

LA MALADIE D'ALZHEIMER

Sonya Norris
Division des sciences et de la technologie

Révisé le 18 septembre 2007

Le Service d'information et de recherche parlementaires de la Bibliothèque du Parlement travaille exclusivement pour le Parlement, effectuant des recherches et fournissant des informations aux parlementaires et aux comités du Sénat et de la Chambre des communes. Entre autres services non partisans, il assure la rédaction de rapports, de documents de travail et de bulletins d'actualité. Les analystes peuvent en outre donner des consultations dans leurs domaines de compétence.

**THIS DOCUMENT IS ALSO
PUBLISHED IN ENGLISH**

TABLE DES MATIÈRES

	Page
CONTEXTE	1
QU'EST-CE QUE LA MALADIE D'ALZHEIMER?	2
A. Description clinique	2
B. Progression	3
C. Diagnostic	3
AMPLEUR DU PROBLÈME	4
A. Nombre de personnes atteintes	4
B. Coûts directs	4
PRATIQUE ACTUELLE	5
A. Traitement et soins	5
1. Interventions médicales	6
2. Interventions non médicales	7
B. Soutien aux dispensateurs de soins	7
RECHERCHE ACTUELLE	8
A. Causes de la maladie d'Alzheimer	8
1. Facteurs de risque	9
2. Facteurs de protection	12
B. Diagnostic	14
C. Traitement des symptômes	15
PROBLÈMES À RÉSOUDRE	17
ESPOIR POUR L'AVENIR	18



CANADA

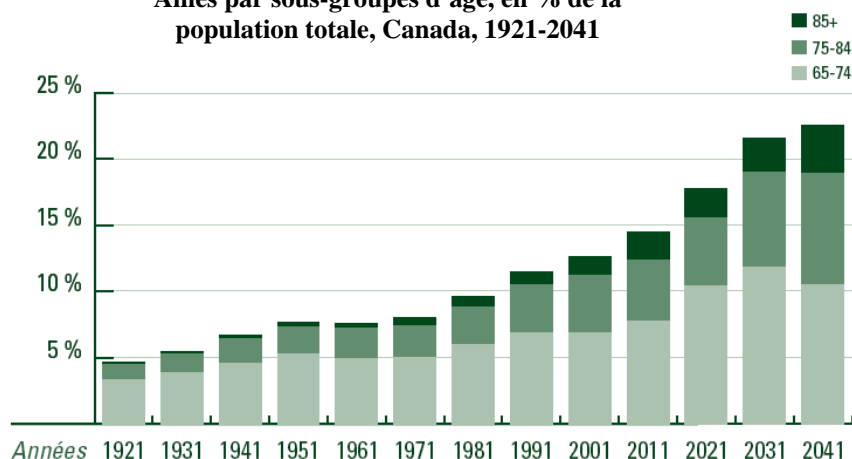
LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

LA MALADIE D'ALZHEIMER

CONTEXTE

L'élimination de nombreuses maladies, notamment celles qui touchent les enfants et les jeunes, contribue à augmenter l'espérance de vie des Canadiens⁽¹⁾. La proportion de la population canadienne âgée de 65 ans et plus, qui n'était que de 4 p. 100 en 1900, se situe maintenant à 12,6 p. 100 et devrait atteindre 20 p. 100 en 2026. Le graphique suivant illustre cette tendance démographique⁽²⁾. L'augmentation de la longévité a résulté en une hausse du nombre de Canadiens touchés par des maladies et des troubles associés à la démence⁽³⁾, dont la forme la plus courante est la maladie d'Alzheimer (MA), décrite pour la première fois en 1907 par le neuropathologiste allemand Aloïs Alzheimer⁽⁴⁾.

Figure 1
Aînés par sous-groupes d'âge, en % de la population totale, Canada, 1921-2041



Source : *Vieillir au Canada*, Santé Canada, 2002, p. 3.

- (1) La longévité accrue, conjuguée au vieillissement de la génération du baby-boom, a fait augmenter la proportion de la population âgée de 65 ans ou plus.
- (2) *Vieillir au Canada*, Santé Canada, 2002, p. 1.
- (3) La démence est la détérioration des facultés intellectuelles, affectives et cognitives au point où le fonctionnement quotidien est perturbé.
- (4) Serge Gauthier, « Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease », *Journal de l'Association médicale Canadienne*, vol. 166, n° 5, 5 mars 2002, p. 616 à 622.

Le présent document porte sur les principaux aspects de cette maladie dégénérative. Il traite également des recherches en cours dans le monde pour déterminer la ou les causes de la maladie, en prévenir l'apparition, mettre au point des méthodes de diagnostic plus efficaces, concevoir des traitements efficaces et découvrir un remède.

QU'EST-CE QUE LA MALADIE D'ALZHEIMER?

A. Description clinique

La maladie d'Alzheimer est une dégénérescence progressive du cortex cérébral qui entraîne la démence à l'âge moyen ou avancé. Deux formes principales de la maladie sont connues et elles se définissent selon le moment où apparaît la maladie. L'apparition précoce de la MA, qui frappe les victimes au milieu de la quarantaine ou de la cinquantaine, représente un faible pourcentage des cas. L'apparition tardive de la MA se produit après 65 ans et demeure la forme la plus courante. Une forme de l'apparition précoce de la MA est attribuée à une mutation génétique simple, mais elle représente un faible pourcentage de l'ensemble des cas de MA. Les causes des autres cas d'apparition précoce et de toutes les formes d'apparition tardive de la MA n'ont pas été déterminées de manière concluante. Jusqu'ici, les recherches pour découvrir des traitements efficaces n'ont connu qu'un succès relatif.

