

ALZHEIMER EN QUELQUES MOTS

FORME SPORADIQUE DE LA MALADIE

C'est la forme la plus commune de la maladie, qui touche jusqu'à 98% des patients. Elle frappe de façon indifférenciée dans la population, avec des symptômes apparaissant en général après l'âge de 65 ans et qui peuvent être influencés par des facteurs de risques physiologiques (obésité, diabète, hypertension, sédentarité, manque d'activité physique), cognitifs (faible niveau d'éducation ou d'activité intellectuelle) ou environnementaux (tabagisme, isolement social).

FORME GÉNÉTIQUE DE LA MALADIE

Elle concerne 2% des cas. Il s'agit d'une forme précoce, souvent agressive, survenant avant 65 ans. On connaît à l'heure actuelle 3 gènes différents responsables de ces formes héréditaires: la préséniline 1 (PSEN1) et 2 (PSEN2) ainsi que le gène précurseur de l'amyloïde (APP).

STADES DE LA MALADIE

La maladie d'Alzheimer évolue par stades. Différentes classifications, allant du stade 1 à 7, ou encore un classement par gravité de la démence allant de légère à très sévère, permettent de situer l'évolution de la maladie. Ces classifications

ont été bouleversées ces dernières années avec notamment la proposition de Bruno Dubois, de l'hôpital de la Salpêtrière, de considérer la maladie d'Alzheimer dans sa globalité et non en se focalisant seulement sur les stades déjà avancés des patients présentant des formes de démence.

PHASE DE LATENCE

Aujourd'hui, on peut déceler la maladie d'Alzheimer alors que le patient ne présente pas de symptômes, il est alors question de phase dite de latence clinique, la maladie se prépare mais ne s'exprime pas encore. Le diagnostic de la maladie peut être posé de façon fiable et précoce grâce à l'existence de biomarqueurs connus observables dans le liquide céphalorachidien prélevé par ponction lombaire ou encore par imagerie cérébrale. Les premières lésions cérébrales peuvent ainsi se manifester

jusqu'à vingt ans avant les premiers symptômes.

PHASE PRODROMALE

C'est le moment où les premiers symptômes avant-coureurs de la maladie apparaissent, généralement bénins ou n'altérant pas les activités de la vie quotidienne. À ce stade, il est possible de déceler la pathologie par un test de mémoire.

PHASE DÉMENTIELLE

C'est la phase principale de cette maladie, qui est aussi la plus connue car directement observable. Elle se manifeste par des pertes de mémoire plus ou moins profondes, des difficultés à s'orienter, à s'exprimer, à raisonner, mais aussi par des accès d'irritabilité ou d'agressivité. Globalement, les patients évoluent vers une perte progressive d'autonomie qui varie selon la gravité de la démence, et qui peut aller d'un stade léger à très sévère.

Alors, peut-on espérer que ces recherches débouchent sur des traitements dans un avenir proche? En tout état de cause, leur concrétisation sous forme de traitement pour l'homme prendra des années. Aussi encourageantes que soient les études précliniques, la prudence s'impose quant à leur application en médecine car on ne compte plus les traitements qui, efficaces chez la souris, ont échoué chez l'homme. Avant de recevoir une autorisation de mise sur le marché, une molécule thérapeutique doit passer par des études cliniques de différentes phases, toujours plus poussées, allant de I à III, un résultat positif en phase III, permettant ainsi l'avènement d'un nouveau traitement.

Au cours de la dernière décennie, plus de 50 médicaments candidats ont passé avec succès les essais cliniques de phase II, études pilotes menées sur environ 500 volontaires, dans le but de déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. Mais aucun de ces médicaments potentiels n'a franchi la phase III, où il s'agit de comparer l'effet de la substance active à celle d'un

placebo, cette fois sur des milliers de personnes. En clair, aucun nouveau médicament significatif pour la maladie d'Alzheimer n'a été approuvé au cours des 14 dernières années.

Les chercheurs ne s'avouent pas vaincus, et développent notamment d'autres stratégies ciblant la protéine tau. Un vaccin actif nommé AADvac1, dirigé contre les protéines pathologiques tau est actuellement en étude. Sa tolérance et ses possibles effets secondaires sont testés sur des groupes de 20 à 80 volontaires. À ce stade, on constate des effets indésirables mineurs comme des réactions au site d'injection après administration. Le vaccin AADvac1 semble entraîner une réponse immunitaire sûre, forte et ciblée exactement sur la protéine tau. Mais il restera à établir l'innocuité du traitement et son efficacité contre la maladie. Les premiers résultats sont encourageants, mais doivent être confirmés. L'AADvac1 pourrait ralentir l'atrophie cérébrale causée par la maladie d'Alzheimer: chez les patients testés, le déclin cognitif est moins important.

En ce qui concerne des études plus avancées de stade III, deux molécules, l'idalopirdine et ➤