., 2004). Elles rapportent qu'un traitement chronique par les œstrogènes chez des femmes post-ménopausées de plus de 65 ans augmente le risque relatif de démences. Elles ont ainsi pu être arrêtées prématurément.

D'autres études ont été réalisées et les auteurs ont remarqué que :

- si les neurones sont sains au moment de l'exposition aux œstrogènes, alors la réponse à une hormonothérapie est bénéfique pour leur survie et pour les fonctions cognitives.
- au contraire, si « la santé neurologique » est compromise, une exposition aux œstrogènes exacerbe les dommages neurologiques.

Forts de ces observations, ces auteurs ont créé *in vitro* une situation « prévention contre traitement ». Ils ont constaté que les œstrogènes :

- protègent des lésions dues à A_β42
- induisent une neurodégénérescence lorsqu'ils sont administrés lors des « attaques » par A_β42
- s'ils sont administrés après que les lésions dues à A_β42 sont apparues, n'apportent aucun bénéfice et provoquent la mort cellulaire (Harman et coll., 2004 ; Brinton, 2005 ; Klaiber et coll., 2005).

Enfin, l'étude MIRAGE a eu pour but d'examiner les effets d'une hormonothérapie (utilisée pendant plus de 6 mois) par les œstrogènes chez des femmes d'âges différents (Henderson et coll., 2005). Le but de cette étude était de déterminer si une hormonothérapie à la ménopause

pouvait diminuer le risque de MA. Les résultats ont montré des effets protecteurs significatifs seulement chez les femmes les plus jeunes (de 50 à 63 ans).

En conclusion à ces études, on peut dire que les œstrogènes exercent un effet bénéfique et protecteur sur les fonctions cognitives, à condition que l'hormonothérapie soit instaurée au bon moment. En revanche, le risque de démence ou de trouble cognitif serait accru passé ce délai. Ainsi, il pourrait exister une fenêtre de neuroprotection par les œstrogènes, fonction du début de la carence en œstrogène de la patiente. Un traitement instauré précocement en péri ménopause pourrait s'avérer bénéfique, alors qu'un traitement tardif serait quant à lui délétère.

3-2-2- Quels sont les mécanismes potentiels par lesquels les œstrogènes exercent un effet protecteur dans la maladie d'Alzheimer ?

Une étude a cherché à comprendre les effets des œstrogènes sur la formation des plaques A β . Pour cela, une souris APP a été croisée avec une souris KO pour les œstrogènes. Chez la souris transgénique ainsi obtenue, on a pu observer une diminution des taux oestrogéniques dans le cerveau et la survenue précoce et augmentée de dépôts amyloïdes (Yue et coll., 2005). Ceci conduit à penser qu'une déplétion en œstrogènes dans le cerveau favorise le risque de développer la MA.

Le mécanisme par lequel les œstrogènes réalisent leur effet neuroprotecteur n'est pas très clair, mais il existe quelques éléments sur lesquels baser notre réflexion (figure 20). En effet, il semble que les œstrogènes protègent les neurones de l'excitotoxicité, toxicité due à A β et au stress oxydatif et qui participe à la pathogenèse de la maladie (Goodman et coll., 1999 ; Zhang et coll., 2001 ; Du et coll., 2004). Ils induiraient également une déphosphorylation des protéines tau, et préviendraient l'hyperphosphorylation dans les neurones (Alvarez-de-la-Rosa et coll., 2005). Enfin au niveau moléculaire, ils favorisent l'activation de facteurs de survie neuronaux en diminuant l'activité de la GSK3 β (Singer et coll., 1999 ; Goodenough et coll., 2005).

En fait, l'utilisation des œstrogènes dans la MA constitue une voie thérapeutique intéressante. D'avantage d'études sont nécessaires afin de déterminer le rôle précis de cette classe thérapeutique dans la cognition. Pour l'heure, des bénéfices ont été tirés des études récentes qui évaluaient leur effet sur les capacités cognitives. Il est admis que les œstrogènes favorisent la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe, ce qui suggère qu'il existerait un mécanisme par lequel ils interviennent dans l'apprentissage et la mémoire (Cordoba et coll., 1997 ; Adams et coll., 2001).

S'ils sont impliqués dans la plasticité neuronale, les œstrogènes agissent *via* des récepteurs spécifiques et la place de leurs agonistes et antagonistes doit faire l'objet de futures études. Pour aller plus loin, il faudra chercher à déterminer si une régulation synaptique par des œstrogènes directement issus du cerveau est possible. A ce titre, le développement des SERM (dont fait partie le raloxifène) spécifiques du cerveau (Selective Estrogen Receptor Modulators, ou modulateurs spécifiques des récepteurs aux œstrogènes) apparaît comme une piste

porteuse d'espoir (Biewenga et coll., 2005 ; Yaffe et coll., 2005). Ils permettraient le maintien des effets bénéfiques des œstrogènes sans induire d'effets néfastes. Le raloxifène est pour l'heure en phase III d'essais cliniques (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0065767, consulté en décembre 2009).

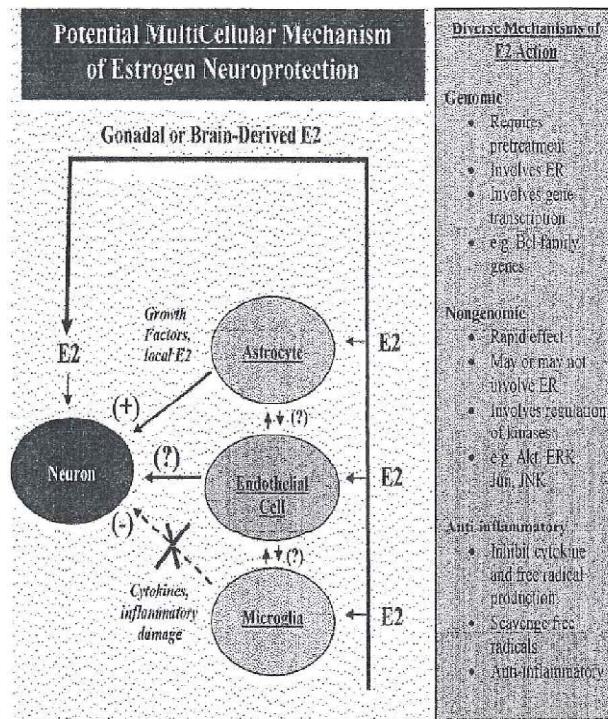


Figure 20 : mécanismes de neuroprotection par les œstrogènes. D'après Brann et coll., 2007.

4- Autres perspectives thérapeutiques

De plus amples études sont encore nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de certaines voies de traitement.

4-1-Vitamine B12 et acide folique

L'étude de ces deux vitamines peut se faire de façon concomitante car il existe une relation entre vitamine B12 et acide folique et elles sont toutes deux impliquées dans les syndromes neuropsychiatriques et neuropathologiques. Elles interviennent également dans la synthèse de la méthionine *via* l'homocystéine en utilisant la méthionine-synthase, enzyme qui nécessite comme cofacteurs la vitamine B12 et le tétrahydrofolate (THF). Par le cycle des folates, la

méthionine donnera naissance à des acides nucléiques (purine, thymidine), aux nucléotides et ainsi à la synthèse de l'ARN et de l'ADN (figure 21).

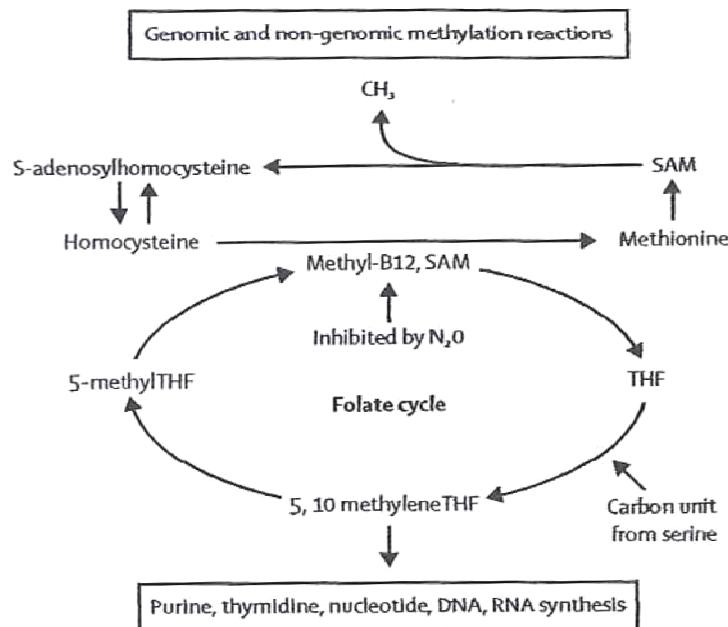


Figure 21: représentation schématique des associations entre cycle des folates, vitamine B12 et synthèse de nucléotides. D'après Reynolds, 2006.

Un déficit en vitamine B12 peut se traduire par des manifestations de neuropathie périphérique, des changements du comportement et de l'humeur, de la psychose, des pertes de mémoire et un déclin cognitif. De même, une hyperhomocysténémie (liée à un déficit en folate) est un facteur de risque vasculaire, et en particulier de démences vasculaires de type Alzheimer. Des études récentes ont montré qu'une diminution de la concentration en vitamine B12 ou en acide folique dans le sérum multiplie par 2 le risque de développer une MA. En fait, il semble que l'acide folique influence le développement du SNC et la réparation du SNC adulte. Les folates ont une importance considérable dans les mécanismes de développement, croissance, différenciation et réparation cérébrale, ainsi que dans l'humeur (Quadri et coll., 2001 ; Wang et coll., 2001 ; Seshadri et coll., 2002 ; Ravaglia et coll., 2005). Il existe donc une relation intéressante entre vieillissement, déclin cognitif et différentes formes de démences (dont la MA) d'une part, et la baisse des concentrations en folate dans le sérum et le SNC, et donc l'hyperhomocysténémie d'autre part.

Un déficit en vitamine B12 et/ou en acide folique (et les échecs liés à leurs métabolismes) ont pour conséquence des anémies mégaloblastiques et ils sont impliqués dans les complications neuropsychiatriques, ce qui en fait une piste thérapeutique intéressante dans le domaine des démences. L'apparition des complications dans le SNC est influencée par la durée et la sévérité des déficits, et par des facteurs de prédisposition génétique (comme les polymorphismes des

enzymes dépendantes de folates par exemple). Ainsi, le blocage de la méthylation des folates a pour conséquence le dysfonctionnement de la synthèse des purines et des thymidines, des nucléotides, et donc de la synthèse de l'ADN. La transcription de l'ADN et donc les expressions des gènes sont défaillantes. D'autres mécanismes affectant la croissance des tissus, la différenciation et la réparation sont également touchés.

D'avantages d'études devront se tourner vers l'intérêt du rôle de la vitamine B12 et de l'acide folique dans les différentes fonctions du SNC et dans les pathologies liées à l'âge. Dans l'avenir, ces études nous permettront de déterminer quelle est l'utilité potentielle de l'usage de vitamines comme l'acide folique dans la prophylaxie des pathologies du système nerveux central et liées à l'humeur et au déclin cognitif, et donc quelle est la place de ces traitements potentiels dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

4-2- Polypeptides riches en proline (PRP)

Les nombreuses études déjà menées au sujet de la MA ont montré que les PRP issus de neurohypophyse bovine pouvaient avoir des propriétés neuroprotectrices, neuromodulatrices et anti oxydantes (Janusz, 1993 ; Kruzel et coll., 2001 ; Galoyan et coll., 2004 ; Zablocka et coll., 2005) (figure 22). Les PRP sont des polypeptides riches en résidus proline qui pourraient s'avérer utiles dans le traitement des pathologies neurodégénératives comme la MA. Dans ce chapitre, nous allons voir quel est le lien entre les PRP et la prévention voire le traitement de la MA et d'autres pathologies neurodégénératives.

Un des PRP les plus étudiés est la colostrinine (CLN), polypeptide issu du colostrum de mouton. Des modèles expérimentaux de sujets atteints de MA ont déjà montré que la CLN améliorait les fonctions cognitives (Popick et coll., 1999 ; Stewart et Banks, 2006).

En cas de stress oxydatif, il y a une surproduction de NO (et autres dérivés nitriques), responsable de processus neurodégénératifs. La CLN, en diminuant voire inhibant cette surproduction, permet de retarder le vieillissement cellulaire qui en découle (Zablocka et coll., 2005). C'est une donnée intéressante qui concerne également le vieillissement neuronal.

Des études *in vitro* ont permis de décrire les PRP (dont la CLN) comme des inducteurs de cytokines (Inglot et coll., 1996): ils induisent la production d'interférons (IFN) et de TNF et exerçant ainsi un effet immunomodulateur. De plus, des expérimentations chez des rats âgés ont montré que la CLN améliorait l'apprentissage spatial (Popik et coll., 1999). Le rôle qu'elle est donc susceptible de jouer au sein des fonctions cognitives pourrait permettre de lui réservé une place de choix dans le traitement des pathologies neurodégénératives comme la MA.

Enfin la CLN non seulement prévient la formation d'agrégats d'A β *in vitro* (Schuster et coll., 2005), mais elle a également des propriétés trophiques au niveau neuronal. Elle inhibe la prolifération cellulaire et médie un large spectre d'activités comparables à celles induites par les neurotrophines et qui conduisent à des excroissances neuronales. Les voies de signalisation impliquées semblent être communes à la régulation de la prolifération et de la différenciation

cellulaire ; la CLN serait donc capable de moduler l'expression de gènes responsables du développement, de la maintenance et de la régénération des neurones (Bacsi et coll., 2005).

Forts de ces données, des chercheurs ont réalisé un bon nombre d'études cliniques au sujet des PRP. Les premières études concernaient leur effet inducteur de cytokines. Des volontaires ayant reçu 200 à 300 µg d'extraits de CLN quotidiennement *per os* (dose thérapeutique efficace obtenue en réalisant des essais préliminaires chez des sujets sains et atteints de MA) ont montré des signes de psychostimulation, ont eu une production accrue de TNF, et n'ont pas ressenti d'effets secondaires sérieux. Chez tous ces patients, une amélioration de la mémoire, de l'humeur et de la pensée a été observée. Enfin, l'efficacité et la sécurité des CLN a été évaluée à long terme, sur un cycle de traitement durant 16 mois avec une évaluation de santé tous les 4 mois basée sur le MMSE, des examens sanguins, neurologiques et neuropsychiatriques. Il s'avère que la CLN inhibe le développement de la MA et ne présente que peu d'effets secondaires généralement bien tolérés et réversibles au bout de quelques semaines (anxiété, fatigue, insomnie) (Leszeck et coll., 2002).

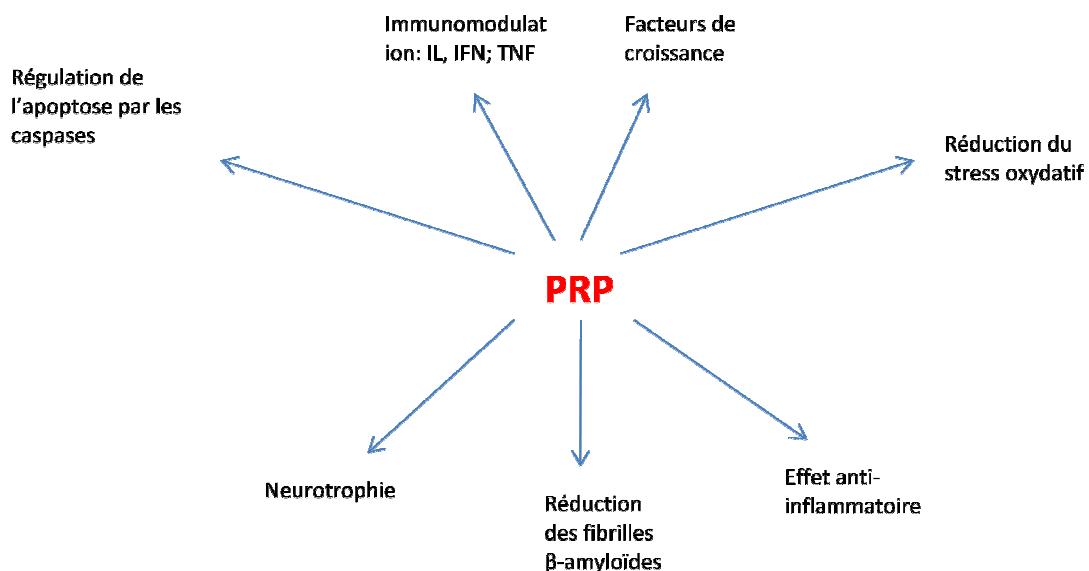


Figure 22 : mécanismes possibles par lesquels les PRP exercent un effet neuroprotecteur. D'après Gladkevich et coll., 2007

Aujourd'hui, la plupart des études ont été menées sur la CLN et il est évident que la communauté scientifique a besoin de plus d'études concernant les effets des PRP issus de neurohypophyse bovine chez des patients sains et atteints de MA. Elles auront pour but de définir la place éventuelle des PRP dans la prévention et/ou le traitement de la MA et d'autres pathologies neurodégénératives.

D'ici 2020, on estime à 19 millions le nombre de patients atteints de démences à travers le monde, dont 2 cas sur 3 de MA. Aussi, il est crucial de développer de nouveaux agents potentiellement actifs contre cette maladie. Nous en avons déjà passé en revue quelques uns dans les chapitres précédents, et il semble que les PRP, en raison de leurs nombreuses propriétés citées précédemment, fassent partie de cette catégorie de produits. Si les PRP (issus de l'hypophyse ou du colostrum) présentent des propriétés immunomodulatrices,

neuroprotectrices, antioxydantes, le mécanisme par lequel ils exercent leurs effets n'est pas encore élucidé. La recherche a encore besoin de déterminer si les PRP (dont CLN) pris *per os* sont capables de pénétrer dans le cerveau et si leur métabolisme et leur biodisponibilité ne constituent pas des limites à leur développement. Enfin, les données sur les essais cliniques et expérimentaux déjà menés montrent que les PRP sont prometteurs pour le développement de médicaments futurs plus sûrs et plus efficaces dans le traitement de la MA et d'autres pathologies neurodégénératives.

4-3- Implication du lithium dans la maladie d'Alzheimer

GSK 3 (Glycogen Synthase Kinase) est une sérine-thréonine kinase qui sert d'intermédiaire à différentes voies de signalisation intracellulaire. Il existe deux isoformes de cette enzyme, A et B (ou β); elles présentent des différences subtiles en termes de localisation (cellulaire, subcellulaire) ou de fonctions, mais ont également des propriétés similaires. La GSK3 phosphoryle notamment certaines protéines du cerveau dont l'APP, des neurofilaments, ainsi que les protéines tau (Aplin et coll., 1996 ; Guan et coll., 1991). On comprend alors qu'un dysfonctionnement des GSK3 A et B pourrait jouer un rôle dans les pathologies caractérisées par un dépôt de plaques amyloïdes et/ou par l'agrégation de protéines tau hyperphosphorylées, comme dans le cas de la MA, des démences frontotemporales et d'autres taupathies.

Chez les patients atteints de MA, l'expression de la GSK 3 β active est augmentée (Hye et coll., 2005). Aussi, chez des modèles animaux, celle-ci semble être associée à un mécanisme biologique conduisant à la formation de plaques séniles et de DNF. La surexpression de la GSK 3B chez des souris transgéniques est en relation avec les caractéristiques neuropathologiques liées à la neurodégénérence et au déclin cognitif, et ce probablement dérivant d'anomalie dans les transports axonaux. Ainsi, il est possible que les déficits structuraux et fonctionnels associés à la GSK 3B « suractivée » puissent être prévenus ou atténués par l'inhibition de cette enzyme (De Strooper et Woodgett, 2003 ; Hernandez et coll., 2002).

La GSK 3 β est donc une cible thérapeutique intéressante : de nombreuses voies de signalisation intracellulaire convergent vers cette enzyme et régulent son activité *via* des inhibiteurs de phosphorylation de la sérine. Une attention particulière est portée au lithium. Le lithium inhibe l'activité de la GSK 3 β *in vitro* : sur des modèles de cellules en culture, il prévient l'accumulation d'A β , effet attribué à l'inhibition de l'activité de cette enzyme. De plus, il a été montré que chez des patients âgés souffrant de troubles bipolaires, le lithium réduirait le risque de MA (Klein et Melton, 1996 ; Nunes et coll., 2007 ; Stambolic et coll., 1997). Ces données confèrent au lithium une utilité potentielle dans le traitement et pourquoi pas la prévention de la MA.

En fait, le lithium est largement utilisé depuis une cinquantaine d'années dans le traitement des troubles psychiatriques majeurs. Les mécanismes exacts qui sont à la base des effets stabilisateurs d'humeur sont encore mal connus, mais ils pourraient inclure sa capacité à inhiber la GSK 3 β . On considère que les effets neurobiologiques du lithium sur l'enzyme sont

attribués à l'inhibition directe ou indirecte de l'activité enzymatique. Le lithium pourrait aussi affecter la régulation transcriptionnelle de la GSK 3 β .