Cliniquement parlant, la MA est le résultat d'une dégénérescence progressive des neurones du cortex cérébral et d'autres zones du cerveau. Les biopsies et les autopsies du cerveau révèlent deux caractéristiques : les plaques séniles ou amyloïdes (dépôts extraneuronaux de protéines bêta-amyloïdes) et les enchevêtrements neurofibrillaires (filaments emmêlés dans les neurones endommagés). Les anomalies biochimiques associées à la dégénérescence des neurones comprennent les dépôts de protéines amyloïdes dans les vaisseaux sanguins du cerveau et les plaques séniles; la perturbation du métabolisme phospholipidique de la membrane des cellules nerveuses; et des taux diminués de neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine, la sérotonine, la norépinéphrine et la somatostatine. Il est extrêmement difficile de diagnostiquer la MA sans pratiquer une biopsie, puisque beaucoup d'autres maladies – dont plusieurs peuvent être traitées – peuvent présenter les mêmes symptômes immédiats.

B. Progression

La perte de mémoire est le symptôme précoce le plus frappant de la MA; elle est suivie de la désintégration lente de la personnalité et de la perte graduelle de la maîtrise du corps. À mesure que la maladie évolue, de 10 à 15 p. 100 des patients ont des hallucinations et souffrent de délire, 10 p. 100 souffrent de crises d'épilepsie et, dans la phase avancée, 10 p. 100 deviennent violents. Le changement de personnalité et de tempérament peut être rapide. Le taux de progression de la maladie varie d'un patient à l'autre, et la période moyenne entre le diagnostic et le décès varie de huit à douze ans (Tableau 1). La famille garde habituellement le patient à domicile de quatre à cinq ans en moyenne. Des soins infirmiers complets sont nécessaires dans la dernière phase de la maladie⁽⁵⁾.

Tableau 1
Évaluation de la dysfonction globale et cognitive associée
aux trois phases de la maladie d'Alzheimer⁽⁶⁾

Phases	Durée (années)	Échelle de Détérioration globale*	Échelle MEEM†	Autonomie globale
Initiale	2-3	3-4	26-18	Vie autonome
Intermédiaire	2	5	10-17	Supervision requise
Avancée	2-3	6-7	9-0	Dépendance totale

* L'échelle de détérioration globale évalue le besoin d'aide progressif pour les activités quotidiennes (p. ex. choix des vêtements et aide pour se vêtir); le score varie de 1-2 (normal) à 6-7 (dysfonction grave).

† L'échelle du mini-examen de l'état mental (MEEM) en 22 points sert à évaluer la fonction cognitive; le score varie de 30 (fonctionnement excellent) à 0 (dysfonction grave).

Source : adapté de Gauthier (2002), p. 617.

C. Diagnostic

La maladie d'Alzheimer se présente souvent comme une autre affection. Son diagnostic demeure difficile à poser et aucun test clinique spécifique n'a encore été mis au point. Une équipe médicale au complet prend part au processus d'évaluation, qui commence par l'élimination des autres causes possibles des symptômes observés chez le patient, notamment la détérioration du fonctionnement intellectuel, la perte de mémoire, la difficulté à reconnaître des

(5) Gauthier (2002).

(6) *Ibid.*, p. 617.

objets ou à se rappeler leur nom, et la capacité réduite de voir les liens entre les objets. L'évaluation comprend des examens médicaux, neurologiques et psychiatriques, la recherche détaillée des antécédents du patient (y compris une liste complète de tous les médicaments qu'il prend) et divers tests. Une fois le diagnostic de la MA posé, tout changement dans l'état du patient doit être signalé au médecin traitant.

AMPLEUR DU PROBLÈME

A. Nombre de personnes atteintes

Bien que la maladie n'atteigne pas les proportions d'une épidémie, on estimait à 300 000 le nombre de personnes atteintes de la MA en 2007 et à près de 450 000 le nombre de personnes souffrant de la MA ou d'une démence connexe au Canada⁽⁷⁾. Environ 7 p. 100 des Canadiens âgés de 65 ans et plus sont atteints de la MA; par conséquent, le nombre de personnes atteintes pourrait dépasser trois quarts de million d'ici 2031. De nombreuses études ont été entreprises afin de déterminer l'incidence et la prévalence⁽⁸⁾ de cette maladie. Quoique le pourcentage de la population atteinte de la MA fluctue d'une étude à l'autre et d'un pays à l'autre, la hausse rapide de l'incidence et de la prévalence est assez constante. Il est généralement admis que ces variables passent du simple au double pour chaque tranche de cinq ans après l'âge de 65 ans⁽⁹⁾.

B. Coûts directs

Les coûts humains et financiers de la MA sont énormes. Le processus de déclin s'étale sur de nombreuses années. Souvent, les aidants naturels laissent un emploi rémunéré pour s'occuper d'un parent, en particulier lorsque la maladie évolue. Même si les patients sont traités à domicile, ils ont fréquemment besoin de soins médicaux et d'autres soins coûteux. Les membres de la famille immédiate, notamment les aidants, ont besoin de soutien pour faire face à cette tâche qui occupe tout leur temps.

(7) Site Web de la Société Alzheimer du Canada (<http://www.alzheimer.ca/french/disease/stats-people.htm>).

(8) L'incidence est le nombre de nouveaux cas au sein de la population sur une période donnée (habituellement un an). La prévalence est la proportion ou le nombre de personnes atteintes au sein de la population à un moment donné.

(9) Ian McDowell, « Alzheimer's disease: Insights from epidemiology », *Aging: Clinical and Experimental Research*, vol. 13, n° 3, 2001, p. 143 à 162.

La souffrance associée à cette maladie est terrible, autant pour ceux qui sont témoins du déclin lent d'un être cher que pour les patients eux-mêmes, qui peuvent souffrir davantage parce qu'ils sont conscients de la gravité de leur état. L'évolution de la maladie n'étant pas la même pour tous, la rapidité avec laquelle les patients perdent leurs facultés varie. Malgré la perte de mémoire, la relation entre le patient et sa famille peut persister dans une certaine mesure pendant un certain temps, tant que le patient réussit à exprimer ses sentiments et ses émotions; toutefois, à mesure que la maladie évolue, le patient se referme de plus en plus pour finalement se retrouver complètement replié sur lui-même. Le chagrin de la famille immédiate demeure, cependant, bien que la société et les amis ne le comprennent pas toujours⁽¹⁰⁾.

Même selon les estimations les plus optimistes de la prévalence et du nombre moyen d'années passées en établissement, habituellement de trois à quatre ans, les coûts pour le réseau de soins de santé sont énormes : les estimations des coûts annuels par patient comprennent les soins à domicile, les soins en établissement, les médicaments, le soutien communautaire et l'équipe médicale, et se chiffrent à 9 451 \$ pour les cas légers, à 16 054 \$ pour les cas légers à modérés, à 25 724 \$ pour les cas modérés et à 36 794 \$ pour les cas graves de MA. Cela représente environ 5,5 milliards de dollars par an⁽¹¹⁾.

PRATIQUE ACTUELLE

A. Traitement et soins

Après avoir posé le diagnostic de la MA, on évalue le stade auquel en est la maladie ainsi que les forces et les faiblesses du patient et la situation de sa famille. Plusieurs systèmes permettent d'évaluer le degré de dysfonction dans des domaines divers. À partir de cette évaluation, une équipe composée d'un membre de la famille, d'un soignant rémunéré chargé des soins directs, d'autres dispensateurs de soins et du médecin du patient préparent un plan de soins global.

(10) William Eaton, « Unresolved Grief of Family Members of Alzheimer Victims », *OANHSS Quarterly*, avril 1989, p. 5 à 8.

(11) Site Web de la Société Alzheimer du Canada (<http://www.alzheimer.ca/french/disease/stats-people.htm>).

1. Interventions médicales

La plupart des nombreux traitements mis à l'essai ont une efficacité limitée. Il existe maintenant sur le marché des médicaments qui peuvent ralentir l'évolution de la maladie. On sait depuis les années 1970 que le cerveau d'une personne atteinte de la MA est déficient en acétylcholine, un neurotransmetteur. Parmi les différents types de médicaments qui ont un effet sur la neurotransmission cholinergique, seuls les inhibiteurs de cholinestérase se sont révélés efficaces dans le traitement des symptômes de la MA. Ces médicaments ralentissent la dégradation biochimique de l'acétylcholine et, du moins en théorie, prolongent donc la période de neurotransmission. L'inhibition de la cholinestérase modifie d'une façon ou d'une autre la formation des plaques amyloïdes, quoique le mécanisme de cette action ne soit pas connu. Trois inhibiteurs de cholinestérase se sont avérés sûrs et efficaces pour ralentir l'évolution de la MA : le donepezil (Aricept), la rivastigmine (Exelon) et la galantamine (Reminyl). Ces trois médicaments semblent améliorer le fonctionnement cognitif et global pour au moins six mois, et peut-être même un an. Au cours de l'évolution de la maladie, et selon l'état du patient, celui-ci peut avoir besoin d'une vaste gamme de médicaments coûteux, comme des psychotropes pour soigner la dépression et des sédatifs pour contrôler la violence⁽¹²⁾.

Un nouveau médicament, la mémantine (Ebixa), a été homologué par la Commission européenne en 2002 pour usage dans les phases intermédiaire et avancée de la maladie; toutefois, il n'a reçu qu'une approbation conditionnelle au Canada. Il semble que la mémantine protège les neurones du cerveau contre les quantités excessives de glutamate, un messager chimique libéré en grandes quantités par les neurones endommagés par la MA et d'autres affections neurologiques. La fixation du glutamate à des « points d'arrimage » moléculaires sur la surface de la cellule – c.-à-d. les récepteurs du N-méthyl D-aspartate – permet au calcium d'entrer librement dans la cellule, ce qui peut provoquer la dégénérescence de celle-ci. La mémantine peut prévenir cette séquence destructrice en réglant l'activité du glutamate⁽¹³⁾.

(12) Gauthier (2002).

(13) Extrait d'un bulletin en anglais publié sur le site Web de l'Association Alzheimer <http://www.alz.org/documents/national/FSMemantine.pdf>).

2. Interventions non médicales

De simples changements apportés dans leur domicile peuvent faciliter de beaucoup la vie des patients, les aider à conserver leur estime de soi ainsi que leur autonomie et prolonger la période de maintien à domicile de façon sécuritaire. Voici des exemples de changements et de modifications peu coûteuses : réduire les niveaux de bruit dans la maison (les bruits de la télévision, de la radio, du téléphone et de la conversation); éviter les tapis, les draperies et les tissus d'ameublement à motifs vifs ou à rayures vives; placer les serrures plus haut ou plus bas sur les portes extérieures et ajouter de simples poignées de porte munies d'avertisseurs; enlever les carpettes et les objets encombrant les planchers; réduire le contenu des placards afin de simplifier les choix. Ces frais sont généralement assumés par la famille du patient. Bon nombre de ces modifications, et d'autres plus coûteuses, sont apportées dans les centres de soins de longue durée. Elles visent à répondre aux besoins de sécurité du patient, à réduire sa confusion et à contribuer à son fonctionnement efficace et à celui des soignants.