Comme nous le savons déjà, la GSK 3 β suractivée favorise l'hyperphosphorylation des protéines tau et le clivage amyloïdogénique de l'APP, évènements critiques dans la formation des DNF et des plaques séniles. Chez des modèles murins, le Li « inverse » les effets pathologiques dus à la surexpression de cette enzyme. De plus, chez des personnes âgées traitées chroniquement par lithium pour des troubles bipolaires, la prévalence de la MA est plus faible que chez des patients de même âge, bipolaires et traités par d'autres molécules stabilisatrices d'humeur. Ces observations laissent à penser que le lithium pourrait avoir une utilisation possible dans le traitement ou la prévention de la MA, mais d'avantages d'études sont nécessaires dans ce domaine. Il existe actuellement un essai clinique en phase II (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01055392, consulté en février 2010).

4-4- Autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

4-4-1- La phenserine

Il s'agit d'un IAcHE qui inhibe la formation d'A β selon deux mécanismes d'action potentiels : en diminuant les taux d'A β dans le CSF et en réduisant la formation des plaques. Les études en phase II b d'essai clinique se sont avérées encourageantes (Kadir et coll., 2008), mais les études de phase III n'ont pas démontré de résultats bénéfiques (www.findarticles.com/p/articles/mi_m0EIN/is_2005_Feb_7/ai_n9494083, consulté en janvier 2010) ; son isomère lévogyre, le posiphen est quand à lui à l'étude (Lahiri et coll., 2007).

4-4-2- Le dimebon

C'est un médicament utilisé en Russie pour ses effets antihistaminiques depuis une dizaine d'années. Il possède également des propriétés IAcHE et antagoniste des récepteurs NMDA. Il semble cependant que son mécanisme d'action dans la MA implique ses fonctions de stabilisation des fonctions mitochondrielles (Bachurin et coll., 2003 ; Doody et coll., 2008). Il est actuellement en phase III d'essai clinique (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838110, consulté en février 2010).

4-4-3- L'huperzine A

Ce puissant inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase est issu d'une plante chinoise *Huperzia serrata* découverte dans les années 1980. Plus récemment, un bon nombre d'effets neuroprotecteurs potentiels ont été rapportés et pourraient s'avérer bénéfiques dans le traitement de la MA (Zhang et coll., 2004 ; Zhang et Tang, 2006). La phase II des essais cliniques s'est achevée en 2008, et la phase III est envisagée (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00083590, consulté en décembre 2009).

4-5-Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques

Antagoniser les récepteurs sérotoninergiques (5 HT) a pour effet de favoriser la transmission cholinergique et glutamatergique avec pour conséquence l'amélioration des fonctions cognitives. C'est donc une voie thérapeutique qui pourrait intéresser la MA (Schechter et coll., 2002).

4-5-1- Le xaliproden

Cet antagoniste des récepteurs 5 HT possède également des effets « facteurs de croissance ». Les études sur cette molécule ont été arrêtées en 2007 en phase III en raison de son manque d'efficacité. Il demeure cependant à l'étude pour prévenir les toxicités induites par les traitements de chimiothérapie (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00104013, www.clinicaltrials.gov/cy2/show/NCT00103649, consultés en décembre 2009).

4-5-2- Le lecozatan SR (Sustain Release)

Aucune donnée fiable n'existe à l'heure actuelle sur cette molécule. Les essais cliniques ont été stoppés en phase II.

4-5-3- PRX-03140

Lors des études précliniques, il a été établi que ce composé était capable d'améliorer les fonctions cognitives en augmentant les niveaux d'acétylcholine, d'APP soluble et d'autres facteurs neurotrophiques dans des régions du cerveau en relation avec la mémoire. Des résultats encourageants ayant été obtenus en bithérapie (donépézil+PRX-03140), la phase II b des essais cliniques a commencé en mai 2008 et viennent de s'achever (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00693004, consulté en février 2010).

4-5-4- SB-742457

Au cours des études précliniques cette molécule s'est avérée favoriser les transmissions cholinergique, glutamatergique, noradrénergique et dopaminergique. Dans les études sur l'homme, des bénéfices sur les fonctions d'apprentissage et de mémorisation ont été reportés. Actuellement, SB-742457 est en phase II des essais cliniques (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00710684, consulté en janvier 2010).

4-6- Modulateurs des récepteurs au GABA

4-6-1- SGS-742

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs GABA_B. Ce composé fut considéré comme un agent thérapeutique potentiel de la MA car l'activation de ces récepteurs au GABA provoque l'inhibition de la mémorisation et de l'apprentissage chez certains modèles animaux. Il a donc été supposé que des antagonistes des récepteurs GABA_B puissent avoir des effets réversibles en réduisant l'excitotoxicité glutamatergique *via* des effets indirects sur les récepteurs NMDA (Froestl et coll., 2004). Les études ont été arrêtées en phase II pour manque d'efficacité (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093951, consulté en janvier 2010).

4-6-2- CX-717

CX-717 appartient à la classe thérapeutique des ampakines, modulateurs des récepteurs glutamatergiques de type AMPA. Des études en phase II d'essais cliniques sont toujours en cours afin d'évaluer si les déficits liés à l'âge peuvent être réduits avec ce type de composé (www.cortexpharm.com/clinicaldev/index.html, consulté en janvier 2010).

4-7- Les récepteurs nicotiniques neuronaux (RNN)

Il est aujourd'hui certain que les RNN jouent un rôle dans la physiopathologie de la MA. Chez des patients atteints de la maladie, l'étude *post-mortem* des cerveaux a montré une perte importante de RNN au niveau du striatum et du cortex notamment (Court et coll., 2001). En comparant les cerveaux (toujours *post-mortem*) des patients ayant fumé et ceux des patients n'ayant jamais fumé, une moindre perte de RNN ainsi qu'une formation de plaques séniles amoindrie ont été observés chez les « fumeurs ». Des études *in vitro* ont d'ailleurs montré que la nicotine prévenait de l'excitotoxicité induite par les excitotoxines et par A_B, et qu'elle était capable de prévenir l'agrégation des peptides A_B monomériques en feuillets β plissés (Salomon et coll., 1996 ; Hellstrom-Lindhal et coll., 2004). La vigilance est cependant de rigueur car fumer constitue un facteur de risque de mortalité précoce.

4-7-1- L'AZD-3480

C'est un agoniste sélectif des RNN qui a été la première molécule de cette classe à être évaluée dans le traitement des formes moyennes à modérées de la MA. Pour l'heure, les essais cliniques ont été arrêtés en phase II b en raison d'une trop faible efficacité de l'AZD-3480 selon les critères de l'ADAS-cog. (www.targacet.com/wt/prprint/pr_122504305, consulté en janvier 2010). Il n'est pas sûr que d'avantages d'études soient entreprises dans le futur.

4-7-2- Le RO-5313534

Cet agoniste partiel des RNN a été évalué dans le traitement des formes légères à modérées de la MA en phase II a d'essai clinique. Les résultats satisfaisants et le peu d'effets secondaires ont encouragé la poursuite des essais en phase II b en avril 2009 (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00884507, consulté en février 2010).

4-8- Le *Ginkgo biloba*

Le *Ginkgo biloba* a largement été utilisé en phytothérapie dans la prévention et le traitement des déclins cognitifs liés à l'âge, comme dans la MA. En fait, malgré ses propriétés anti oxydantes et vasculoprotectrices, *G.biloba* ne joue aucun rôle dans la prévention de la MA ni dans son traitement. De plus, il n'empêche pas la conversion du MCI vers la MA (DeKosky et coll., 2008). Les essais cliniques ont été stoppés en phase III. Les résultats d'une autre étude en phase III (étude GUIDAGE, 2008) sont attendus dans le courant de l'année 2010.

4-9- Inhibiteurs de phosphodiestérase (PDE): MKO-952

Les PDE sont une famille de protéines importantes qui régulent le niveau intracellulaire d'adénosine mono phosphate cyclique (AMP c). Les composés qui inhibent les PDE ont des propriétés neuroprotectrices, neurorégénératrices et anti inflammatoires. Des études précliniques ont d'ailleurs montré que les inhibiteurs de PDE avaient la capacité de contrecarrer les déficits causés à long terme sur la mémoire par la surexpression de formes mutantes de l'APP chez l'homme (Ghavami et coll., 2006). Une phase II des essais cliniques de MKO-952 a été entreprise en 2007 chez des patients atteints de formes légères à modérées de la maladie, mais les résultats n'ont pas encore été publiés (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00362024, consulté en décembre 2009).

4-10- Le bleu de méthylène

Son utilité en tant que traitement potentiel de la MA est basée sur sa capacité à interagir avec l'agrégation de tau, en interférant avec les fragments tronqués de la protéine tau. Le bleu de méthylène est d'ailleurs capable de dissoudre les DNF formées dans le cerveau. Des résultats très encourageants ayant été obtenus lors des études en phase II, une phase III d'essai clinique a débuté au début de l'année 2009 (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515333, consulté en janvier 2010).

4-11- T-817MA

De puissants effets neuroprotecteurs de T-817MA contre A β ou le stress oxydatif ont été trouvés *in vitro*; cette molécule est également capable d'induire, dans des cultures de neurones, la croissance de neurites. Ces propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices ont

suggéré que le T-817MA puisse être utile dans le traitement de la MA (Hirata et coll., 2005). Il est actuellement en phase II d'essai clinique (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00663936, consulté en janvier 2010).

4-12- MitoQ

Il a été démontré que le dysfonctionnement mitochondrial jouait un rôle crucial dans la pathogenèse de la MA. Pour preuve, l'étude *post-mortem* de cerveaux de patients atteints de la MA a montré que trois des enzymes du complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale étaient atteintes et avaient une activité diminuée. Une accumulation d'A_β est même visible dans les mitochondries avant la présence de dépôts amyloïdes. Cela perturbe le fonctionnement des mitochondries et le transport des électrons, conduit à la formation d'ERO et participe ainsi aux dommages synaptiques. Le stress oxydatif qui en résulte serait responsable d'altérations lipidiques, protéiques, et pourrait même renforcer la production d'A_β (Lin et Beal, 2007 ; Chaturevdi et Beal, 2008 ; Reddy et Beal, 2008).

Les mitochondries étant particulièrement sensibles au stress oxydatif, des antioxydants ciblant spécifiquement des organelles ont été proposés (Smith et coll., 2008). C'est le cas du MitoQ, un antioxydant mitochondrial actif par voie orale et qui est en phase II d'essai clinique (Tauskela, 2007). En fait, c'est la réduction du MitoQ en MitoQH₂ qui permet d'obtenir un effet antioxydant et ainsi de neutraliser rapidement les radicaux libres à la source avant qu'ils n'atteignent leur cible. MitoQ constitue un agent antioxydant prometteur dans le traitement de la MA.

4-13- Ladostigil

Le ladostigil est un ligand multi-cible (ou MTDL, multi target directed ligand), c'est-à-dire qu'il comporte 2 pharmacophores, actifs sur diverses cibles de la MA. Sa structure chimique est le résultat de la fusion entre la rivastigmine, un IAChE, et la rasagiline, un inhibiteur de la monoamine-oxydase B (IMAO-B). En somme le ladostigil est donc capable d'inhiber les cholinestérases (et butyrylcholinestérases) et les monoamines oxydases du cerveau (MAO). Le blocage des MAO empêche la formation de peroxyde d'hydrogène et donc prévient la formation de radicaux libres neurotoxiques, en plus de l'effet antidépresseur. De plus, le ladostigil est capable d'exercer un effet neuroprotecteur en agissant directement sur la régulation de l'APP (Youdim et Buccafusco, 2005 ; Youdim, 2006 ; Weinreb et coll., 2008). Il est actuellement en phase II d'essai clinique. Le ladostigil pourrait ainsi ouvrir la voie à de nouveaux MTDL comme la memoquine, qui constitueraient ainsi des outils thérapeutiques plus adaptés à la complexité de la MA.

4-14- Les chélateurs de métaux

Des observations empiriques chez des patients atteints de MA ont prouvé qu'il existait chez ces personnes une dérégulation de l'homéostasie des ions métalliques, avec pour conséquence l'induction d'un stress oxydatif, l'agrégation d'A β et la formation de plaques séniles. Le fer favorise notamment la formation de fibrilles toxiques d'A β et l'agrégation de PHF hyperphosphorylées (Smith et coll., 1997 ; Castellani et coll., 2004 ; House et coll., 2004). Les nouvelles voies thérapeutiques s'orientent vers des molécules qui possèdent plusieurs cibles et qui ont en commun une activité chélatrice de métaux avec la capacité de traverser la BHE et d'exercer une activité neuroprotectrice et régulatrice du métabolisme de l'APP.

4-14-1- M-30 (figure 23)

Développé parallèlement au ladostigil, M-30 est un chélateur de métaux perméable à la BHE. Il possède également une activité IMAO-A et IMAO-B. Il agit en quelque sorte comme un antioxydant en inhibant la peroxydation lipidique, chélant les métaux et détruisant les radicaux libres (Zheng et coll., 2005).

Un autre aspect intéressant de M-30 est sa capacité à avorter une réactivation du cycle cellulaire anormale dans des neurones en dégénérescence post-mitotique (notons que des anomalies du cycle cellulaire dans des populations neuronales vulnérables sont des facteurs pathogènes de la MA). En fait, M-30 cible l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1. De plus, des études *in vitro* ont montré que M-30 est capable de réguler l'expression de l'APP et de diminuer les concentrations d'A β (Avramovich-Tirosh et coll., 2007).

Pour conclure, M-30 a un impact sur la préservation neuronale dans la progression de la MA. Les chélateurs de métaux semblent être de bons agents thérapeutiques potentiels dans le traitement de la MA en ciblant les anomalies du cycle cellulaire et en rétablissant la connexion synaptique perdue. M-30 semble lui aussi multifonctionnel.

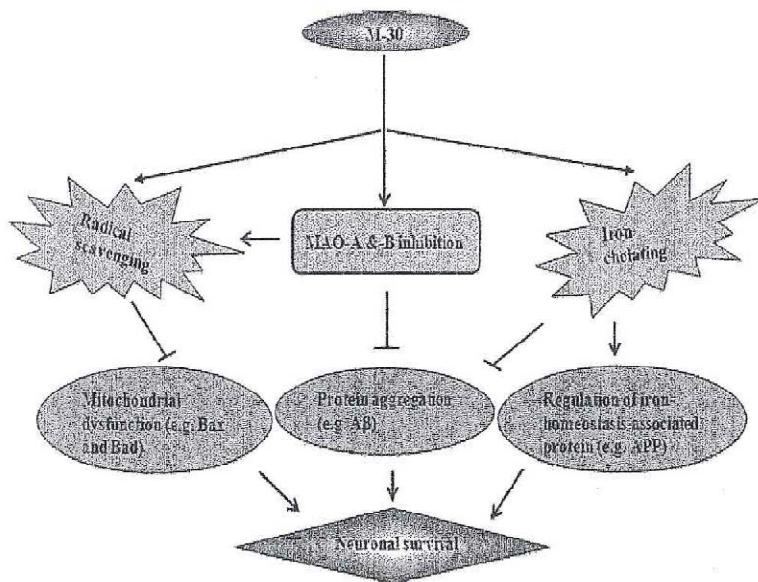


Figure 23: illustration schématique des effets multifactoriels impliqués dans le mécanisme d'action neuroprotecteur de M-30. D'après Weinreb et coll., 2009.

4-14-2- Le desferrioxamine (DFO)

Comme nous l'avons déjà vu, A β s'agrège spontanément en fibrilles amyloïdes neurotoxiques dans le cerveau en présence de métaux divalents comme Cu $^{2+}$, Zn $^{2+}$ et Fe $^{2+}$; la dérégulation de ces métaux ayant des conséquences néfastes sur les fonctions neuronales (figure 24). En se liant à ces métaux, les chélateurs ont la capacité de les rendre inertes et donc improches à la progression de la maladie (Whitnall et Richardson, 2006). Parmi ces chélateurs de métaux, le DFO est bien connu depuis plusieurs dizaines d'années puisqu'il est utilisé dans le traitement des surcharges en fer, comme c'est le cas dans la β -thalassémie. De plus, son rôle dans les pathologies neurodégénératives comme la MA a été reconstruit. En effet, une étude menée sur 2 ans a montré qu'une injection intramusculaire de DFO pouvait ralentir la progression de la démence associée à la MA (Crapper McLachlan et coll., 1991). Le DFO permet de prévenir la formation de feuillets β -plissés et de dissoudre les agrégats d'A β déjà formés (House et coll., 2004). Cependant, sa nature hydrophile et sa taille moléculaire importante limitent le passage du DFO à travers le BHE et son absorption gastro-intestinale. Les recherches actuelles sont donc davantage tournées vers un autre chélateur de métaux, le clioquinol (voir 1-2-1-).

D'autres alternatives thérapeutiques pourraient être envisagées, comme pourquoi pas l'utilisation de poly phénols naturels en tant que chélateurs de métaux multifonctionnels qui possèdent, en plus de leur activité anti oxydante, des propriétés neuroprotectrices via la régulation du métabolisme de l'APP. Des études cliniques en cours actuellement cherchent à

déterminer si ces molécules peuvent offrir un bénéfice thérapeutique potentiel en « extirpant » le fer des zones cérébrales dans lesquelles il s'accumule (Baum et Ng, 2004 ; Weinreb et coll., 2004). Il est possible d'imaginer que les thérapeutiques du futur puissent être des nanoparticules conjuguées à des chélateurs du fer afin d'améliorer la distribution des médicaments dans le cerveau, induisant ainsi une action plus sûre et plus sélective.

Un bon nombre de molécules porteuses d'espoir dans le traitement de la MA ont malheureusement dû être abandonnées, faute d'efficacité. Les premières avancées se sont focalisées sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, mais aujourd'hui c'est la cible de la protéine tau qui fait l'objet de plus amples recherches. Beaucoup d'études seront encore nécessaires dans ce domaine même si de grands progrès ont été faits ces dernières années. En attendant de trouver le médicament qui sera capable de traiter la maladie et non plus uniquement ses symptômes, les malades bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire : la stimulation des patients (avec pour but d'éviter la perte d'autonomie, et la démence qui en découle) repose essentiellement sur l'approche non pharmacologique et sur le soutien des aidants et de la famille.

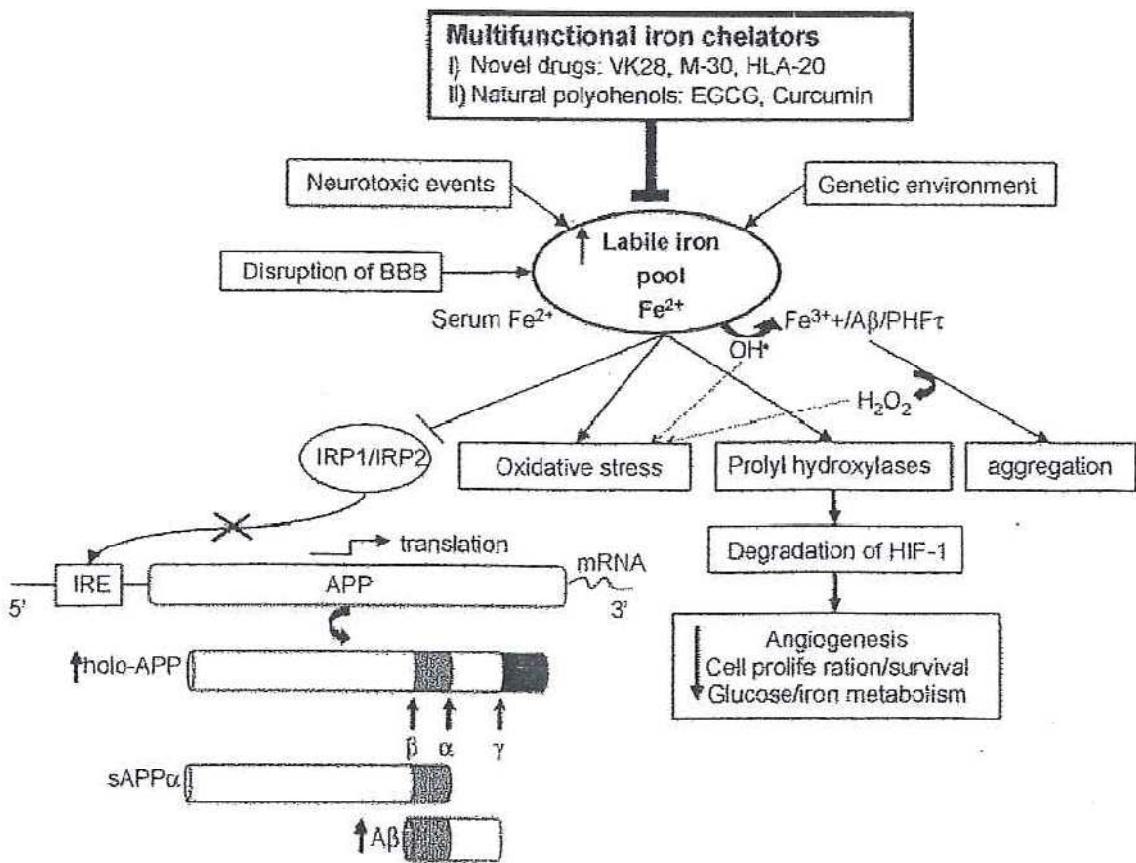


Figure 24: représentation schématique de la neurodégénérescence induite par les métaux dans la MA et sa prévention à l'aide d'agents antioxydants ou chélateurs de métaux. Les métaux sont capables d'induire la transcription de l'APP et par conséquent, la formation d'A_β, et ils peuvent également faciliter l'agrégation d'A_β en protofibrilles neurotoxiques, et l'agrégation de protéine tau hyperphosphorylée. Le lien entre A_β, protéine tau et Fe³⁺ réside en la formation de peroxyde d'hydrogène responsable de stress oxydatif. D'après Mandel et coll., 2007.