La norme de soins comprend une évaluation du bien-être du patient et de sa famille tous les six mois. Pour répondre aux besoins qui évoluent, l'étendue et la nature des soins sont modifiées, normalement en consultation avec la famille. D'autres questions qui peuvent se poser lorsqu'on prend soin d'un patient atteint de la MA sont l'évaluation des capacités de la personne, la procuration, ainsi que la façon de prévenir la violence envers le patient ou le soignant et d'y réagir. L'état du patient finit par se détériorer au point où le maintien à domicile n'est plus possible et le placement en établissement de soins de longue durée s'impose.

B. Soutien aux dispensateurs de soins

Jusqu'à ce qu'on ait découvert un remède et un traitement pour la MA, celle-ci demeurera un problème de taille pour la société canadienne. Les soins, le soutien et l'information pour les victimes de la maladie et leur famille proviennent principalement du réseau de soins de santé et d'organisations caritatives de soins de santé comme la Société Alzheimer, qui, au Canada, est présente à l'échelle nationale, provinciale et souvent locale. L'information et le soutien que donne la Société sont essentiels, notamment pour les dispensateurs de soins.

Les aidants naturels ont besoin d'information sur la maladie, y compris les effets de la démence sur le comportement et les méthodes de soins appropriées. La victime peut devenir agitée ou méfiante, errer ou avoir un sommeil irrégulier. Ce type de comportement expose l'aidant naturel à une autre source de tension. Certaines études montrent que la dépression chez les aidants naturels et les conditions de logement inadaptées sont les facteurs les plus couramment associés à la violence envers les personnes atteintes de la MA⁽¹⁴⁾. Les aidants eux-mêmes souffrent souvent de dépression ou d'épuisement et leur santé physique peut également se détériorer en raison des efforts qu'ils consacrent à aider la victime de la MA. Fréquemment, les conflits découlant des attitudes et des actions des autres membres de la famille augmentent considérablement le risque de dépression. Les groupes de soutien offrent aux familles l'aide affective, spirituelle et pratique dont ils ont besoin pour composer avec la maladie. Les aidants ont beaucoup de besoins, notamment des périodes de répit régulières et de plus en plus longues. Plus le niveau de soutien est élevé, plus l'aidant peut tenir le coup longtemps auprès du patient.

RECHERCHE ACTUELLE

A. Causes de la maladie d'Alzheimer⁽¹⁵⁾

Bien qu'un lien clair ait été établi entre la MA et l'apparition des plaques séniles et des enchevêtrements neurofibrillaires; la cause de leur apparition demeure toutefois mal connue. Des études portant sur des jumeaux homozygotes laissent supposer que les causes de la maladie sont beaucoup plus complexes qu'une simple question de génétique.

Les lésions caractéristiques de la MA sont les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires. Bien que l'apparition d'un petit nombre d'enchevêtrements soit une conséquence universelle du vieillissement, leur nombre accru et leur répartition particulière dans le cerveau aident à définir les phases de la MA. Les enchevêtrements neurofibrillaires sont des dépôts dans les cellules nerveuses ou neurones d'une protéine appelée

(14) Gregory J. Paveza *et al.*, « Severe Family Violence and Alzheimer's Disease », *Gerontologist*, août 1992, p. 493 à 497.

(15) Peter H. St George-Hyslop, « Piecing Together Alzheimer's », *Scientific American*, vol. 283, n° 6, décembre 2000, p. 76 à 83.

« protéine tau » qui a subi une modification anormale, la phosphorylation. On ne sait pas encore pourquoi les enchevêtrements neurofibrillaires mènent ou contribuent à la démence. Selon une théorie, l'accumulation de protéine tau provoque une déformation des microtubules qui transportent les éléments nutritifs et chimiques nécessaires à la neurotransmission et que cette déformation, pour sa part, nuit au transport des éléments nutritifs et des neurotransmetteurs et entraîne la mort des neurones.

Contrairement aux enchevêtrements, les plaques séniles se forment à l'extérieur des neurones cérébraux. Elles sont des dépôts d'amyloïde, une glycoprotéine ou protéine complexe liée à des unités glucidiques. Ces plaques apparaissent bien avant les enchevêtrements de protéine tau. On en trouve dans le cerveau de personnes ayant à peine 50 ans, dont la fonction cognitive est intacte. Soixante-quinze pour cent de la population de 80 ans est touchée. On croit que la démence est associée à la densité des plaques; en outre, leur répartition dans l'hippocampe et le cortex cérébral est particulière chez les patients atteints de la MA.

Bien que la manière dont ces plaques et ces enchevêtrements produisent un déclin cognitif ne soit pas encore bien connue, il est généralement admis qu'ils constituent les structures à l'origine de la MA. Qu'est-ce qui amène ces structures à former leurs dépôts destructeurs? Plusieurs facteurs de risque et de protection ont été découverts, quoique le rôle de bon nombre d'entre eux n'ait pas encore été confirmé.

1. Facteurs de risque⁽¹⁶⁾

La MA est associée à cinq facteurs de risque reconnus : le vieillissement, les antécédents familiaux et la génétique, le diabète, le syndrome de Down et une déficience cognitive légère.

Vieillesse – Il y a une hausse exponentielle de la prévalence et de l'incidence de la MA en fonction de l'âge : elles doublent tous les cinq ans après l'âge de 65 ans. Différents mécanismes qui ont été tenus responsables de cette hausse radicale ne sont jusqu'à maintenant que théoriques. Selon une première théorie, des mutations de l'acide ribonucléique (ARN) messager ont été observées chez les personnes âgées. L'ARN messager est l'intermédiaire entre

(16) Voir McDowell (2001); David G. Munoz et Howard Feldman, « Causes of Alzheimer's disease », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 162, n° 1, janvier 2000, p. 65 à 72; et C.J. Gilleard, « Is Alzheimer's disease preventable? A review of two decades of epidemiological research », *Ageing and Mental Health*, vol. 4, n° 2, 2000, p. 101 à 118.

le gène et sa protéine. La deuxième théorie laisse supposer que les radicaux libres provoquent, avec l'âge, une accumulation de dommages attribuables aux oxydants. Les radicaux libres, des substances réactives contenant de l'oxygène, sont un produit naturel de la respiration cellulaire. Le corps possède ses propres mécanismes pour neutraliser ces produits; certains causent toutefois une oxydation dommageable avant d'être neutralisés et ces dommages s'accumulent avec l'âge. Certaines données permettent d'associer la MA à une accumulation de l'endommagement des protéines par l'oxydation. De plus, on croit que les effets toxiques de la bêta-amyloïde sont attribuables, en partie du moins, au fait qu'elle dégage des radicaux libres. Les facteurs environnementaux peuvent aussi contribuer au risque associé à l'âge, car des radicaux libres peuvent s'accumuler avec l'exposition.

Antécédents familiaux et génétique – Il a été clairement établi que l'apparition précoce de cas familiaux de MA est attribuable à une mutation du gène du précurseur de la protéine bêta-amyloïde sur le chromosome 21, du gène de la préséniline 1 sur le chromosome 14, ou du gène de la préséniline 2 sur le chromosome 1. L'apparition précoce de la MA représente cependant un très faible pourcentage de tous les cas de MA. Dans la plupart des cas, la maladie se manifeste après 65 ans. Dans les cas d'apparition tardive de la MA, environ 30 p. 100 des patients ont des antécédents familiaux et au moins un parent au premier degré atteint de cette maladie. Le risque associé semble diminuer avec l'augmentation de l'âge auquel la maladie apparaît.

Le gène de l'ApoE est un autre facteur de risque majeur de la MA. L'ApoE contribue à la réparation et à l'entretien des synapses, qui sont nécessaires à la communication efficace entre les neurones. Le gène de l'ApoE, qui se trouve sur le chromosome 19, possède trois formes alléliques⁽¹⁷⁾ : ApoE2, ApoE3 et ApoE4⁽¹⁸⁾. L'allèle Apoε4 s'accompagne d'une augmentation considérable du risque d'être atteint de la MA. Elle semble jouer un rôle favorable à la sécrétion du peptide bêta-amyloïde insoluble (Aβ42) qui est présent dans les plaques séniles. Comme le vieillissement, la présence de l'allèle de l'ApoE n'est ni nécessaire ni suffisante en soi pour causer la MA et, par conséquent, est considérée comme un facteur de risque plutôt que comme une cause.

(17) Les allèles sont des formes différentes d'un même gène.

(18) On peut également les appeler ApoE ε2, ApoE ε3 et ApoE ε4.

Diabète – Le diabète de type II est reconnu comme un facteur de risque de la MA. La démence est plus commune chez les personnes atteintes de diabète, et la MA est la plus commune des formes de démence. Le mécanisme est mal connu, mais la résistance à l'insuline caractéristique des diabètes de type II pourrait accroître les risques de MA puisqu'elle cause une inflammation du système nerveux central, elle règle le peptide bêta-amyloïde et elle provoque des taux de glucose élevés qui endommagent les vaisseaux sanguins.

Syndrome de Down – C'est un fait connu que les personnes atteintes du syndrome de Down sont plus à risque de développer la MA. Les personnes qui présentent ce syndrome ont un chromosome 21 surnuméraire, en plus de la paire normale, et une des mutations considérées comme un facteur de risque pour la MA touche le gène précurseur de la protéine bêta-amyloïde du chromosome 21.

Déficience cognitive légère – On estime que 85 p. 100 des personnes qui ont reçu le diagnostic de déficience cognitive légère (un niveau de détérioration cognitive ou de la mémoire supérieur à celui enregistré dans le processus normal de vieillissement) développeront la maladie d'Alzheimer dans les dix années suivantes. Bien que la déficience cognitive légère soit parfois décrite comme un facteur de risque important, on peut également la qualifier de symptôme précoce.

Plusieurs autres facteurs de risque ont été déterminés, mais ne sont pas encore entièrement confirmés par la recherche, notamment le sexe, les traumatismes crâniens, le tabagisme et la dépression. L'exposition à l'aluminium, déjà considérée comme un facteur de risque éventuel, n'est plus considérée comme susceptible d'augmenter la probabilité de la MA. Toutefois, l'exposition accrue à l'aluminium des personnes qui ont déjà des plaques amyloïdes peut hâter la destruction des neurones.