5- Imagerie et développement de biomarqueurs

5-1-L'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale a longtemps été considérée comme une méthode discriminante permettant d'exclure une pathologie curable lors du diagnostic de MA. Aujourd'hui, elle permet de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie et pourrait s'avérer utile dans le diagnostic précoce et la prédiction de l'évolution des troubles.

Au cours de la MA, les lésions neuropathologiques conduisent au dysfonctionnement et à la mort des neurones, et cela se traduit macroscopiquement par une altération de l'activité cérébrale et une atrophie du cerveau. Ces dommages peuvent être visualisés *in vivo* par la tomographie par émission de positons (TEP) et par l'imagerie par résonnance magnétique (IRM).

5-1-1- L'imagerie par résonnance magnétique

Cette technique d'imagerie permet d'étudier les variations de densité et de volume de la substance grise, et donc le profil d'atrophie du cerveau et ce à partir d'images en trois dimensions. Cette atrophie concerne le lobe temporal interne (première région concernée par les DNF et impliquée dans les troubles de la mémoire), et plus particulièrement l'hippocampe et le cortex entorhinal ; il semble d'ailleurs que cette région soit atrophiée dès les stades pré-démentiels de MCI. D'autres régions touchées par l'atrophie peuvent aussi être visualisées en IRM comme le cortex temporo-pariéital (Mosconi et coll., 2007).

5-1-2- La tomographie par émission de positons

Il s'agit d'un ensemble de techniques qui permettent de mesurer des paramètres qui varient en fonction de l'activité neuronale. La mesure du débit sanguin cérébral, de la consommation en glucose par le cerveau (reflet de l'activité synaptique) est ainsi rendue possible et une estimation de l'activité neuronale est réalisable (Nordberg, 2004).

En fait, les différentes méthodes d'imagerie se sont beaucoup développées au cours de ces dernières années et ont permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et des liens qui existent entre les anomalies observées et le tableau clinique. Le diagnostic de MA ne peut être établi que sur des preuves anatomiques obtenues par imagerie, combinées à un examen neuropsychologique. Si l'imagerie cérébrale fonctionnelle est la plus fiable en termes de diagnostic précoce et de prédiction du déclin cognitif, c'est l'IRM qui demeure la méthode la plus facile à mettre en œuvre.

A l'heure actuelle, de nouvelles méthodes d'imagerie se développent afin de mieux mettre en évidence les troubles de la connectivité entre les régions, d'étudier la distribution des plaques séniles et des DNF, et même d'établir un diagnostic précoce. Quelques études suggèrent d'ailleurs la possibilité de détecter *in vivo* des anomalies cérébrales chez des patients susceptibles de répondre plus tard aux critères de MCI. L'application de ces nouvelles méthodes n'est pas encore pour aujourd'hui, mais elles demeurent prometteuses en particulier en ce qui concerne le diagnostic précoce qui permettrait d'optimiser les thérapeutiques actuelles et en devenir.

5-2-Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Des avancées considérables ont été faites pour établir des marqueurs biologiques de la MA. La mesure de la protéine tau totale (t-tau) et du peptide amyloïde (A β 42) dans le fluide cérébrospinal s'est révélée efficace pour différencier une MA précoce et naissante d'une perte de mémoire liée à l'âge, d'une dépression, ou d'autres démences secondaires. La mesure de t-tau et d'A β 42 dans le CSF nécessite une ponction lombaire, geste médical technique et loin d'être anodin.

Des études ont pu établir que la mesure de p-tau 231 (tau phosphorylée au niveau du résidu thréonine en 231) était très spécifique de la MA, et qu'elle était présente à des stades très précoces du développement pathologique, avant même la présence de DNF (Angustinack et coll., 2002). De plus, p-tau 231 est très spécifique de la MA, ce qui fait d'elle un outil intéressant dans le diagnostic différentiel avec d'autres maladies neurodégénératives, puisqu'elle s'avère particulièrement discriminante. Elle permettrait également de suivre la progression de la maladie. D'avantages d'études sont cependant nécessaires (Kohnken et coll., 2000).

De même, p-tau 181 amélioreraient le diagnostic d'exactitude entre MA et démence à corps de Lewy (Parnetti et coll., 2001). P-tau 199 permettrait de discriminer une MA par rapport à d'autres pathologies neurodégénératives. Enfin p-tau 306 et 406 amélioreraient le diagnostic différentiel entre MA et autre démence vasculaire (Ishiguro et coll., 1999).

Globalement, un taux élevé de t-tau dans le fluide cérébrospinal représenterait un marqueur spécifique et sensible qui permet de différencier une MA d'un « vieillissement normal », ou autres dépressions qualifiées de « gériatriques ». Chez des patients ayant des troubles cognitifs, cela indique qu'il existe déjà des dommages axonaux et des neurodégénérescences. De même, A β 42 semble diminuer fortement avec l'âge, il serait séquestré au sein des plaques séniles. Ceci a donc conduit à imaginer A β 42 soit un marqueur de la MA chez des patients ayant des troubles cognitifs. Mais comme t-tau, A β 42 ne s'avère pas assez satisfaisant en terme de spécificité notamment pour le diagnostic différentiel par rapport à d'autres démences primaires. Sur ces postulats, de nombreux efforts ont été concentrés sur l'étude des épitopes phosphorylés de tau et les résultats sont encourageants. Comme nous l'avons vu précédemment, différents épitopes pourraient permettre d'améliorer le diagnostic d'exactitude (p-tau 231, p-tau 181, ...).

Pour résumer, les dosages dans le LCR d'A β et d'épitopes phosphorylés de tau apparaissent à l'heure actuelle comme des éléments prédictifs de conversion de troubles cognitifs vers la MA. L'utilisation de ces marqueurs, en association avec les techniques d'imagerie, pourrait apporter des informations intéressantes pour le diagnostic de cas de MA où l'expression clinique serait inhabituelle. Cependant, le dosage d'A β dans le LCR, s'il apparaît comme le plus pertinent, ne constitue pas un examen réalisable en routine : il nécessite une ponction lombaire, geste invasif et anxiogène. L'objectif à atteindre pour le futur est l'obtention de marqueurs détectables au niveau périphérique, au moyen d'une prise de sang, soit

directement au niveau du compartiment sanguin, soit par l'intermédiaire de modèles cellulaires périphériques circulants (Malapate-Armand et coll., 2008).

Beaucoup de zones d'ombre demeurent encore dans ce domaine, une connaissance plus étayée de la physiopathologie de la MA est indispensable pour avancer.

6- Limite des études

Les études réalisées sur la MA et les données dont on dispose aujourd’hui sont parfois à nuancer. Il existe en effet des limites à ces études qui pourraient amener à reconsidérer sinon les médicaments candidats constituant les futures thérapeutiques potentielles, au moins les traitements qui existent actuellement.

6-1-Les échelles de mesure

La MA est une maladie chronique dont l’évolution peut s’étaler sur plus de dix ans et les symptômes repérables sont tant cognitifs que psycho comportementaux. La quantification de ces symptômes est harmonisée au plan international par l’élaboration de différents outils de mesure comme par exemple : l’Adas-Cog, le MMSE, le NPI, l’ADSC-ADL, etc (voir annexe). Toutes ces échelles posent des questions de fond, comme par exemple la qualité méthodologique. En effet, ces échelles peuvent faire l’objet d’incertitude lors des mesures, sont soumises à des facteurs de variation liés à l’examinateur ou au malade (âge, niveau d’éducation, stade de la maladie). En fait, il existe peu voire pas de données et de publications sur l’incertitude des mesures et cela soulève la question de la pertinence clinique ou statistique des échelles de mesure.

6-2-Le modèle animal

A ce jour, la recherche de nouvelles thérapeutiques se heurte à la connaissance partielle, ou plutôt à la méconnaissance exacte de la physiopathologie de la MA. Des modèles animaux ont été développés afin d’essayer de reproduire les lésions caractéristiques de la maladie. Cependant, aucun modèle animal n'est capable de reproduire de manière spontanée les signes et les caractéristiques neuropathologiques de la MA. Dans le milieu des années 1990, sont apparues les souris transgéniques, modélisées à partir des mécanismes physiopathologiques connus. Elles ont permis de valider certaines hypothèses sur la maladie et sont essentielles pour l’évaluation de nouvelles thérapeutiques. Cependant, aucun des modèles de souris transgéniques ne reproduit fidèlement la maladie, mais l’étude chez l’animal demeure une étape indispensable pour l’étude de nouveaux agents pharmacologiques.

La modélisation de la MA chez l’animal n’est pas aisée, elle nécessite une bonne connaissance des mécanismes physiopathologiques. Le modèle animal idéal devrait être le plus proche possible de l’homme et mimer à la fois l’accumulation des plaques amyloïdes, l’apparition

progressive des DNF, ainsi que la mort neuronale, les troubles du comportement et la perte de mémoire. Aujourd’hui la plupart des études cliniques réalisées *in vivo* utilisent le modèle murin (rat, souris) car son organisation cérébrale semble la plus proche de celle de l’homme. Les analyses biochimiques et comportementales sont donc transposables. L’animal ainsi modélisé en reproduisant les connaissances que nous avons sur la maladie, permet de valider, voire invalider les hypothèses physiopathologiques et aide à concevoir des nouvelles stratégies d’intervention. Il permet aussi de tester et d’évaluer les différentes stratégies thérapeutiques (Chabrier, 2009).

Pour résumer, il n’existe pas de modèle spontané de MA chez l’animal, il s’agit d’une pathologie spécifique de l’espèce humaine. Pour cette raison les animaux modélisés sont des animaux chez lesquels des lésions cérébrales sont induites, ou des animaux transgéniques (chez qui des gènes mutés ont été transférés).

L’identification et la description de modèles animaux est une étape importante pour comprendre et traiter la MA et c’est une aide à l’évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques. En dépit des progrès considérables et des connaissances sur la maladie, la recherche clinique n’a pas encore trouvé de véritable solution thérapeutique. La complexité de la MA souligne la nécessité de poursuivre les efforts de recherche.

Nous rappelons que la MA est une pathologie spécifique de l’espèce humaine, ses lésions caractéristiques sont difficiles à reproduire spontanément sur l’animal. Les connaissances sur la physiopathologie de la MA sont encore fragmentaires, ce qui complique la modélisation de la MA. Enfin, l’aspect multifactoriel de la MA ainsi que l’apparition parfois tardive de signes cliniques hétérogènes rendent le choix et l’extrapolation difficiles voire impossibles. L’identification et la description de modèles animaux demeure cependant une étape indispensable afin de comprendre et traiter la MA. A l’avenir, une meilleure connaissance de la physiopathologie devrait contribuer à apporter d’avantages de solutions thérapeutiques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et donc le vieillissement de la population, la MA touche de plus en plus de personnes à travers le monde : en France par exemple, le nombre de malades est estimé à 850 000 dont seule la moitié serait diagnostiquée. A partir de 85 ans, c'est une femme sur quatre et un homme sur cinq qui sont touchés. A l'horizon 2050, les plus de 60 ans représenteront sûrement près de 35% de la population ; comme la prévalence de la MA augmente avec l'âge, le nombre de malades ne fera qu'accroître et ils pourraient être 1,2 millions d'ici 2020.

La MA est donc devenue un véritable problème de santé publique avec les conséquences que cela implique en terme de coûts (recherche, institutionnalisation, traitements) et de prise en charge. Le diagnostic de la maladie est malheureusement encore trop tardif et il est le plus souvent fait au stade de démence. Un diagnostic plus précoce permet quant à lui de mieux prendre en charge le malade et de manière plus adaptée. Des efforts sont encore à faire dans ce domaine.

Les progrès de la recherche au cours de ces dix dernières années sont pourtant considérables et une meilleure connaissance de la physiopathologie, des techniques d'imagerie plus perfectionnées ont notamment permis ces avancées. La cible de la cascade amyloïde a longtemps constitué une voie de recherche préférentielle, mais les résultats des nombreux essais cliniques réalisés demeurent décevants. Si le vaccin anti-A β a suscité beaucoup d'espoir, sa toxicité ne permet pas à l'heure actuelle de le considérer comme une thérapeutique potentielle. D'avantages d'études seront nécessaires afin de mettre au point un vaccin efficace et non toxique, et la tendance actuelle est au vaccin sans adjuvant.

A défaut de bons résultats en terme de thérapeutique sur la cible amyloïde, la recherche s'oriente aujourd'hui vers la cible de la protéine tau. Il existe encore très peu d'études à ce sujet, mais elle constitue une perspective intéressante et une alternative de traitement potentiel à la voie métabolique de l'APP. L'avenir pour la thérapeutique de la MA pourrait également être la cible du cycle cellulaire. C'est un domaine qui fait l'objet de nombreuses études et qui pourrait s'avérer prometteur.

Enfin, un point important demeure la prévention des facteurs de risque de la MA, et notamment les facteurs de risque cardiovasculaires. Ainsi, en évitant de s'exposer tout au long de sa vie à des facteurs susceptibles de nuire à la santé (facteurs environnementaux, modes de vie, ...), il serait possible sinon d'éviter l'apparition de la maladie, au moins de la retarder voire d'en diminuer la gravité.

Pour conclure, les perspectives thérapeutiques de la MA sont nombreuses mais d'avantage d'études sont encore nécessaires afin de mieux connaître la maladie, sa nature, ce qui peut influencer son apparition. A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif et la prise en charge des malades, lourde, complexe et multidisciplinaire, fait intervenir des aidants et des professionnels de santé. Le Cespharm (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française) a proposé au groupe de travail « éthique et communication » du comité pour le plan

Alzheimer 2008-2012, une fiche de projet constituant un véritable plan d'action des pharmaciens pour l'aide aux patients et aux aidants. Cette initiative a pour but de promouvoir la formation continue des pharmaciens, d'élaborer des outils d'information du public sur la MA (le pharmacien est un professionnel de santé en contact direct avec le public, il est souvent un interlocuteur privilégié pour les malades et leurs aidants). La recherche de moyens d'intervention au niveau de la prévention, des traitements et de l'aide médicosociale constitue autant de niveaux d'intervention pour les pharmaciens.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abraham C.R., Selkoe D.J., Potter H. – Immunochemical identification of the serine protease inhibitor alpha 1-antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease – Cell, 1988; 52 (4): 487-501.
- AD Collaborative Group, 2008.
- AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease: randomized double-blind trial – The Lancet, 2004; volume 363.
- Aise PS., Schafer KA., Grundman M., Pfeiffer E., Sano M., Davis KL., FArlow MR., Jin S., Thomas RG., Thal LJ; Alzheimer's Disease Collaborative Study – Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial – The Journal of the American Medical Association, 2003; 289 (21): 2819-26.
- Aisen PS. – The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease – Lancet Neurology, 2002; 1 (5): 279-84.
- Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B., Bauer J., Cole GM., Cooper NR., Eikelenboom P., Emmerling M., Fiebich BL., Finch CE., Frautschy S., Griffiss WS., Hampel H., Hull M., Landreth G., Lue L., Mrak R., Mackenzie IR., McGeer PL., O'Banion MK., Pachter J., Passinetti G., Plata-Salamon C., Rogers J., Rydel R., Shen Y., Streit W., Strohmeyer R., Tooyoma I., Van Muiswinkel FL., Veerhuis R., Walker D., Webster S., Wegrzyniak B., Wenk G., Wyss-Coray T. – Inflammation and Alzheimer's disease – Neurobiology of Aging, 2000; 21 (3): 383-421.
- Andersen K., Launer LJ., Dewey ME., Letenneur L., Ott A., Copeland JR. – Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies – Neurology, 1999; 53: 1992-7.
- Anderson GL., Limacher M., Assaf AR., Bassford T., Beresford SA., Black H. – Effects of conjugated equine estrogen in post-menopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial – Journal of American Medicine Association, 2004; 291: 1701-12.
- Angoa-Perez M., Jiang H., Rodriguez AI., Lemini C., Levine RA., Rivas-Arancibia S. – Estrogen counteracts ozone-induced oxidative stress and nigral neuronal death – NeuroReport, 2006; 17: 629-33.
- Annaert W., Cupers P., Saftig P., De Strooper B. – Presenilin function in APP processing – Annals of the New York Academy of Sciences, 2000; 920: 158-64.
- Arbel M., Yacoby I., Solomon B. – Inhibition of amyloid precursor protein processing by beta-secretase through site-directed antibodies – Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005; 102 (21); 7718-23.

Areosa SA., Sherriff F. – Memantine for dementia – Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003; (3).

Arredondo M., Nunez M.T. – Iron and copper metabolism – Molecular Aspects of Medicine, 2005; 26 (4-5): 313-27.

Asai M., Hattori C., Iwata N., Saido TC., Sasagawa N., Szabo B., Hashimoto Y., Maruyama K., Tanuma S., Kiso Y., Ishiura S. – The novel beta-secretase inhibitor KMI-429 reduces amyloid beta peptide production in amyloid precursor protein transgenic and wild-type mice – The Journal of Neurochemistry, 2006; 96 (2): 533-40.

Asuni AA., Boutajangout A., Quartermain D., Sigurdsson EM. – Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements – The Journal of Neuroscience, 2007 ; 27 (34) : 9115-29.

Asuni AA., Boutajangout A., Scholtzova H., Knudsen E., Li YS., Quartermain D., Frangione B., Wisniewski T., Sigurdsson EM. – Vaccination of Alzheimer's model mice with Abeta derivative in alum adjuvant reduces Abeta burden without microhemorrhages – European Journal of Neuroscience, 2006; 24 (9): 2530-42.

Auer RN. – Hypoglycemic brain damage – Metabolic Brain Disease, 2004 19 (3-4) : 169-75.

Augustiniack JC., Schneider A., Mandelkow EM., Hyman BT. – Specific tau phosphorylation sites correlates with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease – Acta Neuropathologica, 2002: 26-35.

Avramovich-Tirosh Y., Amit T., Bar-Am O., Zheng H., Fridkin M., Youdim MB. – Therapeutic targets and potential of the novel brain-permeable multifunctional iron chelator-monoamine oxidase inhibitor drug, M-30, for the treatment of Alzheimer's disease – Journal of Neurochemistry, 2007; 100 (2): 490-502.

Bachkine, Habert – Classification des démences. Aspects nosologiques – Médecine nucléaire, 2007 ; 31 : 278-293.

Bachurin SO., Shevtsova EP., Kireeva EG., et al – Mitochondria as a target for neurotoxins and protective agents – Annals of the New York Academy of Science, 2003; 993: 334-344.

Bacska BJ., Kajdasz ST., McLellan ME., Games D., Seubert P., Schenk D., Hyman BT. – Non-Fc-mediated mechanisms are involved in clearance of amyloid-beta in vivo by immunotherapy – The Journal of Neuroscience, 2002; 22 (18): 7873-8.

Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V., Pérès K., Dartigues J.F., Renaud S. – Fish, meat and risk of dementia : cohort study – British Medical Journal, 2002; 325 (7370): 932-933.

Bard F., Cannon C., Barbour R., Burke RL., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., Khodenko D., Lee M., Liebertburg I., Motter R., Nguyen M., Soriano F., Vasquez N., Weiss K., Welch B., Seubert P., Schenk D., Yednock T. – Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the center nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease – Nature Medicine, 2000; 6 (8): 916-9.

Barnes JM., Barnes NM., Costall B., Coughlan J., Kelly ME., Naylor RJ., Tomkins DM., Williams TJ. – Angiotensin-converting enzyme inhibition, angiotensine, and cognition – Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1992; 19 Suppl 6 S63-71.

Barnes LL., Mendes de Leon CF., Wilson RS., Bienieas JL., Evans DA. – Social resources and cognitive decline in a population of older Africans and Whites – Neurology, 2004; 63 (12): 2322-6.

Barten DM., Guss VL., Corsa JA., Loo A., Hansel SB., Zheng M., Munoz B., Srinivasan K., Robertson BJ., Polson CT., Wang J., Roberts SB., Hendrick PJ., Anderson JJ., Loy JK., Denton R., Verdoorn TA., Smith DW., Felsenstein KM. – Dynamics of beta-amyloid reductions in brain, cerebrospinal fluid, and plasma of beta-amyloid precursor protein transgenic mice treated with gamma-secretase inhibitor – Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005; 312 (2): 635-43.

Bartus RT., Dean RL., Beer B., Lippa AS. – The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction – Science, 1982; 217 (4558); 408-14.

Baum L., Ng A. – Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models – Journal of Alzheimer's disease, 2004; 367-77.

Bayer AJ., Bullock R., Jones RW., Wilkinson D., Paterson KR., Jenkins L., Millais SB., Donoghue S. – Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta 42 (AN1792) in patients with AD – Neurology, 2005; 64 (1): 94-101.

Beal M.F. – Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases – Annals of Neurology, 1995; 38 (3): 357-66.

Behl C., Davis J.B., Lesley R., Schubert D. – Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity- Cell, 1994; 77 (6): 817-27.

Bennett DA., Schneider JA., Tang Y., Arnold SE., Wilson RS. – The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study – Lancet Neurology, 2006; 5 (5): 406-12.

Berger Z., RAvikumar B., Menzies FM., Oroz LG., Underwood BR., Pangalos MN., Schmitt I., Willner U., Evert BO., O'Kane CJ., Rubinsztein DC. – Rapamycin alleviates toxicity of different aggregate-prone proteins – Human Molecular Genetics, 2006; 15 (3): 433-42.

Berr C., Akbarly TN., Nourashemi F., Andrieu S. – 2pidémiologie des démences – La presse médicale reference, 2007; tome 30, n° 10, cahier 2.

Bhat R., Xue Y., Berg S., Hellberg S., Ormo M., Nilsson Y., Radesater AC., Jerning E., Markgren PO., Borgegard T., Nylof M., Gimenez-Cassina A., Hernandez F., Lucas JJ., Diaz-Nido J., Avila J. – Structural insights and biological effects of glycogen synthase kinase 3-specific inhibitor AR-A014418 – The Journal of Biological Chemistry, 2003; 278 (46): 45937-45.

- Biernat J., Wu YZ., Timm T., Zheng-Fischhofer Q., Mandelkow E., Meijer L., Mandelkow EM. – Protein kinase MARK/PAR-1 is required for neurite outgrowth and establishment of neuronal polarity – Molecular Biology of the Cell, 2002; 13 (11): 4013-28.
- Birks J., Grimley Evans J., Iakovidou V., Tsolaki M. – Rivastigmine for Alzheimer's disease – Cochrane Database System Review, 2000a; (4).
- Birks JS., Melzer D., Beppu H. – Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease – Cochrane Database System Review, 2000b; (4).
- Birks J. – Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease – Cochrane Database System Review , 2006; 25 (1).
- Bishop G.M., Robinson S.R., Liu Q., Perry G., Atwood C.S., Smith M.A. – Iron: a pathological mediator of Alzheimer disease? – Developmental Neuroscience, 2002; 24 (2-3): 184-7.
- Biewenga E., Cabell L., Audesirk T. – Estrogen and raloxifene protect cultures SN4741 neurons against oxidative stress – Neuroscience Letter, 2005; 373: 179-83.
- Blennow K., de Leon MJ., Zetterberg H. – Alzheimer's disease – Lancet, 2006 ; 368 : 387-403.
- Bliss TV., Collingridge GL. – A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus – Nature, 1993; 361 (6407): 31-9.
- Boche D., Nicoll JA. – The role of the immune system in clearance of Abeta from the brain – Brain Pathology, 2008; 18 (2): 267-78.
- Bolmont T., Clavaguera F., Meyer-Luehmann M., Herzig MC., Radde R., Staufenbiel M., Lewis J., Hutton M., Tolnay M., Jucker M. – Induction of tau pathology by intracerebral infusion of amyloid-beta-containing brain extract and by amyloid-beta deposition in APPxTau transgenic mice – The American Journal of Pathology, 2007; 17 (6): 2012-20.
- Boulanger E., Puisieux F., Gaxatte C., Wautier JL. – Vieillissement : rôle et contrôle de la glycation – La revue de médecine interne, 2007 ; 832-840.
- Brann DW., Dhandapani K., Wakade C., Mahesh VB., Khan MM. – Neurotrophic and neuroprotective action of estrogen : Basic mechanisms and clinical implications – Steroids, 2007; 381-405.
- Breitner JC. – The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease – Annual Review of Medicine, 1996; 47: 401-11.
- Brewer G.J. – Iron and copper toxicity in diseases of aging, particularly atherosclerosis and Alzheimer's disease – Experimental Biology and Medicine, 2007; 232 (2): 323-35.
- Brinton RD. – Investigative models for determining hormone therapy-induced outcome in brain: evidence in support of a healthy cell bias of estrogen action – Annals of the New York Academy of Sciences, 2005; 1052: 57-74.

Brody DL., Holzman DM. – Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders – Annual Review of Neuroscience, 2008; 31: 175-93.

Brookmeyer R., Ray S., Kawas C. – Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset – American Journal of Public Healthcare, 1998; 88 (9): 133è-42.

Buée L., Bussière T., Buée-Scherrer V., Delacourte A., Hof P.R. – Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders – Brain Research. Brain Research Reviews, 2000; 33 (1): 95-130.

Buée L., Hamdane M., Delobel P., Sambo A.V., Bégard S., Ghestem A., Sergeant N., Delacourte A. – Tau story: from frontotemporal dementia to other tauopathies – Journal de la Société de Biologie, 2002; 196 (1): 103-8.

Buée-Scherrer V., Goedert M. – Phosphorylation of the microtubule-associated protein tau by stress-activated protein kinases in intact cells – FEBS Letters, 2002; 515 (1-3): 151-4.

Burdick D., Kosmoski J., Knauer M.F., Glabe C.G. – Preferential adsorption, internalization and resistance to degradation of the major isoform of the Alzheimer's amyloid peptide, A beta 1-42, in differentiated PC12 cells – Brain Research, 1997; 746 (1-2): 275-84.

Busciglio J., Gabuzda D.H., Matsudaira P., Yankner B.A. – Generation of beta-amyloid in the secretory pathway in neuronal and nonneuronal cells – Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993; 90 (5): 2092-6.

Bush A.L. – The metallobiology of Alzheimer's disease – Trends in Neurosciences, 2003; 26 (4): 207-14.

Buxbaum JD., Georghen NS., Friedhoff LT. – Cholesterol depletion with physiological concentrations of a statin decreases the formation of the Alzheimer amyloid Abeta peptide – Journal of Alzheimer's disease, 2001; 3 (2): 221-229.

Camins A., Verdaguer E., Folch J., Canudas AM., Pallas M. – The role of CDK/P25 formation/inhibition in neurodegeneration – Drug News Perspective, 2006; 19 (8): 453-60.

Carson JA., Turner AJ. – Beta-amyloid catabolism: roles for néprilysine (NEP) and other metallopeptidases? – The Journal of Neurochemistry, 2002; 81 (1): 1-8.

Cassarino D.S., Bennett J.P. Jr – An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration – Brain Research. Brain Research Reviews, 1999; 29 (1): 1-25.

Castellani RJ., Honda K., Zhu X., Cash AD., Nunomura A., Perry G., Smith MA. – Contribution of redox-active iron and copper to oxidative damage in Alzheimer disease – Ageing Research Review, 2004; 3 (3): 319-26.

Chabrier PE. – Stratégies thérapeutiques et maladie d'Alzheimer: que peuvent apporter les modèles animaux? – Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009

Chalmers K., Wilcock GK., Love S. – APOE epsilon 4 influences the pathological phenotype of Alzheimer's disease by favouring cerebrovascular over parenchymal accumulation of A beta protein – *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2003; 29 (3): 231-8.

Chaturvedi RK., Beal MF. – Mitochondrial approaches for neuroprotection – *Annals of th New York Academy of Sciences*, 2008; 1147:395-412.

Checler F. – Presenilins: structural aspects and posttranslational events – *Molecular Neurobiology*, 1999; 19 (3): 255-65.

Cherny RA., Atwood CS., Xilinas ME., Gray DN., Jones WD., McLean CA., Barnham KJ., Volitakis I., Fraser FW., Kim Y., Huang X., Goldstein LE., Moir RD., Lim JT., Beyreuther K., Zheng H., Tanzi RE., masters CL., Bush AI. – treatment with a copper-zinc chélater markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice – *neuron*, 2001; 30 (3): 665-76.

Chirita C., Necula M., Kuert nJ. – Ligand(dependant inhibition and reversal of tau filament formation – *Biochemistry*, 2004; 43 (10): 2879-87.

Chung S.H. – Aberrant phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease – *BMB Reports*, 2009; 42 (8); 467-74.

Clare L., Woods RT., Moniz Cook ED., Orrell M., Spector A. – Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia – *Cocharane Database Systeme Review*, 2003; (4).

Cleveland D.W., Hwo S.Y., Kirschner M.W. – Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly – *Journal of molecular Biology*, 1977; 116 (2): 225-247.

Cobb J.L., Wolf P.A., Au R., White R., D'Agostino R.B. – The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study – *Neurology*, 1995; 45 (9): 1707-12.

Corder EH., Saunders AM., Strittmatter WJ., Schmeichel DE., Gaskell PC., Small GW., Roses AD., Haines JL., Pericak-Vance MA. – Gene dose of apolipoprotéine E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families – *Science*, 1993; 261 (5123): 921-3.

Court J., Martin-Ruiz C., Piggott M., et al. – Nicotinic receptor abnormalities in Alzheimer's disease – *Biological Psychiatry*, 2001; 49: 175-184.

Crack PJ., Bray PJ. – Toll-like receptors in the brain and their potential roles in neuropathology – *Immunology and Cell Biology*, 2007; 85 (6): 476-80.

CraftS., Watson GS. – Insulin and neurodegenerative diseases: shared and specific mechanisms – *Lancet Neurology*, 2004; 3 (3): 169-78.

Crapper McLachlan DR., Dalton AJ., Kruck TP., Bell MY., Smith WL., Kalow W., Andrews DF. – Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease – *Lancet*, 1991; 337 (8753): 1304-8.

Cras P., Smith M.A., Richey P.L., Siedlak S.L., Mulvihill P., Perry G. – Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer's disease – *Acta Neuropathologica*, 1995; 89 (4): 291-5.

Cruz JC., Tseng HC., Goldman JA., Shih H., Tsai LH. – Aberrant cdk5 activation by p25 triggers pathological events leading to neurodegeneration and neurofibrillary tangles – *Neuron*, 2003; 40 (3): 471-83.

Czech C., Tremp G., Pradier L. – Presenilins and Alzheimer's disease: biological functions and pathogenic mechanisms – *progress in Neurobiology*, 2000; 60 (4): 363-84.

Dartigues JF., Gagnon M., Letenneur L., Commenges D., Barberger-Gateau P., Auriacombe S. Rigal B., Alperovitch. – The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results – *Rev Neurol*, 1991; 147 (3): 225-30.

Dartigues JF., Berr C., Helmer C., Letenneur L. – *Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer* – *Medecine Science*, 2002 ; n°6-7, volume 8.

DeKosky ST., Williamson JD., Fitzpatrick AL. et al, for the Ginkgo Evaluation Memory (GEM) Study Investigators. – Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial – *JAMA*, 2008; 300: 2253-2262.

Delacourte A., David J.P., Sergeant N., Buée L., Wattez A., Vermersch P., Ghozali F., Fallet-Bianco C., Pasquier F., Lebert F., Petit H., Di Menza C. – the biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease – *Neurology*, 1999; 52 (6): 1158-65.

Delacourte A., Sergeant N., Champain D., Wattez A., Maurage C.A., Lebert F., Pasquier F., David J.P. – Nonoverlapping but synergic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease – *Neurology*, 2002; 59 (3): 398-407.

Delacourte A. – De la physiopathologie au traitement de la maladie d'Alzheimer – *Rev Neurol*, 2006 ; 162 : 10, 909-912.

Delacourte A. – The natural and molecular history of Alzheimer's disease – *Journal of Alzheimers disease*, 2006; 9 (3): 187-94.

De la Monte SM., Wands JR. – Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed – *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2008 ; 2(6) : 1101-13.

De la Torre JC. - Alzheimer's disease is a vasocognopathy: a new term to describe its nature – *Neurol Res*, 2004; 26 (5): 517-24.

De la Torre JC. – Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics – *Lancet Neurology*, 2004; 3(3): 184-90.

Dickson D.W., Crystal H.A., Bevona C., Honer W., Vincent I., Davies P. – Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly- *Neurobiology of Aging*, 1995; 16 (3): 285-98.

Dickson T.C., Saunders H.L., Vickers J.C. – Relationship between apolipoprotéine E and the amyloid deposits and dystrophic neurites of Alzheimer's disease – Neuropathology and Applied Neurobiology, 1997; 23 (6): 483-91.

Dodel RC., Du Y., Depboylu C., Hampel H., Frolich L., Haag A., Hemmeter U., Paulsen S., Teipel SJ., Brettschneider S., Spottke A., Nolker C., Moller HJ., Wei X., Farlow M., Sommer N., Oertel WH. – Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease – Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2004; 75 (10): 1472-4.

Doody RS., Stevens JC., Beck C., Dubinsky RM., Kaye JA., Gwyther L., Mohs RC., Thal LJ., Whitehouse PJ., DeKosky ST., Cummings JL. – Practice parameter! Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology – Neurology, 2001; 56 (9): 1154-66.

Doody RS., Gavrilova SI., Sano M. et al, for the Dimebon Investigators. Effects of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled study – Lancet, 2008 ; 372 : 207-215.

Drewers G., Ebneth A., Preuss U., Mandelkow EM., Mandelkow E. – MARK, a novel family of protein kinase that phosphorylate microtubule-associated proteins and trigger microtubule disruption – Cell, 1997; 89 (2): 297-308.

Du B., Ohmichi M., Takahashi K., Kawagoe J., Ohshima C., Igarashi H. – Both estrogen and raloxifene protect against beta-amyloid-induced neurotoxicity in estrogen receptor alpha-transfected PC12 cells by activation of telomerase activity via Akt cascade – journal of Endocrinology, 2004; 183: 603-15.

Dubois B. – Pour une nouvelle conception de la maladie d'Alzheimer – La Revue de Médecine Interne, 2008 : 763-765.

Dubois B. – Actualités de la maladie d'Alzheimer – Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009; 67: 116-126.

Duyckaerts C., Hauw J.J., Piette F., Rainsard C., Poulain V., Bertiaux P., Escourolle R. – Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length – Acta Neuropathologica, 1985 ; 66 (1) : 72-4.

Duyckaerts C., Perruchini C., Lebouvier T., Potier M.C. – The lesions of the Alzheimer's disease : which therapeutic perspectives ? – Bull Acad Natl Med, 2008; 192 (2): 303-18; discussion 313-21.

Duyckaerts C., Panchal M., Delatour B., Potier M.C. – Neuropathologie morphologique et moléculaire de la maladie d'Azheimer – Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009 ; 67 : 127-35.

Edbauer D., Winkler E., Regula J.T., Pesold B., Steiner H., Haass C. – Reconstitution of the gamma-secretases activity – Nature Cell Biology, 2003; 5 (5): 486-8.

Eriksen JL., Sagi SA., Smith TE., Weggen S., Das P., McLendon DC., Ozols VV., Jessing KW., Zavitz KH., Koo EH., Golde TE. – NSAIDs and enantiomers of fluribuprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo – Journal of Clinical Investigation, 2003; 112 (3): 440-9.

Etchamendy N., Enderlin V., Marighetto A., Vouimba R.M., Pallet V., Jaffard R., Higuret P. – Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling – Journal of Neuroscience, 2001; 21 (16): 6423-9.

Etminan M., Gill S., Samii A. – Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies – BMJ, 2003; 327 (7407): 128.

Etude GUIDAGE 2002-2009.

Fassbender K., Simons M., Bergmann C., Stroick M., Lutjohann D., Keller P., Runz H., Kuhl S., Bertsch T., von Bergmann K., Hennerici M., Beyreuther K., Hartmann T. – Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptide Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo – Proceedings of the National Academy of Science, 2001; 98 (10): 5856-61.

Ferri CP., Prince M.; Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang H., Jorm A., Mathers C., Menezes PR., Rimmer E., Scauzufca M. – Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study – Lancet, 2005; 366 (9503): 2112-7.

Fiorucci S., Antonelli E., Burgaud JL., Morelli A. – Nitric oxide-releasing NSAIDs : a review of their current statues – Grug Safety, 2001; 24 (11): 801-11.

Fiorucci S., Antonelli E. – NO-NSAIDs: from inflammatory mediators to clinical readouts – Inflammatory and Allergy Drug Targets, 2006; 5(2): 121-31.

Florent-Béchar S., Desbène C., Garcia P., Allouche A., Youssef F., Escanyé MC., Koziel V., Hanse M., Malapate-Armand C., Stenger C., Kriem B., Yen-Potin FT., Olivier JL., Pillot T., Oster C. – The essential role of lipids in Alzheimer's disease – Biochimie 91, 2009; 804-809.

Forette F., Seux ML., Staessen JA., Thijs L., Birkenhager WH., Babarskiene MR., Babeanu S., Bossini A., Gil-Extrema B., Girerd X., Laks T., Lilov E., Moisseyev V., Tuomilehto J., Vanhanen H., Webster J., Yodaf Y., Fagard R. – Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial – Lancet, 1998; 352 (9137): 1347-51.

Frackowiak J., Wisniewski H.M., Wegiel J., Merz G.S., Iqbal K., Wang K.C. – Ultrastructure of the microglia that phagocytose amyloid and the microglia that produce beta-amyloid fibrils – Acta Neuropathologica, 1992; 84 (3): 225-33.

Frazzini V., Rockabrand E., Moccagiani E., Sensi S.L. – Oxidative stress and brain aging: is zinc the link? – Biogerontology, 2006; 7 (5-6): 307-14.

Friedhoff P., von Bergen M., Mandelkow E.M., Davies P., Mandelkow E. – A nucleated assembly of Alzheimer paired helical filaments – Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998; 95 (26): 15712-7.

Froestl W., Gallagher M., Jenkins H., et al. – SGS742: the first GABA(B) receptor antagonist in clinical trials – Biochemical Pharmacology, 2004; 68: 1479-1487.

Galas M.C., Dourlen P., Bégard S., Ando K., Hamdane M., Buée L. – The peptidylprolyl cis/trans-isomerase Pin1 modulates stress-induced dephosphorylation of Tau in neurons. Implication in a pathological mechanism related to Alzheimer disease – the Journal of Biological Chemistry, 2006; 281 (28): 19296-304.

Garvey WT., Kwon S., Zheng D., Shaughnessy S., Wallace P., Hutto A., Pugh K., Jenkins AJ., Klein RL., Liao Y. – Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance – Diabetes, 2003; 52 (2): 453-62.

Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L., Johansson B., Mortimer J.A., Berg S., Fiske A., Pedersen N.L. – Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease – Archives of General Psychiatry, 2006; 63 (2): 168-74.

Gervais F., Chalifour R., Garceau D., Kong X., Laurin J., McLaughlin R., Morissette C., Paquette J. – Glycosaminoglycan mimetics : a therapeutic approach to cerebral amyloid angiopathy – Amyloid, 2001; Suppl 1:28-35.

Gervais F., Paquette J., Morissette C., Krzywkowski P., Yu M., Azzi M., Lacombe D., Kong X., Aman A., Laurin J., Szarek WA., Tremblay P. – Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis – Neurobiology of Aging, 2007 ; 28 (4) : 537-47.

Ghavami A., Hirst WD., Novak TJ. – Selective phosphodiesterase (PDE)-4 inhibitors: a novel approach to treating memory deficit? – Drugs, 2006; 7: 63-71.

Ghoshal N., Smiley J.F., DeMaggio A.J., Hoekstra M.F., Cochran E.J., Binder L.I., Kuret J. – A new molecular link between the fibrillar and granulovascular lesions of Alzheimer's disease – American Journal of Pathology, 1999; 155 (4): 1163-72.

Ghribi O. – Potential mechanisms linking cholesterol to Alzheimer's disease-like pathology in rabbit brain, hippocampal organotypic slices, and skeletal muscle – journal of Alzheimers disease, 2008; 15 (4): 673-84.

Gibson Wood W., Eckert GP., Igbavboa U., Muller WE. – Amyloid beta-protein interactions with membranes and cholesterol: causes or casualities of Alzheimer's disease – Biochimica et Biophysica Acta, 2003; 1610 (2): 281-90.

Gilman S., Koller M., Black RS., Jenkins L., Griffith SG., Fox NC., Eisner L., Kirby L., Rovira MB., Forette F., Orgogozo JM. – Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial – Neurology, 2005; 64(9): 1553-62.

Gladkevich A., Bosker F., Korf J., Yenkoyan K., Vahradyan H., Aghajanov M. – Prolin-rich polypeptides in Alzheimer's disease and neurodegenerative disorders. Therapeutic potential or mirage? – Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological psychiatry, 2007; 1347-1355.

Glenner G.G., Wong C.W. – Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein – Biochemical and Biophysical Research Communications, 1984; 120 (3): 885-90.

Glynn RJ., Beckett LA., Hebert LE., Morris MC., Scherr PA., Evans DA. – Current and remote blood pressure and cognitive decline – Journal of the American Medical Association, 1999; 281 (5): 438-45.

Goedert M., Spillantini M.G., Jakes R., Rutherford D., Crowther R.A. – Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease – Neuron, 1989; 3 (4): 19-26.

Goedert M., Jakes R., Spillantini M.G., Hasegawa M., Smith M.J., Crowther R.A. – Assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments induced by sulphated glycosaminoglycans – Nature, 1996; 383 (6600): 550-3.

Gomez-Isla T., Hollister R., West H., Mui S., Growdon J.H., Petersen R.C., Parisi J.E., Hyman B.T. – Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease – Annals of Neurology, 1997; 41 (1): 17-24.

Gong C.X., Singh T.J., Grundke-Iqbali I., Iqbal K. – Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain – the Journal of Neurochemistry, 1993; 61 (3): 921-7.