Sexe – Bon nombre de pays, mais pas tous, signalent que l'incidence de la MA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Une des explications proposées est que les femmes ont tendance à vivre plus longtemps que les hommes, ce qui augmenterait la probabilité qu'elles soient atteintes de la maladie. Si l'on réussit à confirmer que les femmes sont en effet plus à risque que les hommes, il pourrait s'avérer que cette tendance dépend plutôt de certains facteurs de risque et de protection abordés plus loin.

Traumatisme crânien – Des résultats de recherches laissent supposer que le traumatisme crânien peut hâter l'évolution de la MA. Entre autres, on a signalé la présence de plaques et d'enchevêtrements dans le cerveau de boxeurs atteints de démence. Il a aussi été

démonstré qu'au moins 30 p. 100 des personnes décédées à la suite d'un traumatisme crânien grave présentaient une formation de plaques séniles dans le cerveau. Le pourcentage est encore plus élevé chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE.

Dépression – On croit que les antécédents de dépression augmentent le risque de l'apparition tardive de la MA. Le lien entre la dépression et la MA n'est pas encore clair et exige des recherches. Il ne semble pas que la MA soit une conséquence de l'utilisation d'antidépresseurs. La dépression est parfois une réponse physique à un déclin cognitif ou elle peut entraîner une évaluation clinique qui permet de déceler la démence plus tôt qu'elle ne l'aurait été autrement.

Homocystéine – L'homocystéine est un acide aminé jugé toxique pour la paroi interne des vaisseaux sanguins lorsqu'il se trouve en concentration élevée dans le sang, provoquant des affections vasculaires et augmentant la probabilité de crises cardiaques et d'accidents cérébrovasculaires. On croit qu'il contribue aussi à l'apparition de la MA. Certains micronutriments – vitamine B6, vitamine B2 (riboflavine), vitamine B12 et acide folique contribuent tous à métaboliser l'homocystéine en produits moins toxiques. L'ingestion d'aliments contenant ces vitamines peut avoir pour effet d'atténuer les symptômes de la MA. Le tabagisme est fortement associé aux taux élevés d'homocystéine, comme le sont les faibles taux d'œstrogène et l'hypertension artérielle.

Hypercholestérolémie/hypertension artérielle – Un secteur de recherche en évolution laisse supposer que les affections vasculaires et la démence sont liées, bien que cette hypothèse ne soit pas corroborée par toutes les études. Il a été avancé toutefois que des antécédents d'hypertension et d'hypercholestérolémie augmentent le risque de MA.

Il est à noter que plusieurs des facteurs de risque mentionnés plus haut ne sont pas nécessairement significatifs sur le plan statistique⁽¹⁹⁾.

2. Facteurs de protection⁽²⁰⁾

Éducation – De nombreuses études⁽²¹⁾ laissent entendre que l'éducation contribue probablement à protéger contre la MA. On suppose que cette protection pourrait avoir deux origines différentes. Premièrement, une scolarisation plus poussée pourrait accroître le

(19) Joan Lindsay *et al.*, « Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study on Health and Aging », *American Journal of Epidemiology*, vol. 156, n° 5, 2002, p. 445 à 453.

(20) Voir McDowell (2001) et Gilleard (2000).

(21) Terri Needels et Toby Bilanow, « Power up your brain », *Psychology Today*, juillet/août 2002, p. 44 à 51.

développement des neurones, et les sujets ayant un nombre de neurones plus élevé souffriraient moins de la perte d'un certain nombre de ceux-ci. Deuxièmement, les personnes plus scolarisées ont tendance à poursuivre des activités intellectuelles tout au long de leur vie, par comparaison avec celles qui sont peu scolarisées ou qui ne le sont pas.

Activité intellectuelle – Ce facteur de protection semble étroitement lié au rôle de l'éducation dans la protection contre la MA. Il y a une corrélation directe entre le niveau de scolarité et la stimulation intellectuelle durant toute la vie. L'activité intellectuelle pendant la vieillesse peut avoir un effet protecteur en « apprenant » au cerveau à être efficace et, par conséquent, en augmentant sa capacité de supporter la dégénérescence des neurones⁽²²⁾. Cette hypothèse est étayée par une observation selon laquelle des quantités importantes de plaques et d'enchevêtrements ont été trouvées dans le cerveau de personnes âgées ne présentant aucune déficience cognitive, alors que des quantités semblables dans le cerveau de personnes âgées moins stimulées intellectuellement ont été associées à une déficience cognitive⁽²³⁾.

Œstrogènes – Bien que les résultats concernant l'effet des œstrogènes pour ce qui est de protéger la femme contre la MA soient contradictoires, des études récentes laissent entendre que les œstrogènes apportent effectivement une certaine protection, chez la femme qui n'est pas porteuse de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. La diminution brusque de cette protection après la ménopause peut aussi expliquer l'observation fréquemment mentionnée selon laquelle les femmes sont plus à risque que les hommes. Il se peut que le traitement à l'œstrogène (hormone de remplacement) pour les femmes ménopausées réduise cet écart.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – La prévalence réduite de la MA chez les utilisateurs à long terme d'AINS, notamment les patients arthritiques, a été confirmée par de nombreuses études. Toutefois, jusqu'à récemment, on ne comprenait pas très bien la façon dont les AINS pouvaient protéger contre la MA. Il est maintenant démontré que certains AINS ont un effet sur la production de bêta-amyloïde, réduisant la quantité de peptide A β 42, qui est présent dans les plaques séniles, par rapport à celle du peptide A β 40, qui semble moins susceptible de former des plaques. On croit que des mutations du gène du précurseur de la protéine amyloïde peuvent produire cet effet. Les AINS qui réduisent le ratio A β 42 à A β 40 sont

(22) R.S. Wilson *et al.*, « Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 6, février 2002, p. 742 à 748.