Good P.F., Perl D.P., Bierer L.M., Schmeidler J. – Selective accumulation of aluminium and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: a laser microprobe study – Annals of Neurology, 1992; 31 (3): 286-92.

Gorelick PB. – Risk factors for vascular dementia and Alzheimer's disease – Stroke, 2004; 35 (11 suppl 1): 2620-2.

Goodenough S., Schleusner D., Pietrzik C., Skutella T., Behl C. – Glycogen synthase kinase 3beta links neuroprotection by 17beta-estrogen to key Alzheimer processes – Neuroscience, 2005; 132: 581-9.

Götz J., Chen F., van Dorpe J., Nitsch R.M. – Formation of neurofibrillary tangles in P301L tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils – Science, 2001; 293 (5534): 1491-5.

Götz J., Schild A., Hoerndl F., Pennanen L. – Amyloid-induced neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease; insight from transgenic mouse tissue-culture models – International Journal of Developmental Neuroscience, 2004; 22 (7): 453-65.

Graff MJ., Vernooij-Dassen MJ., Thijssen M., Dekker J., Hoefnagels WH., Rikkert MG. – Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomized controlled trial – BMJ, 2006; 333 (7580): 1196.

Greenamyre JT., Young AB. – Axcitatory amino acids and Alzheimer's disease – Neurobiology of Aging, 1989; 10 (5): 593-602.

Greenamyre JT., Porter RH. – Anatomy and physiology of glutamate in the CNS – Neurology, 1994; 44 (11 suppl 8): S7-13.

Grignon Y., Duyckaerts C., Bennecib M. Hauw J.J. – Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease – Acta Neuropathologica, 1998; 95 (4): 395-406.

Grimes CA., Jope RS. – The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling – Progress in Neurobiology, 2001; 65 (5): 391-426.

Grodstein F., Chen J., Wilson RS., Manson JE. – Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwellings elderly women – Diabetes Care, 2001; 24 (6): 1060-5.

Haffner SM – Management of dyslipidemia in adults with diabetes – Diabetes Care, 1998; 21 (1): 160-78.

Hajjar I., Schumpert J., Hirth V., Wieland D., Eleazer GP. – The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment – Journal of Gerontology: Biological Sciences and Medical Sciences, 2002; 57 (7): M414-8.

Halverson R.A., Lewis J., frausto S., Hutton M., Muma N.A. – Tau protein is cross-linked by transglutaminase in P301L tau transgenic mice – the Journal of Neuroscience, 2005; 25 (5): 1226-33.

Hama E., Shiritani K., Masumoto H., Sekine-Aizawa Y., Aizawa H., Saido T.C. – Clearance of extracellular and cell-associated amyloid beta peptide through viral expression of neprilysin in primary neurons – The Journal of Biochemistry, 2001; 130 (6): 721-6.

Hamdane M., Sambo A.V., Delobel P., Bégard S., Violleau A., Delacourte A., Bertrand P., Benavides J., Buée L. – Mitotic-like tau phosphorylation by p25-Cdk5 kinase complex – the Journal of Biological Chemistry, 2003; 278 (36): 34026-34.

Hamdane M., Dourle P., Brettville A., Sambo A.V., Ferreira S., Ando K., Kerdraon O., Bégard S., Geay L., Lippens G., Sergeant N., Delacourte A., Maurage C.A., Galas M.C., Buée L. – Pin1 allows for differential tau dephosphorylation in neuronal cells – Molecular and Cellular Neuroscience, 2006; 32 (1-2): 155-60.

Hampel H., Buerger K., Kohnken R., Teipel SJ., Zinkowski R., Moeller HJ., Rapoport S., Davies P. – Tracking of Alzheimer's disease progression with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 – Annals of Neurology, 2001; 49: 545-546.

Hanon O., Pequignot R., Seux ML., Lenoir H., Bune A., Rigaud AS., Forette F., Girerd X. – Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints – Journal of Hypertension, 2006; 24 (10): 2101-7.

Hanon O., Seux ML., Lenoir H., Rigaud AS., Forette F. – Prevention of dementia and cerebroprotection with antihypertensive drugs – Currents Hypertension Reports, 2004; 6(3): 201-7.

Harman SM., Brinton EA., Clarkson T., Heward CB., Hecht HS., Karas RH. – Is the WHI relevant to HRT started in the perimenopause? – Endocrine, 2004; 24: 195-202.

Harris-White ME., Chu T., Miller SA., Simmons M., Teter B., Nash D., Cole GM., Frautschy SA. – Estrogen (E2) and glucocorticoid effects on microglia and Abeta clearance in vitro and in vivo – Neurochemistry International, 2001; 39 (5-6): 435-48.

Harris JR. – In vitro fibrillogenesis of the amyloid beta 1-42 peptide: cholesterol potentiation and aspirin inhibition – Micronutrition, 2002; 33 (7-8): 609-26.

HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles, 2008.

Hashiguchi M., Sobue K., Paudel H.K. – 14-3-3zeta is an effector of tau protein phosphorylation – The Journal of Biological Chemistry, 2000; 275 (33): 25247-54.

Hayashi H., Igbavboa U., Hamanaka H., Kobayashi M., Fujita SC., Wood WG., Yanagisawa K. – cholesterol is increased in the exofacial leaflet of synaptic plasma membranes oh human apolipoprotein E4 knock-in mice – neuroreport, 2002; 13 (4): 383-6.

He Y., Duyckaerts C., Delaère P., Piette F., Hauw J.J. – Alzheimer's lesions labeled by anti-ubiquitin antibodies: comparison with other staining techniques. A study of 15 cases graded intellectual status in ageing and Alzheimer's disease – Neuropathology and Applied neurobiology,, 1993; 19 (4): 364-71.

Hebert LE., Scherr PA., McCann JJ., Beckett LA., Evans DA. – Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? – American Journal of Epidemiology, 2001; 153 (2): 132-6.

Hellstrom-Lindahl E., Mousavi M., Ravid R., Nordberg A. – reduced levels of Abeta 40 and Abeta 42 in brains of smoking controls and Alheimer's patients – Neurobiology of Disease, 2004; 15: 351-360.

Henderson VW., Benke KS., Green RC., Cupples LA., Farrer LA. – Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interactions with age – Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2005; 76: 103-5.

Hestad KA., Engedal K. – Antihypertensive medication is associated with less cognitive impairment in the very old with apolipoprotein-E epsilon A allele – Drugs Aging, 2006; 23 (9): 723-31.

Hewitt C.D., Savory J., Wills M.R. – Aspects of aluminium toxicity – Clinics in Laboratory Medicine, 1990; 10 (2): 403-22.

Heyn P., Abreu BC., Ottenbacher KJ. – The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis – Archive of Physical Medicine and Rehabilitaion, 2004; 85 (10): 1694-704.

Hirata K., Yamaguchi H., Takamura Y. – A novel neurotrophic agent T-817MA attenuates amyloid-beta-induced neurotoxicity and promotes neurite outgrowth in rat cultured central nervous system neurons – Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005; 314: 252-259.

Hofman A., Ott A., Breteler MM., Bots ML., Slooter AJ., van Harskamp F., van Duijn CN., Van Broeckhoven C., Grobbee DE. – Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study – Lancet, 1997; 349 (9046): 151-4.

Honig LS., Tang MX., Albert S., Costa R., Luchsinger J., Manly J., Stern Y., Mayeux R. – Stroke and the risk of Alzheimer disease – Archives of Neurology, 2003; 60 (12): 1707-12.

Hoozemans JJ., Veerhuis R., ROzemuller AJ., Eikelenboom P. – non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease – Current Drug Targets, 2003; 4(6): 461-8.

House E., Collingwood J., Khan A., Korczakina O., Berthon G., Exley C. – Aluminium, iron, zinc and copper influence the in vitro formation of amyloid fibrils of Abeta42 in a manner which may have consequences for metal chelation therapy in Alzheimer's disease – Journal of Alzheimers Disease, 2004; 6(3): 291-301.

Hsiung GY., Sadovnick AD., Feldman H. – Apolipoprotein E epsilon 4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from Canadian Study of Health and Aging – CMAJ, 2004; 171 (8): 863-7.

Hu J., Igarashi A., Kamata M., Nakagawa H. – Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide, retards Abeta aggregation, deposition, fibril formation and inhibits cytotoxicity – the Journal of Biological Chemistry, 2001; 276 (51): 47863-8.

Huang X., Atwood C.S., Moir R.D., Hartshorn M.A., Vonsattel J.P., Tanzi R.E., Bush AI. – Zinc-induced Alzheimer's Abeta 1-40 aggregation is mediated by conformational factors – The Journal of Biological Chemistry, 1997; 272 (42): 26464-70.

Hugon J., Paquet C. – Approches moléculaires et thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer – Morphologie, 2007; 91: 221-225.

Ibach B., Haen E., marienhagen J., Hajak G. – Clioquinol treatment in familiar early onset of Alzheimer's disease: a case report – Pharmacopsychiatry, 2005; 38 (4): 178-9.

Institut National de la Statistique et des Etudes Épidémiologiques (INSEE)

In't Veld BA., Launer LJ., Breteler MM., Hofman A., Stricker BH. – Pharmacologic agents associated with a preventive effect on Alzheimer's disease: a review of the epidemiologic evidence – Epidemiologic Reviews, 2002; 24 (2): 248-68.

Iqbal K., Grundke-Iqbali I. – Pharmacological approaches of neurofibrillary degeneration – Current Alzheimer Research, 2005; 2 (3): 335-41.

Irie F., Fitzpatrick AL., Lopez OL., Kuller LH., Peila R., Newman AB., Launer LJ. – Enhanced risk for Alzheimer disease in person with type 2 diabetes and APOE epsilon 4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study – Archives of Neurology, 2008; 65 (1): 89-93.

Ishiguro K., Takamatsu M., Tomizawa K., Omori A., Takahashi M., Arioka M., Uchida T., Imahori K. – Tau protein kinase A converts normal tau protein into A68-like component of paired helical filaments – *The Journal of Biological chemistry*, 1992; 276 (15): 10897-901.

Ishiguro K., Shiratsuchi A., Sato S., Omori A., Arioka M., Kobayashi S., Uchida T., Imahori K. – Glycogen synthase kinase 3 beta is identical to tau protein kinase 1 generating epitopes of paired helical filaments – *FEBS Letters*, 1993; 325 (3): 167-72.

Ishiguro K., Kobayashi S., Omori A., Takamatsu M., Yonekura S., Anzai K., Imahori K., Uchida T. – Identification of the 23kDa subunit of tau protein kinase 2 as a putative activator of cdk5 in bovine brain – *FEBS Letters*, 1994; 342 (2): 203-8.

Ishiguro K., Ohno H., Arai H., Yamaguchi H., Urakami K., Park JM., Sato K., Kohno H., Imahori K. – Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease – *Neuroscience Letter*, 1999; 91-94.

Istrin G., Bosis E., Solomon B. – Intravenous immunoglobulin enhances the clearance of fibrillar amyloid-beta peptide – *Journal of Neuroscience Research*, 2006; 84 (2): 434-43.

Jarvik GP., Wijsman EM., Kukull WA., Schellenberg GD., Yu C., Larson EB. – Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study – *Neurology*, 1995; 45 (6): 1092-6.

Jick H., Zornberg GL., Jick SS., Seshadri S., Drachman DA. – Statins and the risk of dementia – *Lancet*, 2000; 356 (9242): 1627-31.

Johnson G.V., Cox T.M., Lockhart J.P., Zimmerman M.D., Powers R.E.; - Transglutaminase activity is increased in Alzheimer's disease brain – *Brain Research*, 1997; 751 (2): 323-9.

Jones RW., Kivipelto M., Feldman H., Sparks L., Doody R., Waters DD., Hey-Hadavi J., Breazna A., Schindler RJ., Ramos H. – The atorvastatin/donépézil in Alzheimer's Disease Study (LEADe): design and baseline characteristics – *Alzheimer Dement*, 2008; 4 (2): 145-53.

Kadir A., Andreasen N., Almkvist O. et al. – Effect of phenylserine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease – *Annals of Neurology*, 2008; 63: 621-631.

Kalaria RN. – Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease – *Pharmacology and Therapeutics*, 1996; 72 (3): 193-214.

Kalaria RN. – Small vessels disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations – *Cerebrovascular Disease*, 2002; Supplement n°2: 48-52.

Kametani F. – Epsilon-secretase: reduction of amyloid precursor protein epsilon-site cleavage in Alzheimer's disease – *Current Alzheimer Research*, 2008; 5 (2): 165-71.

Kang J., Lemaire H.G., Unterbeck A., Salbaum J.M., Masters C.L., Grzeschik K.H., Multhaup G., Beyreuther K., Müller-Hill B. – The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor – *Nature*, 1987; 325 (6106): 733-6.

Kawahara M., Kato M., Kuroda Y. – Effects of aluminium on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of beta-amyloid protein – Brain Research, 2001; 55 (2): 211-7.

Kehoe P., Wilcock G. – Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease, - Lancet Neurology, 2007; 6: 373-78.

Khachaturian AS., Zandi PP., Lyketsos CG., Hayden KM., Skoog I., Norton MC., Tschanz JT., Mayer LS., Welsh-Bohmer KA., Breitner JC. – Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study – Archives of Neurology, 2006; 63 (5): 686-92.

Kirsch C., Eckert GP., Mueller WE. – Statin effects on cholesterol micro-domains in brain plasma membranes – Biochemical Pharmacology, 2003; 65 (5): 843-56.

Kivipelto M., Helkala EL., Laakso MP., Hanninen T., Hallikainen M., Alhainen K., Soininen H., Tuomilehto J., Nissinen A. – Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study – BMJ, 2001; 322 (7300): 1447-51.

Kivipelto M., Solomon A. – Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease- epidemiological evidence – Acta Neurologica Scandinavica Supplementum, 2006; 185:50-7.

Klaiber EL., Vogel W., Rako S. – A critique of the Women'sHealth Initiative hormone therapy study – Fertil steril, 2005; 84: 1589-601.

Kohnken R., Buerger K., Zinkowski R., Miller C., Kerkman D., DeBernardis J., Shen J., Moller HJ., Davies P., Hampel H. – detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients – Neuroscience Letter, 2000; 187-190.

Kokoszka J.E., Coskun P., Esposito L.A., Wallace D.C. - - Increased mitochondrial oxidative stress in the Sod2 mouse results in the age –related decline of mitochondrial function culminating in increased apoptosis – Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001; 98 (5): 2278-83.

Kosunen O., Talasniemi S., Lehtovirta M., Heinonen O., Helisalmi S., Mannermaa A., Paljarvi L., Ryynanen M., Riekkinen PJ., Soininen H. – Relationof coronary atherosclerosis and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer patients – Stroke, 1995; 26 (5): 743-8.

Krug R., Molle M., Dodt C., Fehm HL., Born J. – Acute influences of estrogen and testosterone on divergent and convergent thinking in post-menopausal women – Neuropsychopharmacology, 2003; 28: 1538-45.

Kruman II., Kumaravel TS., Lohani A., Pedersen WA., Cutler RG., Kruman Y., Haughey N., LEE J., Evans M., Mattson MP. – Folic acid deficiency and homocystéine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease – The Journal of Neuroscience, 2002; 22 (5): 1752-62.

Kuroda Y., kobayashi K., Ichikawa M., Kawahara M., Muramoto K. – Application of long-term cultured neurons in aging and neurological research: aluminium neurotoxicity, synaptic degeneration and Alzheimer's disease – Gerontology, 1995; 41 Supplement 1: 2-6.

Lahiri DK., Chen D., Maloney B. et al – The experimental Alzheimer's disease drug posiphen [(+)-phenserine] lowers amylo-beta peptide levels in cell culture and mice – Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics , 2007; 320: 386-396.

Landreth GE., Heneka MT. – Anti-inflammatory actions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in Alzheimer's disease – Neurobiology of Aging, 2001; 22 (6): 937-44.

Lannfelt L., Blennow K., Zetterberg H., Batsman S., Ames D., Harrison J., Masters CL., Targum S., Bush AI., Murdoch R., Wilson J., Ritchie CW. – Safety, efficacy and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomized, placebo-controlled trial – Lancet Neurology, 2008; 7 (9): 779-86.

Lanz TA., Himes CS., Pallante G., Adams L., Yamazaki S., Amore B., Merchant KM. – The gamma-secretase inhibitor N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine-t-butyl ester reduces Abeta levels in vivo in plasma and cerebrospinal fluid in young (plaque free) and aged (plaque bearing) mice – Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003; 305 (3): 864-71.

Larson EB., Wang L., Bowen JD., McCornick WC., Teri L., Crane P., Kukull W. – Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older – Annals of Internal Medicine, 2006; 144 (2): 73-81.

Launer LJ., White LR., Petrovitch H., Ross GW., Curb JD. – Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study – Neurobiology, 2001; 57 (8): 1447-52.

Leclerc C., Genuit-Leclerc L., Citerne O. – Bradycardie liée à la galantamine – Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2008 ; 949-952.

Lee EB;, Leng LZ., Zhang B., Kwong L., Trojanowski JQ., Abel T., Lee VM. – Targeting amyloid-beta peptide oligomers by passive immunization with a conformation-selective monoclonal antibody improves learning and memory in APP transgenic mice – The journal of Biological Chemistry, 2000-; 281 (7): 4292-9.

Lee M.S., Kwon Y.T., Li M., Peng J., Friedlander R.M., Tsai L.H. – Neurotoxicity induces cleavage of p35 to p25 by calpain – Nature, 2000; 405 (6784): 360-4.

Lee M.S., Tsai L.H. – Cdk5: one of the links between senile plaques and neurofibrillary tangles? – Journal of Alzheimers disease, 2003; 5 (2): 127-37.

Leissring M.A., Farris W., Chang A.Y., Walsh D.M., Wu X., Sun X., Frosch M.P., Selkoe D.J. – Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary tangles, and premature death – Neuron, 2003; 40 (6): 1087-93.

Lemere CA., Maron R., Selkoe DJ., Weiner HL. – Nasal vaccination with beta-amyloid peptide for the treatment of AD – DNA Cell Biology, 2001; 20 (11): 705-11.

Lester-Coll N., Riviera E.J., Soscia SJ., Doiron K., Wands JR., de la Monte SM. – Intracerebral streptozocin model of type 3 diabetes : relevance to sporadic Alzheimer's disease – Journal of Alzheimers disease, 2006 ; 9 (1) : 13-33.

Letenneur L., Launer LJ., Andersen K., Dewey ME., Ott A., Copeland JR., Dartigues JF., Kragh-Sorensen P., Baldereschi M., Brayne C., Lobo A., Martinez-Lepage JM., Stijnen T., Hofman A. – Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group – American Journal of Epidemiology, 2000; 151 (11) : 1064-71.

Li G., Higdon R., Kukull WA., Peskind E., Van Valen Moore K., Tsuang D., van Belle G., McCormick W., Bowen JD., Teri L., Schellenberg GD., Larson EB. – Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study – Neurology, 2004; 63 (0): 1624-8.

Lin MT., Beal MF. – Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases – Nature, 2006; 443: 787-795.

Liu F., Grunke-Iqbal I., Iqbal K., Gong C.X. – Contributions of proteins phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation – European Journal of Neuroscience, 2005; 22 (8): 1942-50.

Logroscino G., Kang JH., Grodstein F. – Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years – BMJ, 2004 ; 328 (7439) : 548.

Lovell M.A., Robertson J.D., Teesdale W.J., Campbell J.L., Markesberry W.R. – Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques – The Journal of Neurological Sciences, 1998; 158 (1): 47-52.

Lu K.M. – Pinning down cell signaling, cancer and Alzheimer's disease – Trends in Biochemical Sciences, 2004; 29 (4): 200-9.

Lu T., Pan Y., Kao S.Y., Li C., Kohane I., Chan J., Yankner B.A. – Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain – Nature, 2004; 429 (6994): 883-91.

Lucas JJ., Hernandez F., Gomes-Ramos P., Moran MA., Hen R., Avila J. – Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice – EMBO Journal, 2001; 20 (1-2): 27-39.

Luchsinger JA., Tang MX., Stern Y., Shea S., Mayeux R. – Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort – American Journal of Epidemiology, 2001; 154 (7): 635-41.

Luchsinger J.A., Mayeux R. – Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease – Current Atherosclerosis Report, 2004; 6 (4): 261-6.

Luchsinger JA., Tang MX., Shea S., Mayeux R. – Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease – Neurology, 2004; 63 (7): 1187-92.

Luo Y., Bolson B., Kahn S., Bennett B.D., Babu-Kahn S., Denis P., Fan W., Kha H., Zhang J., Gong Y., Martin L., Louis J.C., Yan Q., Richards W.G., Citron M., Vassar R. – Mice deficient in BACE A, the Alzheimer's β -secretase, have normal phenotype and abolished β -amyloid generation – Nature Neuroscience, 2001; 4: 231-232.

Luthra K., Tripathi M., Grover R., Dwivedi M., Kumar A., Dey AB. – Apolipoprotein E gene polymorphism in Indian patients with Alzheimer's disease and vascular dementia – Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2004; 17 (3): 132-5.

Lutjohann D., Stroick M., Bertsch T., Kuhl S., Lindenthal B., Thelen K., Andersson U., Bjorkhem I., Bergmann K., Fassbender K. – High doses of simvastatin, pravastatin, and cholesterol reduce brain cholesterol synthesis in guinea pigs – Steroids, 2004; 69 (6): 431-8.

Mackenzie IR., Munoz DG. – Nonsteroidal anti-inflammatory drug and Alzheimer-type pathology in aging – Neurology, 1998; 50 (4): 986-90.

Mackenzie IR. – Postmortem studies of the effect of anti-inflammatory drugs on Alzheimer-type pathology and associated inflammation – Neurobiology of Aging, 2001; 22 (6): 819-22.

Macknight C., Rockwood K., 1walt E., McDowell I. – Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging – Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2002; 14 (2): 77-83.

Mailliot C., Sergeant N., Bussière T., Caillet-Boudin M.L., Buée L – phosphorylation of specific sets of tau isoforms reflects different neurofibrillary degeneration processes – FEBS Letters, 1998; 433 (3): 201-4.

Malapate-Armand C., Desbene C., Pillot T., Olivier JL. – Diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer: avancées, limites et perspectives – Revue Neurologique 165, 2009: 511-520.

Mandel S., Amit T., Bar-Am O., Youdim MBH. – Iron dysregulation in Alzheimer's disease: multimodal permeable iron chelating drugs, possessing neuroprotective-neurorescue and amyloid precursor protein-processing regulatory activities as therapeutic agents – Progress in Neurobiology, 2007; 348-360.

Mandelkow EM., Thies E., Trinczek B., Biernat J., Mandelkow E. – MARK/PAR1 kinase is a regulator of microtubule-dependant transport in axons – The Journal of Cell Biology, 2004; 167 (1): 99-110.

Maret W. – The function of zinc metallothionein: a link between cellular zinc and redox state – The Journal of Nutrition, 2000; 130 (5S Supplement): 1455S-8S.

Marr R.A., Rockenstein E., Mukherjee A., Kindy M.S., Hersh L.B., Gage F.H., Verma I.M., masaliah E. – Neprilysin gene transfer reduces human amyloid pathology in transgenic mice – The Journal Of Neuroscience, 2003; 23 (6): 1992-6.

Masaliah E., terry R.D., De Teresa R.M., Hansen L.A. – Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease – Neuroscience Letters, 1989; 103 (2): 234-9.

Matsuoka Y., Youroukhin Y., Gray AJ., Ma L., hirata-Fukae C., Li HF., Feng L., Lecanu L., Walker BR., Planel E., Arancio O., Gozes I., Aisen PS. – A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of

Alzheimer's disease – Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008; 325 (1): 146-53.

Mattson M.P. – Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivates – Physiological reviews, 1997; 77 (4): 1081-132.

Mattson M.P., Keller J.N., Begley J.G. – Evidence for synaptic apoptosis – Experimental Neurology, 1998; 153 (1): 35-48.

Mayeux R., Stern Y.; Ottman R., Tatemichi TK., Tang MX., Maestre G., Ngai C., Tycko B., Ginsberg H. – the apolipoprotein epsilon 4 allele in patient with Alzheimer's disease – Annals of Neurology, 1993; 34 (5): 752-4.

McGuiness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. – Statins for the prevention of dementia – Cochrane Database System Review, 2009; (2): CD003160.

McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. – Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Forces on Alzheimer's disease – Neurology, 1984; 34 (7): 939-44.

McLachlan D.R., Fraser P.E., Dalton A.J.; - Aluminium and the pathogenesis of Alzheimer's disease: a summary of evidence – Ciba Found Symp., 1992; 169: 87-98.

McLaurin J., Franklin T., Chakrabarty A., Fraser PE. – Phosphatidylinositol and involvement in Alzheimer amyloid-beta fibril growth and arrest – Journal of Molecular Biology, 1998; 278 (1): 183-94.

McLaurin J., Golomb R., Jurewicz A., Antel JP., Fraser PE. – Inositol stereoisomers stabilize an oligomeric aggregate of Alzheimer amyloid beta peptide and inhibit abeta-induced toxicity – Journal of Molecular Biology, 2000; 275 (24): 18495-502.

McLaurin J., Darabie AA.? Morrison MR. – Cholesterol, a modulator of membrane-associated Abeta-fibrillogenesis – Pharmacopsychiatry, 2003; 36 Suppl 2: S130-5.

Messier C., Gagnon M. – Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer's disease and diabetes – Behavioural Brain Research, 1996; 75 (1-2): 1-11.

Metsaars W.P., Hauw J.J., van Welsem M.E., Duyckaerts C. – A grading system of Alzheimer lesions in neocortical areas – Neurobiology of Aging, 2003; 24 (4): 563-72.

Michaelis ML., Georg G., Telikepalli H., McInntosh M., Rajewski RA. – Ongoing in vivo studies with cytoskeletal drugs in tau transgenic mice – Current Alzheimer Research, 2006; 3 (3): 215-9.

Michaelis ML., Seyb KI., Ansra S. – Cytoskeletal integrity as a drug target – Current Alzheimer Research, 2005, 2005; 2 (2): 227-9.

Minners JS., Van Helmond Z., Chalmers K., Wilcock G., Love S., Kehoe PG. – Decreased expression and activity of néprilysine in Alzheimer disease are associated with cerebral amyloid angiopathy – Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2006; 65 (10): 1012-21.

Morgan D., Diamond DM., Gottschall PE., Ugen KE., Dickey C., Hardy J., Duff K., Jantzen P., DiCarlo G., Wilcock D., Connor K., Hatcher J., Hope C., Gordon M., Arendash GW. – A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease – Nature, 2000; 408 (6815): 982-5.

Morishima-Kawashima M., Hasegawa M., Takio K., Suzuki M., Yoshida H., Watanabe A., titani K., Ihara Y. – Hyperphosphorylation of tau in PHF – Neurobiology of Aging, 1995; 16 (3): 365-71.

Morris MC., Evans DA., Bienias JL., Tangney CC., Bennett DA., Aggarwal N., Schneider J., Wilson RS. – Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease – Archives of Neurology, 2003; 60 (2): 194-200.

Morris MS – Homocysteine and Alzheimer's disease – the Lancet Neurology, 2003; 2 (7): 425-8.

Mosconi L., Brys M., Glodzik-Sobanska L., De Santi S., Rusinek H., De Leon MJ. – Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging – Experimental Gerontology, 2007; 42: 129-138.

Movsesyan N., Ghochikyan A., Mkrtchyan M., Petrushina I., Davtyan H., Olkhanud PB., Head E., Biragyn A., Cribbs DH., Agadjanyan MG. – Reducing AD-like pathology in 3xTg-AD model by DNA épitope vaccine – a novel immunotherapeutic strategy – PloS One, 2008; 3 (5): e2124.

Mullan M., Crawford F. – Genetic and molecular advances in Alzheimer's disease – Trends in Neuroscience, 1993; 16 (10): 398-403.

Münch G., Thome J., Foley P., Schinzel R., Riederer P. – Advances in glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease – Brain Research. Brain Research Review, 1997; 23 (1-2): 134-43.

Mussel M., Hewer W., Kulzer B., Bergis K., Rist F. – Effects of improved glycaemic control maintained for 3 months on cognitive function in patients with Type 2 diabetes – Diabet Medicine, 2004; 21 (11): 1253-6.

Nagy Z., Esiri M.M., Smith A.D. – the cell division cycle and the pathophysiology of Alzheimer's disease – Neuroscience, 1998; 87 (4): 731-9.

Näslund J., Haroutunian V., Mohs R., Davis K.L., Greengard P., Buxbaum J.D. – Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline – JAMA, 2000; 283 -12: 1571-7.

Necula M., Chirita CN., Kuret J. – cyanine dye N744 inhibits tau fibrillization by blocking filament extension : implications for the treatment of taupathic neurodegenerative disorders – Biochemistry, 2005 ; 44 (30) :10227-37.

Nicoll JA., Barton E., Boche D., Neal JW., Ferrer I., Thompson P., Vlachouli C., Wilkinson D., Bayer A., Games D., Seubert P., Schenk D., Holmes C. – Abeta species removal after abeta41 immunization – Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2006; 65 (11): 1040-8.

Nimmerjahn F., Ravetch JV. – The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox – Journal of Experimental Medicine, 2007; 204 (1): 11-5.

Noble W., Planel E., Zehr C., Olm V., Meyerson J., Suleiman F., Gaynor K., Wang L., LaFrancois J., Feinstein B., Burns M., Krishnamurti P., Wen Y., Bhat R., Lewis J., Dickson D., Duff. – Inhibition of the glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo – Proceedings of the National Academy of Science, 2005; 102 (19): 6990-5.

Oddo S., Billings L., Kesslak JP., Cribbs DH., LaFerla FM; - Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the protéasomes – Neuron, 2004; 43 (3): 321-32.

Olin, J., Schneider L. – Galantamine for Alzheimer's disease – Cochrane Database System Review, 2001; (4): CD001747.

Organisation Mondiale de la Santé

Orrell M., Spector A., Thorgrimsen L., Woods B. – A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia – International Journal of Geriatric Psychology, 2005; 20 (5): 446-51.

Otsuka M., Yamaguchi K., Ueki A. – Similarities and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia from the viewpoint of nutrition – Annals of the New York Academy of Sciences, 2002; 977: 155-61.

Ott A., Stolk R.P., van Harckamp F., Pols H.A., Hofman A., Breteler M.M. – Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study – Neurology, 1999; 53 (9): 1937-42.

Paleologos M., Cummings RG., Lazarus R. – Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment – American Journal of Epidemiology, 1998; 148 (1): 45-50.

Papademetriou V. – Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature – Geriatrics, 2005; 60 (1): 20-2, 24.

Papassotiropoulos A., Lutjohann D., Bagli M., Locatelli S., Jessen F., Buschfort R., Ptok U., Bjorkhem I., von Bergmann K., Heun R. – 25S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid is elevated in early stages of dementia – Journal of Psychiatric Research, 2002; 36 (1): 27-32.

Pappolla MA., Bryant-Thomas TK., Herbert D., Pacheco J., Fabra Garcia M., Manjon M., Girones X., Henry TL., Matsubara E., Zambon D., Wolozin B., Sano M., Cruz-Sanchez FF., Thal LJ., Petanceska SS., Refolo LM. – Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology – Neurology, 2003; 61 (2): 199-205.

Pardossi-Piquard R., Petit A., Kawarai T., Sunyach C., Alves da Costa C., Vincent B., Ring S., D'Adamio L., Shen J., Muller U., St George Hyslop P., Checler F. – Presenilin-dependant transcriptional control of the Abeta-degrading enzyme néprilysine by intracellular domains of beta APP and APLP. – *Neuron*, 2005; 46 (4): 541-54.

Pardossi-Piquard R., Dunys J., Yu G., St George-Hyslop P., Alves da Costa C., Checler F. – Neprilysin activity and expression are controlled by nicastrine – *Journal of Neurochemistry*, 2006; 97 (4): 1052-6.

Parnetti L., Lanari A., Amici S., Gallai V., Vanmechelen E., Hulstaert F. – CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies – *Journal of Neurological Sciences*, 2001; 22: 77-78.

Parris D., Townsend KP., Humphrey J., Obregon DF., Yokota K., Mullan M. – Statins inhibit A beta-neurotoxicity in vitro and Abeta-induced vasoconstriction and inflammation in rat aortae – *Atherosclerosis*, 2002; 161 (2): 293-9.

Parvathy S., Ehrlich M., Pedrini S., Diaz N., Refolo L., Buxbaum JD., Bogush A., Petanceska S., Gandy S. – Atorvastation-induced activation of Alzheimer's alpha sécrétase is resistant to standard inhibitors of protein hyperphosphorylation-regulated ectodomain shedding – *Journal of Neurochemistry*, 2004; 90 (4): 1005-10.

Pasinetti JM. – From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: the role of NSAIDs and cyclooxygenase in beta-amyloidosis and clinical dementia – *Journal of Alzheimers disease*, 2002; 4 (5): 435-45.

Peila R., Rodriguez BL., White LR., Launer LJ. – Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men – *Neurology*, 2005; 63 (2): 228-33.

Perl D.P. – Relationship of aluminium to Alzheimer's disease – *Environmental Health Perspectives*, 1985; 63: 149-53.

Perl D.P., Moalem S. – Aluminium and Alzheimer's disease, a personal perspective after 25 years – *Journal of Alzheimers disease*, 2006; 9 (3 supplements): 291-300.

Petrovitch H., White L.R., Izmirlian G., Ross G.W., Havlik R.J., Markesberry W., Nelson J., Davis D.G., Foley D.J., Launer L.J. – Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HASS. Honolulu-Asia aging Study – *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (1): 57-62.

Petrucelli L., Dawson T.M. – Mechanism of neurodegenerative disease: role of the ubiquitin proteasome system – *annals of Medicine*, 2004; 36 (4): 315-20.

Pickhardt M., Biernat J., Khlistunova I., Wang YP., Gazova Z., Mandelkow EM., Mandelkow E. – n-phelyamine derivates as aggregation inhibitors in cell models of tauopathy – *Current Alzheimer Research*, 2007; 4 (4): 397-402.

Pickhardt M., Larbig G., Khlistunova I., Coksezen A., Meyer B., Mandelkow EM., Schmidt B., Mandelkow E. – Phenylthiazolyl-hydrazide and its derivates are potent inhibitors of tau aggregation and toxicity in vitro and in cells – Biochemistry, 2007; 46 (35): 10016-23.

Postina R., Schroder A., Dewachter I., Bohl J., Schmitt U., Kojra E., Prinzen C., Endres K., Hiemke C., Blessing M., Flamez P., Dequenne A., godaux E., van Leuven F., Fahrenholz F. – A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model – the Journal of Clinical investigation, 2004; 113 (10): 1456-64.

Pride M. Seubert P., Grundman M., Hagen M., Eldridge J., Black RS. – Progress in the active immunotherapeutic approach to Alzheimer's disease: clinical investigations into AN1792-associated meningoencephalitis – Neurodegener Dis., 2008; 5 (3-4): 194-6.

Raman B., Ban T., Yamaguchi K., Sakai M., Kawai T., Naiki H., goto Y. – Metal ion-dependent effects of clioquinol on the growth of an amyloid(beta) peptide – The Journal of Biological Chemistry, 2005; 280 (16): 16157-62.

Ramarosan H., Helmer C., Barberger-Gateau P., Letenieur L., Dartigues JF. – Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohort PAQUID – Rev Neurol, 2003 ; 159 : 405-11.

Raskind MA., Peskind ER., Wessel T., Yuan W. – Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 study Group – Neurobiology, 2000; 54 (12): 2261-8.

Reddy PH., Beal MF. – Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease – Trends in Molecular Medicine, 2008; 14: 45-53.

Refolo LM., Malester B., LaFrancois J., Bryant-Thomas T., Wang R., Tint GS., Sambamurti K., Duff K., Pappolla MA. – Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse mmodel – Neurobiology of disease, 2000; 7 (4): 321-31.

Refolo LM., Pappolla MA., LaFrancois J., Malester B., Schmidt SD., Thomas-Bryant T., Tint GS., Mercken M., Petanceska SS., Duff KE. – A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease – Neurobiology of disease, 2001; 8 (5): 890-9.

Reger MA., Watson GS., Green PS., Wilkinson CW., Baker LD., Cholerton B., Fishel MA., Plymate SR., Breitner JC., DeGroodt W., Mehta P., Craft S. – Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD – Neurology, 2008; 70 (6): 440-8.

Reines SA., Block GA., Morris JC., Liu G., Nessly ML., Lines CR., Norman BA., Baranak CC. – rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study, 2004; 62 (1): 66-71.

Relkin NR., Szabo P., Adamiak B., Burgut T., Monthe C., Lent RW., Younkin S., Younkin L., Schiff R., Weksler ME. – 18-month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease – *Neurobiology of Aging*, 2009; 30 (11): 1728-36.

Reynolds E. – Vitamin B12, folic acid, and the nervous system – *Lancet Neurology*, 2006; 5: 949-60.

Ritchie CW., Bush AI., Mackinnon A., Macfarlane S., Mastwyk M., MacGregor L., Kiers L., Cherny R., Li QX., Tammer A., Carrington D., Mavros C., Volitakis I., Xilinas M., Ames D., Davis S., Beyreuther K., Tanzi RE., Masters CL. – Metal-protein attenuation with iodochlohydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase A clinical trial – *Archives of Neurology*, 2003; 60 (12): 1685-91.

Roberds SL., Anderson J., Basi G., Bienkowski MJ., Branstetter DG., Chen KS., Freedman SB., Frigon NL., Games D., Hu K., Johnson-Wood K., Kappelman KE., Kawabe TT., Kola I., Kuehn R., Lee M., Liu W., Motter R., Nichols NF., Power M., Robertson DW., Schenk D., Schoor M., Shopp GM., Schuck ME., Sinha S., Svensson KA., Tatsuno G., Tintrup H., Wijsman J., Wright S., McConlogue L. – BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implication for Alzheimer's disease therapeutics – *Human Molecular Genetics*, 2001; 10 (12): 1317-24.

Rocca WA., Bower JH., Maraganore DM., Ahlskog JE., Grossardt BR., De Andrade M. – Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause – *Neurology*, 2007; 69: 1074-83.

Roberson E.D., Scearce-Levie K., palop J.J., Yan F., Cheng I.H., Wu T., Gerstein H., Yu G.Q., Mucke L ; - Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in Alzheimer's disease mouse model – *Science*, 2007; 316 (5825): 750-4.

Rockwood K., Kirkland S., Hogan DB., MacKnight C., Merry H., Verreault R., Wolfson C., McDowell I. – Use of lipi-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people – *Archives of Neurology*, 2002; 59 (2): 223-7.

Rogaev E.I., Sherrington R., Rogava E.A., Levesque G., Ikeda M., Liang Y., Chi H., Lin C., Holman K., Tsuda T. – Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene – *Nature*, 1995; 376 (6543): 775-8.

Rogers SL., Farlow MR., Doody RS., Mohs R., Friedhoff LT. – A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group – *Neurology*, 1998; 50 (1): 136-45.

Rohn T.T., Head E., Su J.H., Anderson A.J., Bahr B.A., Cotman C.W., Cribbs D.H. – Correlation between caspase activation and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease – *American Journal of Pathology*, 2001; 158 (1): 189-98.

Rosenmann H., Grigoriadis N., Karussis D., Boimel M., Touloumi O., Ovadia H., Abramsky O. – Tauopathy-like abnormalities and neurologic deficits in mice immunized with neuronal tau protein – Archives of Neurology, 2006 ; 63 (10) : 1459-67.

Rossouw JE., Anderson GL., Prentice RL., Lacroix AZ., Kooperberg C., Stefanick ML. – Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomized controlled trial – Journal of American Medicine Association, 2002; 288: 321-33.

Rubinsztein DC., Easton DF. – Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta-analysis – Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 1999; 10 (3): 199-209.

Rubinsztein DC., DiFiglia M., Heintz N., Nixon RA., Qin ZH., Ravikumar B., Stefanis L., Tolokovsky A. – Autophagy and its possible roles in nervous system diseases, damage and repair – Autophagy, 2005a; 1 (1): 11-22.

Rubinsztein DC., Ravikumar B., Acevedo-Arozena A., Imarisio S., O'Kane CJ., Brown SD. – Dyneins, autophagy, aggregation and neurodegeneration – Autophagy, 2005b; 1 (3): 177-8.

Sabbagh MD. – Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? – The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 2009.

Salloway S., Mintzer J., Weiner MF., Cummings JL. – Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease – Alzheimer's and Dementia, 2008; 65-70.

Salloway S., Sperling R., Gilman S., Fox NC., Blennow K., Raskind M., Sabbagh M., Honig LS., Doody R., van Dyck R., van Dyck CH., Mulnard R., Barakos J., Gregg KM., Liu E., Lieberburg I., Schenk D., Black R., Grundman M. – A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in a mild to moderate Alzheimer disease – Neurology, 2009.

Salomon AR., Marcinowski KJ., Friedland RP., Zagorski MG. – Nicotine inhibits amyloid formation by the beta-peptide – Biochemistry, 1996; 35: 13568-13578.

Sambamurti K., Granholm AC., Kindy MS., Bhat NR., Greig NH., Lahiri DK., Mintzer JE. – cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors – Current drug Targets, 2004; 5 (6): 517-28.

Sanchez-Moreno C., Jiménez-Escrig A., Martin A. – Stroke: roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants – Nutrition Research Reviews, 2009 ; 22 (1) : 49-67.

Santa-Maria I., Hernandez-F., Del Rio J., Moreno FJ., Avila J. – Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau – molecular Neurodegeneration, 2007; 2: 17.

Sasaki N., Fukatsu R., Tsuzuki K., Hayashi Y., Yoshida T., Fujii N., Koike T., Wakayama I., Yanagihara R., Garruto R., Amano N., Makita Z. – Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases – American Journal of Pathology, 1998; 153 (4): 1149-55.

Savage MJ., Trusko SP., Howland DS., Pinsker LR., Mistretta S., Reaume AG., Greenberg BD., Siman R., Scott RW. – Turnover of amyloid beta-protein in mouse brain and acute reduction of its level by phorbol ester – *Journal of Neuroscience*, 1998; 18 (5): 1743-52.