(23) Voir Needels et Bilanow (2002).

l'ibuprofène, l'indométhacine et le sulindac. (L'AINS le plus commun, l'aspirine, n'a pas d'effet sur le ratio.) On croit que ces composés réduisent la quantité d'A β 42 formée en inhibant sélectivement le complexe enzymatique (appelé gamma-sécrétase) en cause dans le clivage du gène précurseur de la protéine amyloïde⁽²⁴⁾. Cette découverte pourrait constituer la base de nouveaux traitements pour la MA.

Immunitation – Des changements dans le système immunitaire sont associés à certaines maladies du vieillissement comme la MA. Une analyse de l'incidence de la MA en fonction des antécédents en matière d'immunitation, effectuée dans le cadre de l'Étude sur la santé mentale et le vieillissement au Canada, a fait ressortir une réduction considérable du risque de MA lorsque qu'il y a eu vaccination contre la diphtérie, la polio et le tétanos⁽²⁵⁾.

Gènes protecteurs – Bien qu'aucun gène particulier n'ait été identifié, les études épidémiologiques montrent que certaines populations autochtones de l'Amérique du Nord, par exemple, certaines tribus de Cris et de Cherokee, sont moins à risque d'être atteintes de la MA que la plupart des autres populations. Ce phénomène pourrait être lié au faible taux de MA au sein des populations asiatiques qui a été signalé dans certaines études.

Activité physique – Des résultats de recherches laissent supposer que les personnes qui demeurent physiquement actives sont moins susceptibles d'être atteintes de la MA. La raison pour laquelle cela se produit n'est pas claire. Cependant, il se peut que les personnes physiquement actives aient aussi tendance à demeurer actives sur le plan intellectuel, ou il se peut que l'activité physique augmente la circulation sanguine dans le cerveau, ce qui assure un apport accru d'éléments nutritifs et d'oxygène aux neurones et les garde en santé.

B. Diagnostic

Maintenant que la science permet de mieux comprendre différents facteurs qui accroissent ou réduisent la probabilité d'être atteint de la MA, le diagnostic précoce devrait être vu moins comme un motif de découragement et davantage comme le signe de mesures à prendre pour tenter de ralentir l'évolution de la maladie, par exemple des exercices intellectuels et physiques, une hormonothérapie, un traitement pour la dépression, l'abandon du tabagisme et la mise en œuvre d'autres facteurs encore inconnus qui ont une influence sur la maladie.

(24) Sascha Weggen *et al.*, « A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β -42 independently of cyclooxygenase activity », *Nature*, vol. 414, novembre 2001, p. 212 à 216.

(25) René Verreault *et al.*, « Past exposure to vaccines and subsequent risk of Alzheimer's disease », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 165, n° 11, 2001, p. 1495 à 1498.

Les études se poursuivent sur les méthodes permettant de poser un diagnostic précoce de la MA. Récemment, on a découvert que certaines zones du cerveau présentaient une atrophie jusqu'à trois ans avant l'apparition des symptômes de la MA. On peut détecter cette atrophie à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi que de la tomographie par émission de positrons (TEP)⁽²⁶⁾. Ces méthodes comportent une limite en ce sens qu'elles ne permettent pas de distinguer facilement l'atrophie causée par la MA et celle causée par d'autres types de démence.

Il se peut que d'autres recherches permettent de mettre au point une méthode de diagnostic qui obvie à ce défaut. Une recherche expérimentale récente sur les souris porte sur un test sanguin éventuel pour détecter la MA⁽²⁷⁾, mais ce test ne s'applique pas encore à l'humain. Un autre test sanguin visant à détecter les accumulations de protéines anormales associées à la MA est en cours de développement⁽²⁸⁾.

La technique de diagnostic la plus prometteuse parmi les moins effractives pourrait être un test d'urine signalé en juin 2002⁽²⁹⁾. La méthode en est encore au stade de l'élaboration, mais les chercheurs croient qu'elle sera disponible dans un avenir prochain. Le test proposé mesurerait dans l'urine la quantité d'une substance produite à cause d'une augmentation du stress oxydatif dans le cerveau. Il a été mis à l'essai sur des patients, mais n'a pas encore été validé comme technique de diagnostic.

C. Traitement des symptômes⁽³⁰⁾

Tant qu'on ne connaîtra pas avec certitude la cause première de la MA et le mécanisme étiologique connexe, la maladie demeurera incurable. Le traitement actuel consiste essentiellement en soins palliatifs et dans l'entretien du patient lorsque la progression de la maladie ne peut plus être évitée. Plusieurs nouvelles façons de traiter les symptômes ont été annoncées, mais les tests et les évaluations doivent se poursuivre.

(26) Kristin Leutwyler, « Toward Early Diagnosis of Alzheimer's Disease », *Scientific American*, vol. 285, n° 2, août 2001; Ingmar Skoog, « Magnetic resonance imaging to assess Alzheimer's disease », *The Lancet*, vol. 359, mai 2002, p. 1538 et 1539.

(27) Ronald B. DeMattos *et al.*, « Brain to Plasma Amyloid- β Efflux: a Measure of Brain Amyloid Burden in a Mouse Model of Alzheimer's Disease », *Science*, vol. 295, mars 2002, p. 2264 à 2267.

(28) Renseignements tirés du site Web d'Amorfix Life Sciences, www.amorfix.com.