Sawada H., Ibi M., Kihara T., Urushitani M., Akaike A., Shimohama S. – Estrogen protects mesencephalic dopaminergic neurons from oxidative stress-induced neuronal death – *Journal of Neuroscience Research*, 1998; 54: 709-19.

Scarpini E., Scheltens P., Feldman H. – Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives – *The Lancet Neurology*, 2003; volume 2.

Schechter LE., Dawson LA., Harder JA. – The potential utility of 5-HT1A receptor antagonists in the treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease – *Currents Pharmaceutical Design*, 2002; 8: 139-145.

Schellenberg G.D. – Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder – *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995; 92 (19): 8552-9.

Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Woods K., Khan K., Kholodenko D., Lee M., Liao Z., Lieberburg I., Motter R., Mutter L., Soriano F., Shopp G., Vasquez N., Vandevert C., Walker S., Wogulis M., Yednock T., Games D., Seubert P. – Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse – *Nature*, 1999; 400 (6740): 173-7.

ShirotaniK., Edbauer D., Capell A., Schmitz J., Steiner H., Haass C. – Gamma-secretase activity is associated with a conformational change of nicastrin – *The Journal of Biological Chemistry*, 2003; 278 (19): 16474-7.

Schmidt AM., Yan SD., Yan SF., Stern DM. – The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses – *The Journal of Clinical Investigation*, 2001; 108 (7): 949-955.

Shobab LA., Hsiung GY., Feldman HH. – Cholesterol in Alzheimer's disease – *The Lancet Neurology*, 2005; 4: 841-52.

Scott LJ., Goa KL. – Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease – *Drugs*, 2000; 60 (5): 1095-122.

Selkoe DJ. – Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease as caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein – *Annals of New York Academy of Sciences*, 2000; 924: 17-25.

Sengupta S., Horowitz PM., Karsten SL., Jackson GR., Geschwind DH., Fu Y., Berry RW., Binder LI. – Degradation of tau protein by puromycin-sensitive aminopeptidase in vitro – *Biochemistry*, 2006; 45 (50): 15111-9.

Sheetz MJ., King GL. – Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications – *JAMA*, 2002; 288 (20): 2579-88.

Shie FS., Jin LW., Cook DG., Leverenz JB., LeBoeuf RC. – Diet-induced hypercholesterolemia enhances brain A beta accumulation in transgenic mice – NeuroReport, 2002; 13 (4): 455-9.

Sibille N., Sillen A., Leroy A., Wieruszkeski J.M., Mulloy B., Landrieu I., Lippens G. – Structural impact of heparin binding to full-length Tau as studied by NMR spectroscopy – Biochemistry, 2006 ; 45 (41) : 12560-72.

Siemers ER., Quinn JF., Kaye J., Farlow MR., Porsteinsson A., Tariot P., Zoulnouni P., Galvin JE., Holtzman DM., Knopman DS., Satterwhite J., Gonzales C., Dean RA., May PC. – Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease – Neurology, 2006; 66 (4): 602-4.

Sigurdsson EM., Scholtzova H., Mehta PD., Frangione B., Wisniewski T. – immunization with a nontoxic/nonfibrillar amyloid-beta homologous peptide reduces Alzheimer's disease-associated pathology in transgenic mice – American Journal of Pathology, 2001; 159 (2): 439-47.

Sigurdsson EM., Wisniewski T., Frangione B. – A safer vaccine for Alzheimer's disease? – Neurobiology of Aging, 2002; 23 (6): 1001-8.

Sigurdsson EM., Knudsen E., Asuni A., Fitzer-Attas C., Sage D., Quartetmain D., Goni F., Frangione B., Wisniewski T. – An attenuated immune response is sufficient to enhance cognition in an Alzheimer's disease mouse model immunized with amyloid-beta derivates – the Journal of Neuroscience, 2004; 2 (28): 6277-82.

Simpkins JW., Singh M. – More than a decade of neuroprotection – Alzheimer's and Dementia, 2008; 131-136.

Singer O., Marr RA., Rockenstein E., Crews L., Coufal NG., Gage FH., Verma IM., Masliah E. – Targeting BACE1 with siRNAs ameliorates Alzheimer disease neuropathology in a transgenic model – Nature Neuroscience, 2005; 8 (10): 1343-9.

Sinha S., Anderson J.P., Barbour R., Basi G.S., Caccavello R., Davis D., Doan M., Dovey H.F., Frigon H., Hong J., Jacobson-Croak K., Jewett N., Keim P., Knops J., Lieberburg I., Power M., Tan H., Tatsuno G., Tung J., Schenk D., Seubert P., Suomensaari S.M., Wang S., Walker D., Zhao J., McConlogue L., John V. – Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain – Nature, 1999; 402 (6761): 537-40.

Simard AR., Soulet D., Gowing G., Julien JP., Rivest S. – Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease – Neuron, 2006; 49 (4): 489-501.

Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., Palmertz B., Andreasson LA., Nilsson L., Persson G., Oden A., Svanborg A. – 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia – Lancet, 1996; 347 (9009): 1141-5.

Skoog I. – Status of risk factors for vascular dementia – Neuroepidemiology, 1998; 17 (1): 2-9.

Smith M.A., Harris P.L., Sayre L.M., Perry G. – Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals – Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997; 94 (18): 9866-8.

Smith RA., Adlam VJ., Blaikie FH., Manas AR., Porteous CM., James AM., Ross MF., Logan A., Cocheme HM. – Mitochondria-targeted antioxidants in the treatment of disease – Annals of the New York Academy of Sciences, 2008; 1147: 105-111.

Solomon B., Koppel R., Hanan E., Katzav T. – Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer beta-amyloid peptide – Proceedings of the National Academy of Science, 1996; 93 (1): 452-5.

Solomon B. – Antibody-mediated immunotherapy for Alzheimer's disease – Current Opinion in Investigational drugs, 2007; 8 (7): 519-24.

Solomon A., Kivipelto M. – Cholesterol-modifying strategies for Alzheimer's disease – Expert Reviews of Neurotherapeutics, 2009; 9 (5): 695-709.

Song ES., Juliano MA., Juliano M., Hersh LB. – Substrate activation of insulin-degrading enzyme. A potential target for drug development – The Journal of Biological Chemistry, 2003; 278 (50): 49789-94.

Sparks DL., Kuo YM., Roher A., Martin T., Lukas RJ. – Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation. Preliminary observations – Annals of the New York Academy of Science, 2000; 903: 335-44.

Sparks DL., Sabbagh MN., Connor DJ., Lopez J., Launer LJ., Browne P., Wassser D., Johnson-Traver S., Lochhead J., Ziolkowski C. – Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results – Archives of Neurology, 2005; 62 (5): 753-7.

Steen E., Terry BM., Rivera EJ., Cannon JL., Neely TR., Tavares R., Xu XJ., Wands JR., de la Monte SM. – Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? – Journal of Alzheimers Disease, 2005; 7 (1): 63-80.

Streit WJ., Walter SA.; Pennell NA. – Reactive microgliosis – Progress in Neurobiology, 1999 ; 57 (6) : 563-81.

Srikanth V., Maczurek A., Phan T., Steele M., Westcott B., Juskiw D., Münch G. – Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease – Neurobiology of Aging, 2009.

Stadelmann C., Deckwerth T.L., Srinivasan A., Banerjee C., Brück W., Jellinger K., Lassmann H. – Activation of caspase 3 in single neurons and autophagic granules of granulovascular degeneration in Alzheimer's disease. Evidence for apoptotic cell death – American Journal of Pathology, 1999; 155 (5): 1459-66.

Stankovic R.K., Chung R.S., Penkowa M. – Metallothioneins I and II: neuroprotective significance during CNS pathology – The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2007; 39 (3): 484-9.

Sullivan M. – Tramiprosate falls short in phase III Alzheimer's trial: unusually large placebo effect could be a recurring problem in studies that allow concomitant medications – Clinical Psychiatry News, 2007.

Suzuki T., Oishi M., Marshak D.R., Czernik A.J., Nairn A.C., Greengard P. – Cell cycle-dependent regulation of the phosphorylation and metabolism of the Alzheimer amyloid precursor protein – EMBO journal, 1994; 13 (5): 1114-22.

Sze C.I., Su M., Pugazhenthi S., Jambai P., Hsu L.J., Heath J., Schultz L., Chang N.S. – Down-regulation of WW domain-containing oxydoreductase induces tau phosphorylation in vitro. A potential role in Alzheimer's disease – The Journal of Biological chemistry, 2004; 279 (29): 30498-506.

Takeda A. – Movement of zinc and its functional significance in the brain – Brain Research. Brain Research Review, 2000; 34 (3): 137-48.

Takeda S., Sato N., Takeuchi D., Kurinami H., Shinohara M., Niisato K., Kano M., Ogihara T., Rakugi H., Morishita R. – Angiotensin receptor blocker prevented amyloid-induced cognitive impairment associated with recovery of neurovascular coupling – Hypertension, 2009.

Tariot PN., Solomon PR., Morris JC., Kershaw P., Lilienfeld S., Ding C. – A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group, Neurology, 2000; 54 (12): 2269-76.

Tauskela JS. – MitoQ a mitochondria-targeted antioxidant – Idrugs, 2007; 10: 399-412.

Teixeira Mendes C., Mury FB., de Sa Moreira E., Lopes Alberto F., Forlenza OV., Dias-Neto E., Gattaz WF. – Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer disease – European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2008.

Thal D.R., Rüb U., Orantes M., Braak H. – Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD – Neurology, 2002; 58 (12): 1791-800.

Thomas T., Nadackal TG., Thomas K. – Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit amylobeta aggregation – NeuroReport, 2001; 12 (15): 3263-7.

Tian J., Shi J., Bailey K., Harris JM., Pritchard A., Lamber JV., Chartier-Harlin MC., Pickering-Brown SM., Lendon CL., Mann DM. – A polymorphism in the angiotensin 1-converting enzyme gene is associated with damage to cerebral cortical white matter in Alzheimer's disease – Neuroscience Letter, 2004; 354 (2): 103-6.

Tomita T., Maruyama K., Saido T.C., Kume H., Shinozaki K., Tokuhiro S., Capell A., Walter J., Grünberg J., Haass C., Iwatsubo T., Obata K. – The presenilin 2 mutation linked to familial Alzheimer disease (Volga German Families) increases the secretion of amyloid beta protein anding at the 42nd residue - Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997; 94 (5): 2025-30.

Tortosa E., Avila J., Perez M. – Acetylsalicylic acid decreases tau phosphorylation at serine 422 – Neuroscience Letter, 2006 ; 396 (1) : 77-80.

Tsai L.H., Lee M.S., Cruz J. – Cdk5, a therapeutic target for Alzheimer's disease? – Biochimica and Biophysica Acta, 2004; 1697 (1-2): 137-42.

Tuppo EE. – Arias HR. – The role of inflammation in Alzheimer's disease – The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2005 ; 289-305.

Turner P.R., O'Connor K., Tate W.P., Abraham W.C. – Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory – Progress in Neurobiology, 2003; 70 (1): 1-32.

Tzourio C., Dufouil C., Ducimetière P., Alpérovitch A. – Cognitive decline in individuals with high blood pressure : a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging – Neurology, 1999; 53 (9): 1948-52.

Tzourio C., Anderson C., Chapman N., Woodward M., Neal B., MacMahon S., Chalmers J.; PROGRESS Collaborative Group – Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease – Archives of Internal Medicine, 2003; 163 (9): 1069-75.

Van Gool WA., Weinstein HC., Scheltens P., Walstra GJ. – Lancet, 2001; 358 (9280): 455-60.

Vassar R. – The beta-secretase, BACE: a prime drug target for Alzheimer's disease – Journal of Molecular Neuroscience, 2001; 17 (2): 157-70.

Vasto S., Mocchegiani E., Malavolta M., Cuppari L., Listi F., Nuzzo D., Ditta V., Candore G., Caruso C. – Zinc and inflammatory/immune response in aging – Annals of the New York Academy of Science, 2007 ; 1100 : 111-22.

Vellas B., Black R., Thal LJ., Fox NC., Daniels M., McLennan G., Tompkins C., Leibman C., Pomfret M., Grundman M. – Long –term follow-up of patients immunized with AN1792: reduced functional decline in antibody responders – Current Alzheimer Research, 2009; 6(2): 144-51.

Verghese J., LeValley A., Derby C., Kuslansky G., Katz M. Hall C., Buschke H., Lipton RB. – leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly – Neurology, 2006; 66 (6): 821-7.

Vicario A., Martinez CD., Baretto D., Diaz Casale A., Nicolosi L. – Hypertension and cognitive decline: impact on executive function – J Clin Hyperten, 2005; 7 b(10): 598-604.

Waldstein SR., Brown JR., Maier KJ., Katzel LI. – Diagnosis of hypertension and high blood pressure levels negatively affect cognitive function in older adults – Annals of Behavioural Medicine, 2005 29 (3): 174-80.

Waldstein SR., Giggey PP., Thayer JF., Zonderman AB. – Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Study of Aging – Hypertension, 2005 45 (3): 374-9.

Wallace DR., Dodson S., Nath A., Booze RM. – Estrogen attenuates gp120- and tat1-72-induced oxidative stress and prevents loss of dopamine transporter function – Synapse, 2006; 59: 51-60.

Watson GS., Cholerton BA., Reger MA., Baker LD., Plymate SR., Asthana S., Fishel MA., Kulstad JJ., Green PS., Cook DG., Kahn SE., Keeling ML., Craft S. – Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study – American Journal of Geriatric Psychiatry, 2005; 13 (11): 950-8.

Watson GS., Craft S. – The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment – CNS Drug, 2003; 17 (1): 27-45.

Weggen S., Eriksen JL., Das P., Sagi SA., Wang R., Pietrzik CU., Findlay KA., Smith TE., Murphy MP., Butler T., Kang DE., Marquez-Sterling N., Golde TE., Koo EH. – A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity – Nature, 2001; 414 (6860): 212-6.

Weggen S., Eriksen JL., Sagi SA., Pietrzik CU., Ozols V., Fauq A., Golde TE., Koo EH. – Evidence that nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease amyloid beta 42 production by direct modulation of gamma-secretase activity – Journal of Biological Chemistry, 2003; 278 (34): 31831-7.

Weidemann A., Eggert S., Reinhard F.B., Vogel M., Paliga K., Baier G., Masters C.L., Beyreuther K., Evin G. – A novel epsilon-cleavage within the transmembrane domain of the Alzheimer amyloid precursor protein demonstrates homology with Notch processing – Biochemistry, 2002; 41 (8): 2825-35.

Weiner HL., Lemere CA., Maron R., Spooner ET., Grenfell TJ., Mori C., Issazadeh S., Hancock WW., Selkoe DJ. – Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease – Annals of Neurology, 2000; 48 (4): 567-79.

Weinreb O., Mandel S., Amit T., Youdim MB. – Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's disease – The Journal of Nutritional Biochemistry, 2004; 15 (9): 506-16.

Weinreb O., Amit T., Bar-Am O., Yogeved-Falach M., Youdim MB. – The neuroprotective mechanism of action of the multimodal drug ladostigil – Frontiers in Bioscience, 2008; 13: 5131-5137.

Weinreb O., Mandel S., Bar-Am O., Yogeve-Falach M., Avramovich-Tirosh Y., Amit T., Youdim MBH. – Multifunctional neuroprotective derivatives of rasagiline as anti-Alzheimer's disease drug – The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2009; volume 6: 163-174.

Whitmer RA., Sidney S., Selby J., Johnston SC., Yaffe K. – Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life – Neurology, 2005; 64 (2): 277-81.

Whitnall M., Richardson DR. – Iron: a new target for pharmaceutical intervention in neurodegenerative disease – Seminars in Pediatric Neurology, 2006; 13 (3): 186-97.

Wilcock DM., Rojiani A., Rosenthal A., Subbarao S., Freeman MJ., Gordon MN., Morgan D. – Journal Neuroinflammation, 2004; 1 (1): 24.

Wilcock GK., Black SE., Hendrix SB., Zavitz KH., Swabb EA., Laughlin MA. – Efficacy and safety of tarenfluril in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized phase II trial – Lancet Neurology, 2008; 7(6): 483-93.

Winkler J., Thal LJ., Gage FH., Fisher LJ. – Cholinergic strategies for Alzheimer's disease – Journal of molecular Medicine, 1998; 76 (8); 555-67.

Wimo A., Minbald B., Aguerro-Torres H., von Strauss E. – The magnitude of dementia occurrence in the world – Alzheimer Dis Assoc Disord, 2003; 12 (2): 63-7.

Wisniewski T., Konietzko U. – Amyloid- β immunization for Alzheimer's disease – The Lancet Neurology, 2008; 7: 805-11.

Xu WL., von Strauss E., Qiu CX., Winbald B., Fratiglioni L. – Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease : a population-based cohort study – Diabetologia, 2009 ; 52 (6) : 1031-9.

Yaffe K., Lui LY., Grady D., Cauley J., Kramer J., Cummings SR. – Cognitive decline in women in relation to non-protein-bound estradiol concentrations – Lancet, 2000; 356: 708-12.

Yaffe K., Barrett-Connor E., Lin F., Grady D. – Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women – Archives of Neurology, 2002; 59 (3): 378-84.

Yaffe K., Blackwell T., Kanaya AM., Davidowitz N., Barrett-Connor E., Krueger K. – Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women – Neurology, 2004; 63 (4): 658-63.

Yang Y., Geldmacher D.S., Herrup K. – DNA replication precedes neuronal cell death in Alzheimer's disease – The Journal of Neuroscience, 2001; 21 (8): 2661-8.

Youdim MB., Buccafusco JJ. – Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders – Trends in Pharmacological Sciences, 2005; 26: 27-35.

Youdim MB. – The path from anti Parkinson drug selegiline and rasagiline to multifunctional neuroprotective anti Alzheimer drugs ladostigil and m30 – Current Alzheimer Research, 2006; 3: 541-550.

Yu X., Lu M., Lancaster T., Cao P., Hond S., Staufenbiel M. – Brain estrogen deficiency accelerates Abeta plaque formation in an Alzheimer's disease animal model – Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005; 102: 19198-203.

Zandi PP., Sparks DL., Khachaturian AS., Tschanz J., NortonM., Steinberg M., Welsh-Bohmer KA., Breitner JC. – Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study – Archives of General Psychiatry, 2005; 62 (2): 217-24.

Zekry D., Hauw JJ., Gold G. – Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment – American Journal of the American Geriatrics Society, 2002; 50 (8): 1431-8.

Zhang HY., Yan H., Tang XC. – Huperzine A enhances the level of secretory amyloid precursor protein and protein kinase C-alpha in intracerebroventricular beta-amyloid infused rats and human embryonic kidney 293 Swedish mutant cells – Neuroscience Letter, 2004; 360 (1-2): 21-4.

Zheng-Fishhöfer Q., Biernat J., Mandelkow E.M., Illenberger S., Godemann R., Mandelkow E. – Sequential phosphorylation of tau by glycogen synthase kinase-3beta and protein kinase A at Thr 212 and Ser 214 generates the Alzheimer-specific epitope antibody AT 100 and requires a paired-helical-filament-like conformation – European Journal of Biochemistry, 1998; 252 (3): 542-52.

Zheng H., Gal S., Weiner LM., Bar-Am O., Warshawsky A., Fridkin M., Youdim MB. – Novel multifunctional neuroprotective iron chelator-monoamine oxidase inhibitor drugs for neurodegenerative diseases: in vitro studies on antioxidant activity, prevention of lipid peroxide formation and monoamine oxidase inhibition – Journal of Neurochemistry, 2005; 95 (1): 68-78.

Zhou X.Z., Kops O., Werner A., Lu P.J., Shen M., Stoller G., Küllertz G., Stark M., Fischer G., Lu K.P. – Pin-1 dependant prolyl isomerization regulates dephosphorylation of Cdc25C and tau proteins – Molecular Cell, 2000; 6 (4): 873-83.

Ziv Y., Avidan H., Pluchino S., Martino G., Schwartz M. – Synergy between immune cells and adult neural stem/progenitor cells promotes functional recovery from spinal cord injury – Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006; 103 (35): 13174-9.

SITES INTERNET CONSULTÉS

www.alzforum.org/new/detail.asp?id=1414
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00083590
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088673
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093951
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103649
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00104013
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00329083
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00348140
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00348309
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00362024
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00368459
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428090
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486044
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515333
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00568776
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574132
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575055
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0065767
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00663936
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676143
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT667810
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00693004
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00710684
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00722046
www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00749216

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838110

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00884507

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00904683

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00905372

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01055392

www.cortexpharm.com/clinicaldev/index.html

www.has-sante.fr

www.findarticles.com/p/articles/mi_m0EIN/is_2005_Feb_7/ai_n9494083

www.targacept.com/wt/page/pr_1221504305

GLOSSAIRE

- Anticorps monoclonal

Anticorps provenant d'une seule souche de plasmocytes et ne fixant qu'un seul antigène. Souvent utilisé pour le diagnostic en thérapeutique.

- Autophagie

Digestion d'une cellule par elle-même, ou encore processus physiologique par lequel l'organisme utilise ses propres tissus pour sa nutrition.

- Cortex cérébral

Couche de substance grise qui occupe toute la surface des hémisphères cérébraux.

- Dégénérescence neurofibrillaire

Lésion neuropathologique qui se caractérise par un amas intracellulaire de protéines tau anormalement phosphorylées.