(29) Domenico Praticó *et al.*, « Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease », *Archives of Neurology*, vol. 59, n° 6, juin 2002, p. 972 à 976.

(30) Brian E. Leonard, « Pharmacotherapy in the treatment of Alzheimer's Disease : an update », *World Psychiatry*, vol. 3, n°2, juin 2004, p. 84 à 88.

En plus des objectifs thérapeutiques découlant de la compréhension des facteurs de risque et de protection contre la MA, diverses substances se révèlent prometteuses pour ce qui est d'enrayer, de ralentir ou même de renverser l'évolution de la maladie. On a démontré l'existence d'un lien entre les statines, médicaments prescrits pour réduire le taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), et un risque atténué de MA. Les études qui traitent de l'effet des statines sur l'évolution de la MA signalent une production réduite de peptide bêta-amyloïde.

Un autre secteur de progrès thérapeutique concerne l'apolipoprotéine E, un facteur de risque mentionné plus haut. Il a été démontré que la quantité d'ApoE a diminué dans le cerveau de patients atteints de la MA et que certains agents, comme le probucol, peuvent renverser cette situation. Une autre étude indique que tout agent thérapeutique qui influe sur le taux d'ApoE devrait cibler l'allèle $\epsilon 3$ de l'ApoE, afin de ne pas provoquer, par l'allèle $\epsilon 4$ décrit plus tôt, la sécrétion du peptide bêta-amyloïde insoluble présent dans les plaques séniles.

Un autre traitement possible fait intervenir l'enzyme qui opère le clivage du précurseur de la protéine amyloïde. Les gènes de la préséniline encodent un important complexe d'enzymes transmembranaires, la gamma-sécrétase, qui découpe le précurseur de la protéine amyloïde pour produire soit l'A β 40 soluble ou l'A β 42 insoluble. Les inhibiteurs de gamma-sécrétase constituent un moyen de traitement éventuel pour ralentir ou arrêter l'accumulation de plaques. Ces inhibiteurs en sont aux premiers stades de leur mise au point.

La nouveauté la plus intéressante sur le plan thérapeutique est probablement l'étude récente indiquant que la vaccination contre le peptide bêta-amyloïde pourrait enrayer la formation de plaques et peut-être même prévenir ou renverser leur accumulation. Les essais cliniques de la phase I ont pris fin en 2000, mais les essais de la phase II ont été suspendus lorsque 0,1 p. 100 des patients participant aux essais ont présenté des effets secondaires correspondant à une réaction auto-immune. On ne sait pas si les essais seront poursuivis avec ce médicament ou un autre semblable. Toutefois, une recherche analogue porte sur les anticorps produits en réaction à certaines parties du peptide bêta-amyloïde. Une autre approche relative à l'élimination des plaques a été testée dans des études qui stimulent la microglie, un ensemble particulier de cellules cérébrales. Chez les souris, la microglie a été stimulée à l'aide du facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- β 1), qui a entraîné la disparition des plaques. Le

TGF- β 1 lui-même ne peut être utilisé comme agent thérapeutique en raison de ses nombreux effets indésirables dans l'organisme, mais les molécules produites par la microglie en réaction au TGF- β 1 peuvent constituer une cible thérapeutique⁽³¹⁾.

PROBLÈMES À RÉSOUDRE

La MA pose un problème social et économique important. À mesure que la population vieillit, le nombre de personnes atteintes augmente de manière constante, imposant un lourd fardeau au réseau de soins de santé. Jusqu'à la découverte d'un remède et d'un traitement efficaces, la MA constitue un défi social, juridique et médical tout en posant des problèmes en matière de politique scientifique et d'affectation des ressources.

Les défis sociaux comprennent un niveau uniforme de soutien accru aux dispensateurs de soins ainsi que l'optimisation du partage des ressources entre les soins à domicile et les soins en établissement. Les questions juridiques sont notamment la procuration pour le patient et l'euthanasie volontaire. Les questions médicales incluent la pénurie d'établissements pour les soins de longue durée, notamment les unités spécialisées pour les patients atteints de la MA, et la nécessité d'informer et de sensibiliser davantage le milieu médical.

Le niveau de financement relativement modeste consacré à la recherche sur la MA au Canada constitue un autre problème. Les Instituts de recherche en santé du Canada indiquent que le financement a connu une lente progression de un à deux millions de dollars par année (pour l'ensemble des recherches liées à la MA), atteignant environ 22,2 millions de dollars en 2006-2007⁽³²⁾. La Société Alzheimer du Canada a affecté environ trois millions de dollars aux recherches en 2006. Ce montant est minime en comparaison des nombreux milliards de dollars dépensés par les contribuables canadiens pour traiter les effets de la MA.

(31) Tony Wyss-Coray *et al.*, « TGF- β 1 promotes microglial amyloid- β clearance and reduces plaque burden in transgenic mice », *Nature Medicine*, vol. 7, mai 2001, p. 612 à 618.

(32) Communication personnelle; les paramètres de la recherche comprennent la « maladie d'Alzheimer » et la « démence ».

ESPOIR POUR L'AVENIR

Les recherches sur les causes et le traitement de la MA ont avancé à pas de géant au cours de la dernière décennie, mais il reste beaucoup à faire. De nombreux chercheurs sont persuadés qu'on réussira à découvrir les causes de la maladie d'Alzheimer dans un avenir prévisible, de sorte qu'il sera possible de prendre des mesures de prévention. De plus, les recherches sur les nouveaux médicaments et traitements laissent entrevoir des solutions de rechange bien meilleures que les médicaments disponibles à l'heure actuelle.