- Démence

Trouble de la mémoire et de l'idéation, suffisamment important pour retentir sur la vie quotidienne, associé à un autre trouble des fonctions cognitives (langage, praxie, gnosie, ...) et qui dure depuis au moins 6 mois. Il n'implique pas que le patient ait des troubles du comportement et n'a aucune connotation péjorative.

- Enantiomère

Chacune des deux formes (lévogyre et dextrogyre) d'un isomère optique.

- Excitotoxicité

Processus pathologique d'altération et de destruction neuronale, par hyper activation des récepteurs neuronaux NMDA ou AMPA par des acides aminés excitateurs comme le glutamate.

- Fonctions exécutives

Processus de contrôle qui permet l'adaptation à des situations nouvelles. Les fonctions exécutives permettent de résoudre les problèmes plus ou moins complexes du quotidien. Les fonctions exécutives constituent les fonctions cognitives supérieures, elles sont responsables du contrôle et de la régulation des comportements des individus

- **Fonctions instrumentales**

Moyens mis en œuvre par l'organisme pour agir, comprendre et s'adapter à l'environnement.
Elles regroupent les fonctions cognitives, le langage.

- **Gnosie**

Faculté permettant de reconnaître un objet ou un fait par l'un des sens (vue, toucher,...).

- **Immunoglobuline**

Glycoprotéine composée de 4 chaînes et ayant des propriétés d'anticorps. Les immunoglobulines ont un rôle essentiel dans la lutte anti infectieuse. Il existe 5 classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.

- **Incidence**

Nombre de nouveaux cas d'une maladie déterminée pour 1000 habitants, sur une période donnée (en général une année).

- **Lentivirus**

Genre de virus de la famille des Rétrovirus (comprend en particulier le HIV).

- **Mémoire épisodique**

Mémoire qui porte sur les évènements et les faits qui proviennent de la vie antérieure. Elle stocke les caractéristiques liées aux évènements pour les retrouver.

- **Mémoire sémantique**

Processus par lequel l'individu stocke sa connaissance du monde. C'est une base de connaissances que nous possédons tous et qui nous est accessible rapidement et sans effort.

- **Microglie**

Tissu nerveux composé de cellules interstitielles de petite taille et de formes variées, migratrices et douées d'un pouvoir phagocytaire.

- **Néocortex**

Partie principale du cortex cérébral, formée de six couches.

- **Noyau de Meynert**

Il est issu de la cellule de Meynert, cellule pyramidale géante située dans le cortex cérébral.

- **Plasticité synaptique**

Changement de l'efficacité d'une synapse, du à des stimulations répétées. L'efficacité de la synapse activée peut augmenter ou diminuer.

- **Plaque sénile**

Caractéristique neuropathologique de la maladie d'Alzheimer. Elle est constituée en son cœur d'un dépôt focal extracellulaire de peptide amyloïde, et en périphérie d'une couronne de prolongements neuronaux.

- **Potentialisation à long terme**

Augmentation durable (quelques heures à plusieurs jours) de l'efficacité des synapses, suite à une série de stimulations électriques. Le phénomène de potentialisation à long terme jouerait un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire, et est en particulier observé au niveau de l'hippocampe.

- **Praxie**

Activité gestuelle différenciée et coordonnée, produit d'une activité nerveuse supérieure, en fonction d'une action exercée sur le corps ou sur un objet par exemple.

- **Prévalence**

Nombre de cas de maladies ou tout autre évènement survenant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas anciens et les nouveaux.

- **Protéasome**

Complexe enzymatique dont la fonction est de dégrader les protéines mal repliées, obsolètes ou dénaturées. Les protéines à dégrader sont marquées par une protéine appelée l'ubiquitine, ce qui constitue une sorte de signal de reconnaissance.

- **Récepteurs Toll-like**

Récepteurs de la famille des PRR (Pattern-Recognition Receptors). En tant que tels, ils interviennent au cours des mécanismes de l'immunité innée en reconnaissant des « motifs moléculaires conservés » chez de nombreux pathogènes.

- **Sporadique**

Se dit principalement de maladies peu répandues, atteignant seulement quelques individus isolément.

- **Trouble cognitif**

Détérioration des processus mentaux de la mémoire, du jugement, de la compréhension et du raisonnement.

- **Trouble dysexécutif**

Atteinte des fonctions exécutives. Ils se traduisent globalement par une rigidité cognitive, une tendance à l'irritabilité, une utilisation inadéquate d'une stratégie en fonction d'une situation donnée.

LISTE DES ANNEXES

<u>Tableau 1</u> : essais cliniques et études sur les perspectives thérapeutiques de la MA.....	147
<u>Tableau 2</u> : pour aller plus loin : essais cliniques en cours et clôturés.....	148
<u>Tableau 3</u> : les thérapeutiques actuelles de la maladie d'Alzheimer.....	149
<u>Annexe 1</u> : critères de diagnostic de la MA d'après la classification internationale des maladies (CIM-10).....	150
<u>Annexe 2</u> : critères de diagnostic de la MA d'après le National Institute of Neurological Disease and Stroke/ Alzheimer Disease and Related Associations.....	151
<u>Annexe 3</u> : proposition de nouveaux critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable.....	152
<u>Annexe 4</u> : critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer d'après le Diagnostical and Statistical Manuel-IV TR.....	153
<u>Annexe 5</u> : Mini Mental State Examination.....	154

ANNEXES

Tableau 1 : les essais cliniques et études sur les perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer

Molécule	Essais cliniques chez l'Homme		Etude sur l'animal	
	Oui	Non	Oui	Non
KMI 429		X		X
ARN anti-sens		X		X
Anticorps anti-BACE 1		X		X
LY 450139	PHASE III			
BMS 299897			X	
DAPT		X	X	
Tarenflurbil	PHASE III			
Bryostatine		X	X	
Complexe IDE/ECE/NEP				X
AN 1792	PHASE II, stoppé			
ACC 001	PHASE II			
Bapineuzumab	PHASE III			
Solanezumab	PHASE III			
PF 04360365	PHASE II			
Ig IV		X	X	
Tramiprosate	PHASE III, stoppé			
ELND 005	PHASE II			
KT 5720 et PKI		X		X
AR 014418		X		X
NAP		X	X	
Immunothérapie anti-tau		X	X	
Aspirine	résultats discutés			
NO-AINS	PHASE II		X	
Atorvastatine	PHASE III			
Simvastatine	PHASE II			
Rosiglitazone	PHASE III			
Insuline intra nasale	PHASE II			
Raloxifène	PHASE III			
Lithium	PHASE II			
Phenserine	PHASE III, stoppé			
Dimebon	PHASE III			
Huperzine A	PHASE II			
Xaliproden	PHASE III, stoppé			
PRX 03140	PHASE II			
SB 742457	PHASE II			
SGS 742	PHASE II, stoppé			
CX 717	PHASE II			
AZD 3480	PHASE II, stoppé			
RO 5313534	PHASE II			
Ginkgo biloba	PHASE III, stoppé			
MK 0952	PHASE II			
Bleu de méthylène	PHASE III			
T 817MA	PHASE II			
MitoQ	PHASE II			
Ladostigil	PHASE II			

Tableau 2 : pour aller plus loin. Essais cliniques en cours et clôturés

Intervention	Phase de l'essai	Date de clôture	Firme
Agent anti-inflammatoire : IFN-alpha2A (en addition au donépézil)	II	Février 2008	National Center for Research Resources (NCRR)
Protection des neurones dopaminergiques : <i>arundic acid</i> (ONO-25-06)	II	Juillet 2007	Ono Pharmaceutical
Agent neuroprotecteur dérivé de la phytothérapie : DCB-AD1	II	-	National Taiwan University Hospital
Neramexane	III	-	Forest laboratories
Techniques neurorestoratives			
Facteur de croissance neurotrophique : SR57667B (Paliroden)	II	Octobre 2007	Sanofi-Aventis
Facteur de croissance neurotrophique : CERE-110	II	Mai 2010	Ceregene
Facteur de croissance neurotrophique : SR57746A (Xaliproden)	III	Novembre 2007	Sanofi-Aventis
Agents de la voie cholinergique			
Salvia officinalis	I	Décembre 2008	National Center for Complementary and Alternative Medicine
Inhibiteur de l'acétylcholinestérase : ZT-1	II	Février 2009	Debiopharm SA
Inhibiteur de l'acétylcholinestérase : Huperzine A	II	Novembre 2007	National Institute on Aging
Agoniste nicotinique partiel : ABT-089	II	Mars 2009	Abbott
Agoniste nicotinique : GTS-21 (DMXA)	II	Avril 2007	CoMentis
Modulateur nicotinique : MEM-3454	II	Octobre 2007	Memory Pharmaceuticals
Agoniste nicotinique partiel : SSR-180711C	II	Septembre 2008	Sanofi-Aventis
Agoniste nicotinique partiel : Varenicline	II	Janvier 2010	Pfizer
Agoniste nicotinique : AZD3480	II	Août 2008	Astra Zeneca
Thiazolidinediones et insuline			
Étude SNIFF 120 : insuline administrée en <i>spray nasal</i>	II	Août 2009	National Institute on Aging
NIC5-15 (produit naturel avec un effet insulinosensibilisateur)	II	Septembre 2009	Department of Veterans Affairs
Thiazolidinedione : rosiglitazone	III	Juillet 2009	GlaxoSmithKline
Corps cétonique : AC-1202 (Ketasyn™)	III	-	Accera Inc
Thérapies hormonales			
SERMs : raloxifène	III	-	National Institute on Aging
Testostérone (Androgel 1 %)	II	Juin 2009	Solvay Pharmaceuticals
Agoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes : mifépristone	II	-	Institute for the Study of Aging/Corcept therapeutics
Modulateur de la voie 7-hydroxystéroïde : HF0220	II	Août 2008	Hunter-Fleming, Ltd
Autres traitements			
Antagoniste sélectif des récepteurs H3 : GSK239512	I	Juillet 2008	GlaxoSmithKline
Antagoniste 5-HT1a : SRA444	I	Juin 2008	Wyeth
Antagoniste 5-HT6 : SAM 315	I	Octobre 2007	Wyeth
Antagoniste 5-HT6 : SB-742457	II	-	GlaxoSmithKline
Agoniste 5-HT4 : PRX-03140	II	Janvier 2010	Epix Pharmaceuticals, Inc
Antagoniste 5-HT6 : SAM-531	II	Janvier 2008	Wyeth
Antagoniste 5-HT1a : <i>lecozotan</i> SR (SRA-333)	III	Juin 2008	Wyeth
Agoniste 5-HT1a : Xaliprodene	III	Novembre 2007	Sanofi-Aventis
Agent antihistaminique : dimebon	III	Juillet 2010	Medivation
Inhibiteur de la monoamine oxydase : rasagiline	II	Mars 2007	Eisai Medical Research Inc, Teva Pharmaceutical Ind.

Suite tableau 2

Inhibiteur de la recapture des monoamine : tesofensine	II	Septembre 2005	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Modulateur des récepteurs GABA A	I	-	ExonHit Therapeutics
Antagoniste GABA : SGS742	II	-	Saegeis Pharmaceuticals
Énantiomère d'une dihydropyridine : MEM 1003	II	Octobre 2007	Memory Pharmaceuticals
Antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 : AVE-1625	II	-	Sanofi-Aventis
Modulateur dopaminergique et des facteurs de croissance neuronaux : PYM50028	II	-	Phytopharm
Modulateur des neurotransmetteurs : tesofensine (NS2330)	II	Septembre 2005	Boeringer Ingelheim Pharma
Oleonic glycosides saponins : SK-PC-B70M	II	Décembre 2008	SK Chemicals Co., Ltd
Agoniste inverse des benzodiazépines : AC-3933	II	-	Danippon Sumitomo Pharma America
Nicotinamide	II	Janvier 2010	Université de Californie
Modulateur du SNC : MK-0249	II	Septembre 2008	Merck
Modulateur du SNC : MK-0952	II	Novembre 2007	Merck
Modulateur du SNC : MK-677	II	Janvier 2006	Merck

Tableau 3 : les thérapeutiques actuelles de la maladie d'Alzheimer

Nom com.	DCI	Formes galéniques	Posologie	Indication dans la MA	Mode d'action	Effets indésirables
Aricept	donépézil	comprimés	5 à 10 mg / j	formes légères à modérément sévères	IAChE (1)	Troubles CV essentiellement: bradycardie, BAV (2), surtout si pathologie sinusale
Exelon	rivastigmine	gélules de 1,5 - 3 - 4,5 et 6 mg patches de 4,6 et 9,5 mg solution buvable à 2,5 mg/ml	1,5 mg 2x/j et jusque 6 mg/j	formes légères à modérément sévères	IAChE	troubles gastro-intestinaux essentiellement (nausées, vomissements) troubles CV plus rares
Reminyl	galantamine	comprimés de 4 - 8 et 12 mg gélules LP de 8 - 16 et 24 mg solution buvable à 4 mg/ml	8 à 24 mg /j, de préférence en 2 prises	formes légères à modérément sévères	IAChE	troubles gastro-intestinaux, dyspepsie, somnolence essentiellement troubles CV importants, cas mortels confusion, dépression
Ebixa	mémantine	comprimés de 10 et 20 mg	instauration de traitement: S1: 5mg/j S2 et S3: 10 mg/j S4: 2x 10mg/j	formes modérées à sévères	antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA	vertiges, céphalées, constipation, somnolence essentiellement

Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après la CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé, 1993)

A-Présence d'une démence

B-Début insidieux et détérioration lentement progressive.

Le début des troubles est habituellement difficile à déceler
et l'entourage prend parfois brusquement conscience de la présence d'une détérioration.
Le trouble peut sembler se stabiliser au cours de l'évolution

C-Absence d'argument, d'après l'examen clinique et les investigations
complémentaires, en faveur d'une autre maladie somatique ou cérébrale
pouvant entraîner une démence (par ex. une hypothyroïdie, une hypercalcémie,
une carence en vitamine B12, une carence en acide nicotinique, une neurosyphilis,
une hydrocéphalie à pression normale, ou un hématome sous-dural)

D-Début non brutal, et absence, à un stade précoce de l'évolution,
de signes neurologiques d'une atteinte en foyer, par ex. une hémiplégie,
un déficit sensoriel, un déficit du champ visuel ou une incoordination
(ces manifestations peuvent toutefois se surajouter secondairement)

Annexe 2 : National Institute of Neurological Diseases and Stroke/ Alzheimer Disease and Related Associations

**Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer
d'après le NINCDS-ADRDA (McKhann, 1984)**

1-Critères de maladie d'Alzheimer probable :

Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State* (Folstein, 1975), le *Blessed Dementia Scale* (Blessed, 1968), ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques

Déficits 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 habiletés motrices (apraxie), et perceptives (agnosie)

La perturbation des activités de 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 :

Périodes de plateaux au cours de l'évolution

Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, 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 hémiplégie, 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 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, et 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 considéré 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 maladie d'Alzheimer probable

Et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie

Proposition de nouveaux critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer probable (d'après Dubois et coll., 2007)

Maladie d'Alzheimer probable
(Critère A + l'un ou plusieurs des critères secondaires B, C, D ou E)

Critère majeur

A. Un trouble de mémoire épisodique initial, constitué par :
Des troubles de mémoire fonctionnels progressifs rapportés par le patient ou l'entourage depuis au moins six mois
La mise en évidence d'un trouble de mémoire épisodique significatif dans les tests avec un déficit de rappel non significativement amélioré ou non normalisé en situation d'indication ou de reconnaissance, alors que l'encodage initial de l'information a été contrôlé
Les troubles de la mémoire épisodique peuvent être isolés ou associés à d'autres troubles cognitifs

Critères secondaires

B. Une atrophie des structures temporales internes :
Atrophie hippocampique, entorhinale ou amygdalienne
Mise en évidence en IRM par échelle visuelle qualitative ou par volumétrie quantitative, en référence à des sujets contrôles de même âge
C. Une modification du taux de biomarqueurs dans le LCR :
Diminution des taux d'A_β 1-42 et/ou augmentation de la concentration totale de protéine Tau ou de phospho-Tau
Modification de tout autre marqueur validé dans le futur
D. Un profil spécifique à la TEMP ou à la TEP :
Diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales
Toute autre anomalie de distribution de ligand validé dans l'avenir
E. Une mutation autosomale dominante dans la famille directe

Critères d'exclusion

Ils peuvent être liés :
Au mode d'installation :
- Début brutal
- Survenue précoce de troubles de la marche, de crises comitiales, de troubles comportementaux
À la présentation clinique :
- Déficit neurologique focal : hémiplégie, troubles sensoriels, déficit du champ visuel
- Signes extrapyramidaux précoces
À l'existence de conditions médicales pouvant rendre compte, à elles seules, des troubles de mémoire ou cognitifs :
- Démences non Alzheimer
- Dépression majeure
- Pathologie cérébrovasculaire
- Troubles métaboliques ou toxiques
- Anomalies IRM en FLAIR ou en T2 dans la région temporaire interne, évoquant une atteinte infectieuse ou vasculaire

Critères pour la maladie d'Alzheimer définie

La maladie d'Alzheimer est considérée comme définie si les deux critères suivants sont présents :

Le critère majeur A

L'existence d'une preuve histologique (biopsie corticale ou autopsie) ou génétique (mutation génique sur le chromosome 1, 14 ou 21) de maladie d'Alzheimer

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. aphasic (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, hématome 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.

Annexe 5

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

Orientation

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

1. En quelle année sommes-nous ?
 2. En quelle saison ?
 3. En quel mois ?
 4. Quel jour du mois ?
 5. Quel jour de la semaine ?
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :
6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
- (si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
 9. Dans quelle région est situé ce département ?
 10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

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

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

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

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

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

Rappel

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

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Ecoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"
25. Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
"Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens.□

Praxies constructives

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

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socio-culturel).

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27 avril 2010

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Amandine CHARLES

Sujet : Les nouvelles perspectives thérapeutiques de la maladie d'AlzheimerJury :

Président : Isabelle LARTAUD, PRU UHP

Directeur : Anne MAHEUT-BOSSER, Pr Associé, UHP

Juges : Thierry PILLOT, Directeur de Recherche INSERM,
Nancy

Vu,

Nancy, le 27 Mars 2010

Le Président du Jury

Mme LARTAUD

Le Directeur de Thèse

Mme MAHEUT-BOSSER

Vu et approuvé,

Nancy, le 22 MARS 2010Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 25.03.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

*C. GARNIER-PIATONNEON*N° d'enregistrement : 3235

N° d'identification :

TITRE

Les nouvelles perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer

Thèse soutenue le

27 avril 2010

Par **Amandine CHARLES**

RESUME :

Décrise il y a une centaine d'années, la maladie d'Alzheimer constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Avec l'allongement de la durée de vie, son incidence augmente considérablement. Selon les estimations, 850 000 personnes seraient atteintes d'un syndrome démentiel en France dont environ 2/3 seraient des maladies d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative pour laquelle le diagnostic est probabiliste à l'heure actuelle de nos connaissances. Seule la biopsie cérébrale permettrait de confirmer le diagnostic par l'observation de lésions cérébrales : les « plaques séniles », constitués de dépôts de peptides beta-amyloïdes (A β), et les « dégénérescences neurofibrillaires », caractérisées par une accumulation intraneuronale de protéines tau anormalement phosphorylées. Des pertes neuronales ou synaptiques sont également décrites.

A l'heure actuelle, les traitements disponibles - basés sur le maintien de la transmission cholinergique ou sur l'inhibition de la transmission des acides aminés excitateurs - ne sont que symptomatiques : ils ralentissent la progression, voire diffère l'aggravation de la pathologie. Mais les bénéfices restent médiocres et la tolérance souvent mauvaise. Il est donc aujourd'hui nécessaire de mieux comprendre la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer afin d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques pour l'avenir.

Les axes de recherche sont nombreux. Les stratégies anti-amyloïdes ont été les premières à être explorées. Elles visent à agir aussi bien sur la dégradation du peptide amyloïde que sur sa formation ou son oligomérisation en formes toxiques. Pour l'instant, ces stratégies n'ont pas fait émerger de molécules (ou vaccin) intéressantes. Dans ce cadre, il est à noter cependant que les statines semblent diminuer le taux d'A β . Plus récentes, les stratégies de modulation de la phosphorylation de la protéine tau laissent présager des axes thérapeutiques prometteurs. La recherche se penche aussi d'avantage vers des agents neuroprotecteurs, aux propriétés anti inflammatoires, anti oxydantes, voire neurorestauratrices.

Dans le futur, la prise en charge du patient, aujourd'hui déjà multidisciplinaire, ne peut s'envisager sans prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaire, l'influence de l'environnement et du mode de vie. La modulation de voies hormonales et endocrinianes pourrait s'inscrire dans le cadre d'une polythérapie d'avenir. En conclusion, les pistes de nouvelles perspectives thérapeutiques sont nombreuses. D'avantages d'études permettront de valider ou d'invalider certaines de ces voies de recherche.

MOTS CLES :

Alzheimer, peptide amyloïde, protéine tau, facteurs de risque cardiovasculaires

Co-Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Docteur Anne MAHEUT-BOSSER, Professeur associé UHP, Professeur Isabelle LARTAUD, UHP</u>	<u>Hôpital Villemin, Nancy, EA3452, Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Nancy</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/> [3]

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle